

**AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES**

N°BU : 2012XXXXXXXXX

THÈSE

**NOUVELLES TRANSFORMATIONS ORGANOCATALYSÉES
ÉNANTIOSÉLECTIVES À PARTIR DE COMPOSÉS
DICARBONYLÉS ET DE NITROALCÈNES**

Présentée et soutenue publiquement par

Wilfried RAIMONDI

Pour obtenir le grade de **Docteur en Sciences**
d'Aix-Marseille Université
Faculté des Sciences et Techniques

Le 6 décembre 2012

Discipline : **Chimie Organique**

Directeurs de thèse : Prof. J. RODRIGUEZ et Dr. D. BONNE

Ecole Doctorale des Sciences Chimiques de Marseille : E.D. 250

JURY

Professeur Yannick LANDAIS	Université de Bordeaux	Rapporteur
Professeur Jieping ZHU	Université de Lausanne	Rapporteur
Docteur Jérôme BLANCHET	Université de Caen	Examineur
Docteur Laurence FERAY	Aix-Marseille Université	Examinatrice
Docteur Damien BONNE	Aix-Marseille Université	Co-Directeur
Professeur Jean RODRIGUEZ	Aix-Marseille Université	Directeur

J'adresse mes sincères remerciements à:

Monsieur Yannick Landais

Professeur à l'Université de Bordeaux, Talence

Monsieur Jieping Zhu

Professeur à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne (Suisse)

Monsieur Jérôme Blanchet

Chargé de Recherche à l'Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Caen, Caen

Madame Laurence Feray

Maitre de Conférence à l'Université d'Aix-Marseille, Marseille

Monsieur Damien Bonne

Maitre de Conférence à l'Université d'Aix-Marseille, Marseille

Monsieur Jean Rodriguez

Professeur à l'Université d'Aix-Marseille, Marseille

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Remerciements

« Voilà... C'est fini... » comme le chante Jean-Louis Aubert. J'ai l'impression d'avoir passé mon entretien il y a à peine quelques semaines. Si ces trois années de thèse se sont déroulées si rapidement, c'est sûrement grâce à l'atmosphère familiale et conviviale qui règne au labo. Je n'aurais pas pu trouver de meilleure équipe au sein de laquelle réaliser ce doctorat.

Mes remerciements s'adressent dans un premier temps à mon directeur de thèse, le professeur Jean Rodriguez, grâce auquel j'ai eu le privilège d'intégrer cette formidable équipe qu'est STeRÉO et de travailler sur ce sujet intéressant qui était le mien. Je garderai toujours un profond respect pour le directeur d'institut, mais aussi et surtout pour l'homme qui a su m'éblouir par son immense culture scientifique, son professionnalisme, sa disponibilité malgré ses importantes responsabilités, ses nombreux et précieux conseils, et même ses « coups de gueule », car s'ils ont été sur le moment difficiles à encaisser, j'ai compris qu'ils n'avaient pour unique but que de révéler mon potentiel et de me faire évoluer. J'espère avoir été malgré tout à la hauteur de vos attentes, et que cette envie et curiosité scientifique qui vous anime se perpétue au fil des décennies à venir.

J'en viens ensuite naturellement à mon co-directeur de thèse, celui qui ne rate (presque) jamais une réaction : Damien Bonne. Merci pour ton encadrement ainsi que pour l'autonomie que tu m'as laissée au cours de ces trois années. J'ai appris beaucoup à tes côtés, tant sur un plan pratique que théorique. Merci également et surtout pour avoir supporté avec moi cette équipe de rêve et au talent certain et inégalé qu'est le PSG. N'oublie jamais : PARIS EST MAGIQUE !!!!!!!!!!! Compte sur moi pour revenir avec une bouteille de champagne quand Paris sera champion de France ;)

Un grand merci aux anciens doctorants qui m'ont donné un avant-goût de l'ambiance du labo lors de mon entretien, contribuant ainsi à mon choix, et ont rendu mon intégration aussi facile : Thomas, Raph, Chris (ne t'inquiète pas, je ne te chambrerai pas trop quand Paris sera champion !), Romain, Mathieu (merci aussi pour tes réponses à mes questions incessantes sur la Humboldt) et Marc. Bonne chance à vous tous !!!

Je garderai également un souvenir impérissable du trio infernal, que dis-je, des drôles de dames du labo, j'ai nommé Alice, Alex et Cécile. Comme vous m'avez fait rire !! Grâce à vous, je n'ai plus de sang, mais de la caféine dans les veines !! Un merci spécial à Cécile qui m'a fait passer du côté obscur de la force en me convertissant au pastis grâce (à cause ???) de ses petites boules anisées. Votre gentillesse et votre bonne humeur (sans mentionner vos rires aigus) hantent désormais ce qui était jadis mon bureau, ainsi que ma mémoire.

Je poursuivrai cette série en remerciant Fab, qui s'est démené corps et âme dans cette expérience qu'est la thèse. Cela n'a pas toujours été facile pour toi mais tu as su rebondir et faire face malgré tout. Merci pour ton implication dans la vie collective (notamment pour les barbecues, entre autres) et pour avoir créé et fait vivre autant que possible l'association des doctorants de Marseille. Tu étais un moteur de cette équipe, apprécié de tous, et je ne peux qu'être ravi d'avoir partagé ces trois années en ta compagnie. Je te souhaite tout le meilleur pour la suite et beaucoup de bonheur avec Alexandra. Tu le mérites largement.

Voici maintenant un petit paragraphe spécial pour deux doctorants spéciaux. Dans un premier temps, merci Momar d'avoir été mon éternel rival pendant deux années. J'espère que tu ne rages pas trop d'être resté le jeune padawan !! Ton visage toujours souriant est un réel bol d'air pour chacun des membres de l'équipe. Ne te repose pas sur tes lauriers et continue de faire avancer la chimie ;) Je me tourne ensuite vers ma petite Christèle. Je suis plus que ravi d'avoir pu apprendre à te connaître davantage au cours de ma dernière année de thèse, et ne peux que regretter de ne pas l'avoir fait plus tôt. Tu es une bosseuse hors du commun et une personne extraordinaire qui gagne à être connue. Il faut juste que tu en sois persuadée et que tu aies confiance en toi. Si tu es là, ce n'est pas par hasard. Promis, j'essaierai d'arrêter de « bouffonner » ;)

J'ai également une petite pensée pour Seb qui s'est cassé les dents sur les cyclohexanes grâce à moi !! Sans rancune vieux ;) Au risque de t'encourager, merci pour tes blagues carambar qui nous ont malgré tout fait rire (ou affligés par moments). Un grand merci à David pour avoir supporté mes aboiements incessants au labo. Je n'ai pas été un modèle en matière de rangement et j'en suis désolé. Je ne suis pas près d'oublier les nombreuses soirées jeux que nous avons faites, et encore moins tes fameux pois chiches au chorizo. Si j'ai autant apprécié cette dernière année de thèse, c'est en très grande partie grâce à toi. Courage pour la suite.

Je remercie ensuite les autres doctorants dont j'ai partagé le quotidien : Maria, Damien, Jaime, Juan Carlos, NDiak, Haiying et Faisal, sans oublier les nouveaux entrants : Yajun, Julien, Jérémy et Muhammad. Je vous souhaite que votre thèse soit riche en publications. Faites perdurer l'ambiance qui règne au labo !!

Je n'en serais sûrement pas là sans toi, Olivier. Si ton assurance peut parfois être perçue comme un excès de vanité, tu as su me la transmettre et me donner confiance en moi sur un plan professionnel. Merci de m'avoir pris sous ton aile pendant ton séjour et sache que je ne l'oublierai pas.

Je remercie également mon collègue de contrepèteries, mon acolyte de blagues vaseuses (tu as un concurrent sérieux depuis peu), mon coloc' de choc, le fameux Jean-Marie (ou Mimi-Jean) !! Quel phénomène !! Si tu n'existais pas, il faudrait t'inventer !! On en aura eu des fous rires au cours de nos trois mois de vie sous le même toit (dont le fameux resto du Vieux-Port). Merci pour tous ces moments de bonheur inoubliables que tu m'as fait partager. Tu pourras indéfiniment compter sur mon amitié.

J'adresse ma gratitude aux autres post-docs pour leur bonne humeur et leurs conseils : Marie, Hadjira, Kishor, Sébastien, Loic, Dmitry, Adrien et Karel.

Cette équipe ne serait pas ce qu'elle est sans ceux qui en sont, à mon sens, les piliers. Un grand merci à Sylvie, Jacques, Yo (j'aurai ma revanche aux fléchettes), Michel, Cyril, Jean-Marc, Virginie, Gaëllechou, Alain, Jean-Luc, Olivier (Paris champion cette année !! Eh oui !!), Laurent, Thierry, Stéphane, Xavier (je regrette que tu n'aies pas intégré le labo en même temps que moi. Merci pour les discussions professionnelles et personnelles qu'on a pu avoir, qu'elles aient eu lieu au labo ou autour d'un plateau de jeu) et Didier. Vous avez toujours su être présents lorsque j'en avais besoin, et je garderai en mémoire de nombreux éclats de rire, votre gentillesse, votre joie de vivre et votre générosité. Une mention spéciale à Gaëlle, Sylvie et Virginie pour leur investissement quotidien dans la vie collective du labo, et qui mettent un peu de douceur dans ce monde de brutes. J'aurai une

pensée particulière pour Jean-Pierre Dulcère que j'ai eu la chance de cotoyer au cours de ces trois années et qui nous a quitté peu de temps avant ma soutenance de thèse. Merci pour ta gentillesse ainsi que pour les discussions enrichissantes que nous avons échangées. Nous ne t'oublierons jamais.

J'aimerais dire un mot à ceux qui ont du me supporter en tant qu'encadrant, mes anciens stagiaires, Julie, Clémence, Jakub, Geoffrey et Morgane, mais également tous mes étudiants de TP d'IUT. Je vous souhaite de réussir dans la suite de votre cursus. Merci également à Seb pour les moments de complicité qu'on a eu et pour les séances de muscu intensives (plus pour toi que pour moi !!). Un grand merci à ma Agathe ! Je n'étais pas ton encadrant direct (disons plutôt de substitution), mais tu es sans doute à l'heure actuelle la personne qui est passée par le labo avec laquelle j'ai tissé le plus de liens. On aura sacrément rigolé pendant six mois, au labo et en dehors. Je te souhaite tout le bonheur possible pour la suite et te fais de gros poutoux truffe.

Je pense n'avoir oublié personne au niveau du laboratoire. Il me reste à remercier ceux qui m'ont soutenu en dehors du cadre purement professionnel.

Dans un premier temps, je remercierai naturellement ma famille d'avoir cru en moi. Un grand merci à mon papa pour avoir contribué à faire de moi l'homme que je suis aujourd'hui. J'aurais aimé que tu puisses être présent lors du sacre final, malheureusement la vie en a décidé autrement mais j'espère avoir tout de même fait ta fierté. Tu seras toujours dans mon cœur. Je remercie ma maman pour les nombreux sacrifices qu'elle a faits, et qui a su rester forte malgré les divers obstacles rencontrés ces dernières années, sans omettre la préparation du pot de thèse. Merci également à ma sœur pour m'avoir supporté pendant vingt ans (et ce n'est pas fini), à mon frère, ma belle-sœur et ma petite nièce adorée.

J'exprime ma profonde gratitude à ma grand-mère pour l'amour et le soutien inconditionnel qu'elle m'a prodigué tout au long de ces années. Ce doctorat, c'est en quelque sorte un peu le tien aussi. Je t'aime mémé.

Je terminerai en remerciant Bertrand, sans qui ma vie marseillaise aurait été bien fade. Je ne serai pas capable d'énumérer les nombreuses sorties qu'on a faites, mais elles resteront ancrées dans ma mémoire pendant un long moment. Merci pour les soirées jeux, les nombreux matches de rugby regardés au O'Quinze, ceux de basket regardés avec ferveur chez toi, les restos, les dimanches après-midi au Torrédaction, les balades dans les calanques, les quelques joggings, etc. Merci aussi sur un plan plus personnel pour m'avoir appris à me connaître un peu mieux au travers de nombreuses discussions.

J'espère n'avoir oublié personne, sans quoi il m'en verra désolé. Grâce à vous tous, j'ai passé trois années exceptionnelles. Je n'aurais pas pu trouver un meilleur labo dans lequel effectuer ma thèse et, si mon séjour dans le sud avait mal débuté, j'en pars aujourd'hui avec une grande tristesse. Merci encore une fois d'avoir été là. Je vous souhaite le meilleur pour la suite, et que cette grande famille qu'est STeRéO perdure, ainsi que l'atmosphère conviviale qui l'anime.

A ce jour, la majeure partie des travaux présentés dans ce manuscrit a donné lieu à :

- **Sept publications :**

Expeditious, Metal-Free, Domino, Regioselective Synthesis of Highly Substituted 2-Carbonyl- and 2-Phosphorylfurans by Formal [3+2] Cycloaddition Raimondi, W.; Dauzonne, D.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *23*, 6119.

Enantioselective Organocatalytic Michael Addition of Cyclobutanones Mailhol, D.; Sanchez Duque, M. M.; Raimondi, W.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3523.

Asymmetric Transformations involving 1,2-Dicarbonyl Compounds as Pronucleophiles Raimondi, W.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6763.

Activation of 1,2-Ketoesters with Takemoto's Catalyst toward Michael Addition to Nitroalkenes Raimondi, W.; Baslé, O.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 563.

1,2-Dicarbonyl Compounds as Pronucleophiles in Organocatalytic Asymmetric Transformations (Highlight) Raimondi, W.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 40.

Highly Diastereo- and Enantioselective Organocatalytic Michael Addition of α -Ketoamides to Nitroalkenes Baslé, O.; Raimondi, W.; Sanchez Duque, M. M.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5246.

One-Pot Asymmetric Cyclohydroxylation Sequence for the Enantioselective Synthesis of Functionalised Cyclopentanes Raimondi, W.; Lettieri, G.; Dulcère, J.-P.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7247.

- **Quatre communications orales :**

Novel Reactivity of 1,2-Dicarbonyl Compounds in Organocatalyzed Reactions
7èmes Rencontres de Chimie Organique de Marseille, 2012 (Marseille, 13)

Novel Reactivity of 1,2-Dicarbonyl Compounds in Asymmetric Synthesis
SECO 49, 2012 (Annecy, 74)

Novel Reactivity of 1,2-Dicarbonyl Compounds in Asymmetric Transformations
2èmes Journées de l'Ecole Doctorale, 2012 (Marseille, 13)

1,2-Dicarbonyl Compounds as Pronucleophiles in Asymmetric Transformations
Journées Franco-Italiennes de Chimie, 2012 (Marseille, 13)

- **Quatre communications par affiche :**

Highly Diastereo- and Enantioselective Michael Addition of α -Ketoamides to Nitroalkenes

- Journées de la SCF-PACA, 2011 (Toulon, 83)
- 1ères Journées de l'Ecole Doctorale, 2011 (Marseille, 13)

One-Pot Asymmetric Michael Addition – Intramolecular Carbohydroxylation Sequence for the Enantioselective Synthesis of Cyclopentanone Oximes

- 6èmes Rencontres de Chimie Organiques de Marseille, 2011 (Marseille, 13)
- Journées de Chimie Organique, 2011 (Palaiseau, 91)

- **Un prix :**

Meilleure communication orale

7èmes Rencontres de Chimie Organiques de Marseille, 2012 (Marseille, 13)

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE : CONTEXTE DU SUJET	23
A. « MULTIPLE BOND-FORMING TRANSFORMATIONS »	24
B. L'ADDITION DE MICHAEL	25
C. L'ORGANOCATALYSE ASYMETRIQUE	26
D. LES NITROALCENES	30
E. LE PROJET	32

CHAPITRE I

I. INTRODUCTION	37
II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	38
A. LES ALCALOÏDES DE QUINQUINA	38
B. LES THIOUREES	40
C. LES SQUARAMIDES	48
D. LES UREES	50
III. CYCLOCARBOHYDROXYLATION ASYMETRIQUE MONOTOPE	52
A. SYNTHÈSE DES NITROALCENES	52
A. CONDITIONS ACIDES	52
B. CONDITIONS BASIQUES.....	53
B. OPTIMISATION DE L'ADDITION DE MICHAEL ORGANOCATALYSEE	55
C. HETEROCYCLISATION [3+2] DIASTERESELECTIVE – ETAPE DE FRAGMENTATION	57
D. DEVELOPPEMENT DE LA SEQUENCE MONOTOPE	59
E. EXTENSION DU CHAMP D'APPLICATION A DIVERS PRO-NUCLEOPHILES	61
A. CREATION D'UN CENTRE STEREOGENE QUATERNAIRE.....	61
i. Synthèse des substrats	61
ii. Application dans la réaction monotope développée	61

B. ACCES AUX CYCLOPENTANES PORTANT UN TROISIEME CENTRE STEREOGENE	62
i. Synthèses des 2-(<i>E</i>)- et 2-(<i>Z</i>)-crotylmalonate de méthyle	62
ii. Engagemment du 2-crotylmalonate de méthyle dans la réaction consécutive	63
C. UTILISATION DES ALLYLCYANOESTERS.....	64
i. Rappel bibliographique.....	64
ii. Synthèse des allylcycanoesters	65
iii. Application des 2-allylcycanoesters dans la réaction monotope organocatalysée.....	65
F. POST-FONCTIONNALISATIONS.....	66
A. LACTAMISATION.....	66
B. REDUCTION DIASTEREOSELECTIVE DES OXIMES	68
IV. <u>CONCLUSION TRANSITOIRE ET PERSPECTIVES</u>	69

CHAPITRE II

I. <u>INTRODUCTION</u>.....	73
II. <u>RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</u>	74
A. CATALYSE METALLIQUE	74
B. CATALYSE ORGANIQUE	76
III. <u>UTILISATION DES 1,2-CETOAMIDES EN TANT QUE PRO-NUCLEOPHILES</u>	80
A. SYNTHÈSE DES 1,2-CETOAMIDES.....	80
B. OPTIMISATION DES CONDITIONS OPERATOIRES.....	81
C. DEVELOPPEMENT DE LA METHODOLOGIE	83
D. INFLUENCE DU CETOAMIDE ET LIMITATIONS.....	85
A. ENCOMBREMENT STERIQUE DU CETOAMIDE	85
B. SUBSTITUTION DU NOYAU AROMATIQUE DU CETOAMIDE.....	85
C. INFLUENCE DU PROTON DE L'AMIDE.....	86
E. ETAT DE TRANSITION.....	87

F. CONSTRUCTION DE CARBOCYCLES A SIX CHAINONS	88
A. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	88
B. SYNTHÈSE DES CYCLOHEXANES POLYFONCTIONNALISÉS	93
IV. <u>EXTENSION DE L'ADDITION DE MICHAEL AUX 1,2-CETOESTERS</u>.....	96
A. SYNTHÈSE DES 1,2-CETOESTERS.....	96
B. CHOIX DES CONDITIONS OPÉRATOIRES.....	98
C. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODOLOGIE	100
D. UTILISATION DE NITROALCÈNES α,β-DISUBSTITUÉS	102
E. LIMITATIONS.....	103
A. EMPLOI DU (<i>E</i>)-2-NITRO-3-PHENYLPROP-2-EN-1-OL	103
B. ENCOMBREMENT STÉRIQUE DU PRO-NUCLÉOPHILE	104
C. UTILISATION DE LA (<i>E</i>)-2-(2-NITROVINYL)PYRIDINE.....	104
D. UTILISATION DES 3-NITROACRYLATES.....	105
F. ÉTAT DE TRANSITION.....	105
G. POST-FONCTIONNALISATIONS DES ADDUITS DE MICHAEL	106
A. TENTATIVES DE RÉDUCTION DU GROUPEMENT CARBONYLE	106
B. CONSTRUCTION DE CARBO- ET D'HÉTÉROCYCLES À CINQ CHAINONS.....	107
V. <u>SYNTHÈSE MONOTOPE DE 2-CARBONYL- ET 2-PHOSPHORYLFURANES</u>.....	109
A. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	110
B. PRÉPARATION DES NITROALCÈNES HALOGENÉS	112
C. OPTIMISATION DES CONDITIONS OPÉRATOIRES.....	113
D. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODOLOGIE	114
A. SYNTHÈSE DE 2-CARBONYLFURANES	114

B. EXTENSION DE LA METHODOLOGIE AUX 2-PHOSPHORYLFURANES	115
i. Formation de 1,2-cétophosponates	116
ii. Synthèse des 2-phosphorylfuranes	116
E. LIMITATIONS.....	117
A. NITROALCENES ALIPHATIQUES	117
B. VARIATION DU DERIVE 1,2-DICARBONYLE	117
i. Utilisation du pyruvate d'éthyle	117
ii. Utilisation du bromopyruvate d'éthyle	117
C. ALKYLIDENES MALONONITRILES	118
i. Synthèse des substrats	118
ii. Utilisation des alkylidènes malononitrile.....	118
F. ATROPOISOMERIE	119
VI. <u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</u>	122
<u>CONCLUSION GENERALE</u>.....	123

Liste des abréviations

Liste des abréviations

Ac : acétate

Ar : aryle

atm : atmosphère

Bn : benzyle

Boc : *ter*-butoxycarbonyle

Cy : cyclohexyle

DABCO : 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octane

DBU : 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undéc-7-ène

DCC : dicyclohexylcarbodiimide

DCE : 1,2-dichloroéthane

DIPEA : diisopropyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

E⁺ : électrophile

ee : excès énantiomérique

eq : équivalents

Et : éthyle

ET : état de transition

GEA : groupement électroattracteur

GP : groupement protecteur

h : heure

Hz : hertz

INOC : Intramolecular Nitrile oxide - Olefin Cyclization

ISOC : Intramolecular Silylnitronate - Olefin Cyclization

i-Pr : *iso*-propyle

l : *like* (configuration relative)

lk : *like* (topicité)

M : mol par litre
MBFT's : Multiple Bond-Forming Transformations
Me : méthyle
min. : minutes
Ms : mésyle
MTBE : méthyl *ter*-butyl éther
NBS : *N*-bromosuccinimide
n.d. : non déterminé
Nu⁻ : nucléophile
Ph : phényle
PHN : phénanthryle
ppm : partie par million
rd : ratio diastéréomérique
Rdt : rendement
re : ratio énantiomérique
s-Bu : *sec*-butyle
S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2
T °C : température en degrés Celsius
t.a. : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
t-Bu : *ter*-butyle
Tf : triflyle
TFAA : anhydride trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TM : tamis moléculaire
TMS : triméthylsilyle
u : *unlike* (configuration relative)
ul : *unlike* (topicité)

Introduction générale

Introduction générale : Contexte du sujet

- *Citius, altius, fortius* - Henri Didon, 1891.

Exprimée en toute fin de XIX^{ème} siècle par le prêtre dominicain Henri Didon, cette maxime a été rendue célèbre trois ans plus tard par le baron Pierre de Coubertin à l'occasion de la création du comité international olympique. Traduisant le fondement et la raison d'être des sports athlétiques, cette devise peut désormais être adaptée à la plupart des domaines, y compris la chimie, car c'est bien ce qui caractérise le chimiste d'aujourd'hui : l'envie d'aller toujours plus loin, de viser toujours plus haut et de plus en plus vite. Résoudre un tel défi est d'autant plus gratifiant pour le chimiste qu'il doit composer avec des contraintes écologiques et économiques qui lui sont imposées. L'économie s'est en effet rapidement implantée au cœur de la synthèse organique moderne. L'efficacité d'une séquence réactionnelle se mesure bien sûr par son rendement global et sa sélectivité, mais également par des paramètres tels que les besoins en matière première, en énergie, en temps et en ressources humaines. De même, le nombre d'étapes intervient comme un facteur clé dans l'évaluation de l'efficacité d'une séquence réactionnelle. Si celui-ci peut être diminué en fonction de l'ingéniosité du chimiste lors de l'établissement du plan de synthèse, le développement de méthodologies originales constitue une voie très prometteuse et au moins aussi puissante.

Le projet de thèse consiste en l'élaboration de telles méthodologies grâce à l'utilisation des outils les plus modernes de la chimie organique que sont les « Multiple Bond-Forming Transformations » (MBFT's) et l'organocatalyse asymétrique, afin de générer des molécules complexes, optiquement actives et possédant une large diversité fonctionnelle de manière hautement économique et écologique. Le potentiel synthétique des nitroalcènes et l'important nombre de sites réactionnels des composés 1,2- et 1,3-dicarbonylés rendent ces substrats particulièrement indiqués quant à une exploitation dans des MBFT's. Nous avons d'abord envisagé la mise au point d'une transformation organocatalysée consécutive faisant intervenir une séquence Michael énantiosélective – Hétérocyclisation [3+2] diastéréosélective – Fragmentation à partir de 2-allylmalonates et de nitrooléfines. Nous nous sommes ensuite intéressés au développement de l'addition de Michael organocatalysée de différents dérivés 1,2-dicarbonylés sur les nitroalcènes.

Dans un premier temps, il nous semble utile d'exposer succinctement quelques définitions et généralités portant sur les mots-clés de notre projet, parmi lesquels figurent les MBFT's, l'addition de Michael, l'organocatalyse asymétrique et les nitroalcènes. Une brève étude bibliographique traitant de l'addition de Michael organocatalysée asymétrique de divers dérivés 1,3-dicarbonylés sur les nitrooléfines dont nous nous sommes inspirés sera présentée. Celle-ci sera suivie de la présentation de nos résultats quant à la transformation monotope stéréosélective Michael – Hétérocyclisation [3+2] – Fragmentation envisagée, ainsi que de la valorisation synthétique de notre méthodologie.

Dans un second temps, nous montrerons l'utilité synthétique des composés 1,2-dicarbonylés en synthèse organique. Un rappel bibliographique non-exhaustif soulignera leur sous-exploitation en tant qu'espèces protonucléophiles dans des transformations asymétriques. Nous révélerons ensuite nos résultats quant à l'addition de Michael organocatalysée de 1,2-cétoamides et 1,2-cétoesters sur des nitrooléfines et les transformations subséquentes des adduits de Michael en carbo- et hétérocycles optiquement actifs.

Finalement, une synthèse domino de 2-carbonyl et 2-phosphorylfuranes à partir d' α -halo- α -nitroalcènes et de dérivés 1,2-dicarbonylés et de 1,2-cétophosphonates sera présentée, ainsi que les perspectives prometteuses d'une version asymétrique de cette méthodologie.

A. « Multiple Bond-Forming Transformations »

Ces dernières décennies ont vu les efforts des chimistes se focaliser sur l'élaboration de telles méthodologies. Notre groupe s'intéresse particulièrement au développement de MBFT's (Multiple Bond-Forming Transformations),¹ processus permettant la création de plusieurs liaisons covalentes en une seule opération. Les MBFT's comprennent plusieurs types de réactions dont les plus couramment utilisées au laboratoire sont définies ci-dessous.

- Réactions domino :

Elles constituent un processus impliquant au moins deux transformations s'effectuant dans les mêmes conditions réactionnelles, sans ajout de réactif ou de catalyseur, et au cours duquel les fonctions nouvellement créées sont impliquées dans les réactions suivantes.^{2,3} Leur première application connue en synthèse totale remonte à 1917, date à laquelle fut décrite par Robinson la synthèse de la tropinone à partir du succinaldéhyde, de la méthylamine et de l'acide acétonedicarboxylique.⁴

- Réactions multicomposés :

Les réactions multicomposés sont une classe particulière de transformations domino. Elles font intervenir au minimum trois composés qui sont combinés en un produit unique contenant la majeure partie des atomes ou fonctions de départ.^{5,6} Le premier exemple fut rapporté par Strecker en 1850.⁷

- Réactions consécutives :

La définition est similaire à celle des réactions domino, avec toutefois pour différence la possibilité de modifier les conditions réactionnelles en cours de processus (température, ajout d'un réactif, ...).

Toutes ces réactions sont dites monotopes, c'est-à-dire qu'elles s'effectuent dans le même milieu réactionnel. Les intermédiaires de synthèse ne sont pas isolés ce qui évite donc des étapes de séparation et de purification. En conséquence, la production de déchets est considérablement réduite, le gain de temps pour l'utilisateur est réel et le rendement chimique est augmenté. Elles répondent ainsi aux critères d'efficacité et d'économie des principes fondateurs de la chimie verte.⁸ Les MBFT's apparaissent donc comme un outil particulièrement performant donnant accès en un nombre limité d'étapes à des composés possédant une grande complexité structurale et une large diversité fonctionnelle. Elles sont de ce fait très utilisées dans la construction de bibliothèques de molécules hétérocycliques potentiellement biologiquement actives,⁹ et dans la synthèse totale de molécules complexes.¹⁰ De manière générale, les MBFT's représentent aujourd'hui un pilier majeur de l'économie en synthèse.

¹ Coquerel, Y.; Boddaert, T.; Presset, M.; Mailhol, D.; Rodriguez, J. *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences: Advances in Synthetic Chemistry*, Chap. 9, 187.; Pignataro, B., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010 et références citées.

² a) Tietze, L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. b) *Domino reactions in organic synthesis*, Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K.; Eds.; Wiley-VCH : Weinheim, Germany, 2006. c) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 314. d) Rodriguez, J. *Synlett*, **1999**, *5*, 505.

³ a) Coquerel, Y.; Filippini, M.-H.; Bensa, D.; Rodriguez, J. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 3078. b) Presset, M.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5706. c) Castillo, J. -C.; Presset, M.; Abonia, R.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2338.

⁴ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762.

⁵ *Multicomponent reactions*, Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH : Weinheim, Germany, 2005.

⁶ a) Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *24*, 4947. b) Allais, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 12945. c) Sanchez Duque, M. M.; Allais, C.; Isambert, N.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Top. Heterocyclic Chem.*, **2010**, *23*, 227. d) Lalli, C.; Bouma, M. J.; Bonne, D.; Masson, G.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 880. e) Presset, M.; Mohanan, K.; Hamann, M.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4124. f) El Asri, Z.; Génisson, Y.; Guillen, F.; Baslé, O.; Isambert, N.; Sanchez Duque, M. M.; Ladeira, S.; Rodriguez, J.; Constantieux, T.; Plaquevent, J.-C. *Green Chem.*, **2011**, *13*, 2549.

⁷ Strecker, A. *Annalen der Chemie und Pharmazie* **1850**, *75*, 27.

⁸ a) Clark, J. *Green Chemistry*, **1999**, *1*. b) Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 686.

⁹ a) Colombo, M.; Peretto, I. *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 677. b) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6234. c) Vaxelaire, C.; Winter, P.; Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3605.

¹⁰ a) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993. b) Touré, B. B.; Hall, D. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4439.

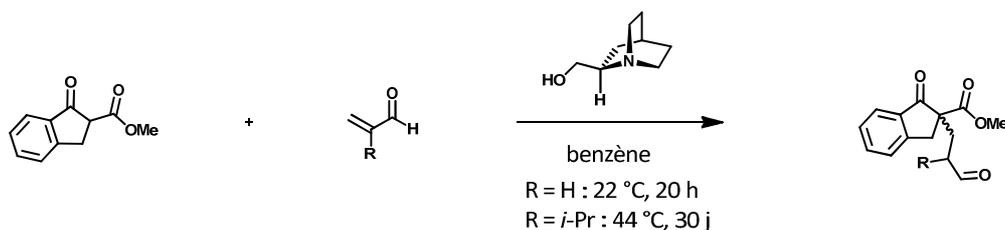
Un nombre important de réactions peuvent être impliquées dans ces MBFT's telles que l'aldolisation, la réaction de Mannich ou encore celle de Knoevenagel par exemple. Nous porterons cependant un intérêt particulier à l'addition de Michael.

B. L'addition de Michael

Si l'addition de Michael fut découverte dès 1883 par Claisen et Komnenos,^{11,12} il fallut toutefois attendre 1887 pour que Michael isole le premier adduit issu de la réaction entre le malonate d'éthyle et le cinnamate d'éthyle en présence d'éthanolate de sodium.¹³ La définition telle que nous la connaissons aujourd'hui de cette réactivité particulière fut donnée par Kolher, la décrivant comme l'addition 1,4 d'un atome de carbone nucléophile stabilisé sur un composé carbonyle α,β -insaturé. Depuis, l'addition de Michael s'est rapidement imposée comme une référence parmi les réactions permettant la création de liaisons C-C en conditions douces.

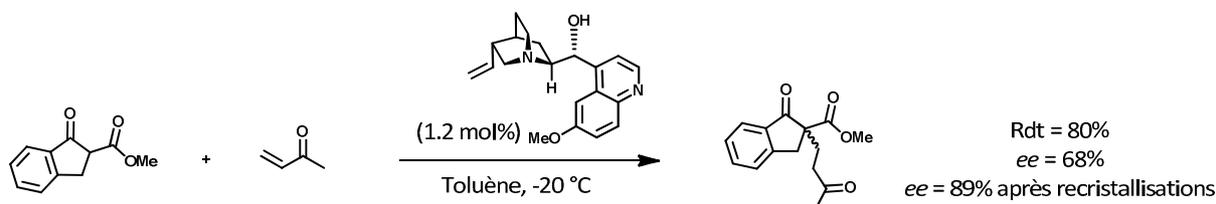
Les origines de la version asymétrique de l'addition de Michael remontent au milieu des années 50 grâce à l'emploi d'un catalyseur à base de quartz optiquement actif.¹⁴ Ces travaux furent suivis en 1973 par ceux de Langstrom et Bergson qui utilisèrent une quantité catalytique d'amine chirale pour promouvoir la condensation de 1,3-cétoesters sur l'acroléine et la 2-isopropylacroléine (Schéma 1).¹⁵ Cependant, aucun de ces deux groupes ne précisèrent ni la pureté optique, ni les excès énantiomériques de leurs adduits.

Schéma 1 : Travaux séminaux de Langstrom et Bergson sur l'addition de Michael asymétrique



Ce n'est que deux ans plus tard que le groupe de Wynberg mesura les excès énantiomériques de ses adduits issus d'une addition de Michael catalysée par la quinine. La réaction dans le toluène à -20 °C entre le même 1,3-cétoester que celui utilisé par Langstrom et la méthylvinylcétone fournit l'adduit désiré avec un rendement d'environ 80% et un excès énantiomérique de 68%. Cet excès fut amélioré par recristallisation pour finalement atteindre 89% (Schéma 2).¹⁶

Schéma 2 : Premier adduit de Michael pour lequel l'excès énantiomérique fut mesuré



¹¹ Komnenos, T. *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1883**, 218, 145.

¹² Tokoroyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 10, 2009.

¹³ Michael, A. *Journal für Praktische Chemie* **1887**, 35, 349.

¹⁴ Terent'ev, A.P.; Klabunovskii, E. I.; Budovskii, E. I. *Chem. Abstracts* **1955**, 49, 5263.

¹⁵ Langstrom, B.; Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 2, 3118.

¹⁶ Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4057.

Ce même groupe rapporta en 1979 cette addition conjuguée *via* l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase dérivé de la quinine. Cependant, bien que cet exemple ait été le premier décrivant l'usage d'un tel catalyseur, les excès énantiomériques ne dépassèrent pas 25%.¹⁷

Ces exemples marquèrent les débuts de l'addition de Michael catalysée par une base organique et pour lesquels l'induction asymétrique put être mesurée. Toutefois, malgré l'importance et les promesses de cette avancée, ces résultats tombèrent dans l'oubli et l'organocatalyse asymétrique ne connut un réel essor que vingt ans plus tard.¹⁸

C. L'organocatalyse asymétrique

Ces dernières années ont vu croître l'intérêt des industries pharmaceutiques envers les molécules énantiomériques. En effet, deux tiers des médicaments prescrits sont chiraux et nécessitent de n'être présents que sous la forme d'un énantiomère. Cependant, bien que la plupart des applications trouvent un intérêt biologique, d'autres domaines dépendent directement des propriétés propres à la chiralité des molécules, tels que l'agrochimie, l'industrie du parfum ou celle des matériaux *via* les cristaux liquides par exemple. Ceci s'est alors traduit par une forte demande d'élaboration de nouvelles méthodologies énantiosélectives.

A l'origine, deux approches permettaient l'obtention de molécules énantiomériques : la transformation chimique d'un précurseur préalablement optiquement actif et le dédoublement de racémique. Si le premier aspect présente le désavantage de nécessiter l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de précurseur chiral, le dédoublement de racémique ne peut fournir l'énantiomère désiré qu'à hauteur de 50% dans le meilleur des cas. Les chimistes ont donc cherché à imiter les processus naturels enzymatiques de catalyse asymétrique permettant l'obtention de quantités importantes de produit optiquement actif à partir d'une unique molécule de catalyseur chiral, constamment régénérée. La percée dans ce domaine a été réalisée par Knowles au début des années 70 par l'intermédiaire de la catalyse organométallique,¹⁹ ce qui lui a valu, en compagnie de Sharpless et de Noyori, le prix Nobel de chimie en 2001. Suite à cette révolution, les catalyses organométalliques et enzymatiques ont pendant longtemps été les voies les plus utilisées tant à l'échelle du laboratoire que dans le milieu industriel.

Si la première réaction organocatalysée fut effectuée dès la fin du XIX^e siècle par Knoevenagel qui utilisa la pipéridine pour condenser le 3-oxobutanoate d'éthyle sur le benzaldéhyde,²⁰ ce n'est que dix-huit années plus tard que Bredig et Fiske rapportèrent la toute première réaction organocatalysée asymétrique,²¹ suivie par les travaux de Pracejus en 1960.²² Il fallut cependant attendre le début du XXI^e siècle pour que l'organocatalyse connaisse un réel essor grâce à MacMillan, Barbas et List, inspirés par les travaux d'Hajos et Parrish qui développèrent la première condensation aldolique énantiosélective intramoléculaire catalysée par la proline en 1971.²³ De nos jours, la catalyse organique trouve de nombreuses applications en chimie organique de synthèse comme l'illustre l'évolution exponentielle du nombre d'articles y faisant référence au cours des douze dernières années (Schéma 3).

¹⁷ Hermann, K.; Wynberg, H. J. *Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238.

¹⁸ Nugent, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8936.

¹⁹ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1970**, *172*, 232.

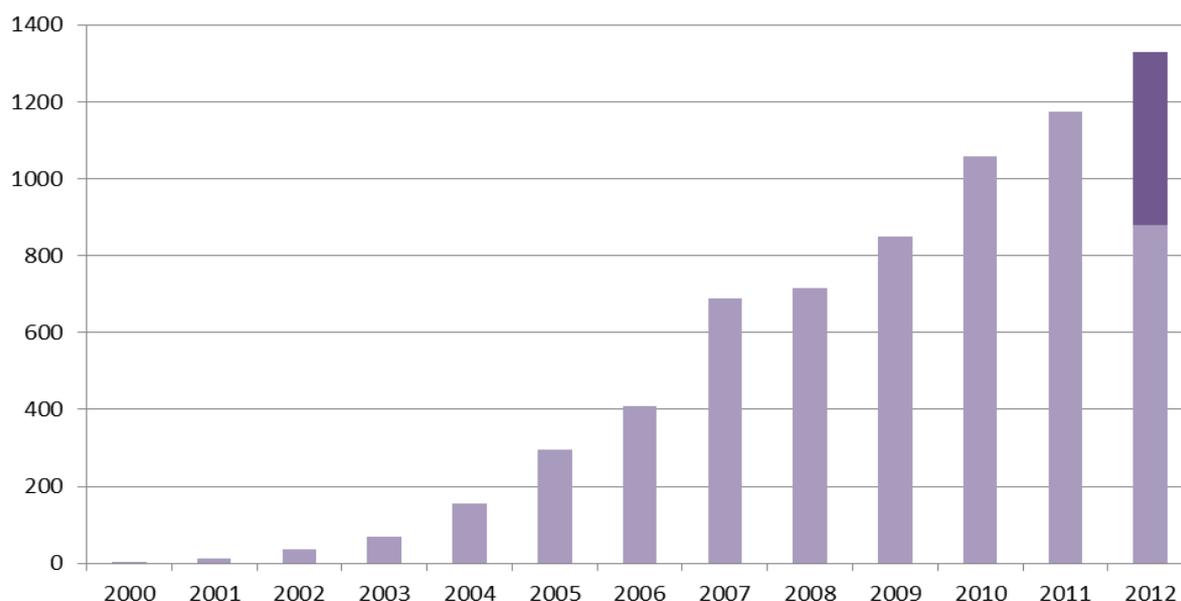
²⁰ a) Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 172. b) List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1730.

²¹ Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

²² Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.

²³ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, **1971**. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, *10*, 496.

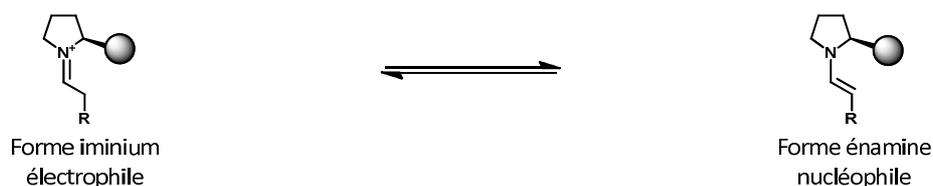
Schéma 3 : Evolution du nombre d'articles concernant l'organocatalyse depuis 2000 et prédictions pour 2012



Un tel succès s'explique par les avantages offerts par l'organocatalyse vis-à-vis des catalyses organométalliques et enzymatiques. En effet, contrairement aux complexes métal – ligands, les organocatalyseurs sont stables et ne nécessitent pas un milieu rigoureusement anhydre ou anaérobie. Ils sont de plus applicables à une gamme de substrats plus importante que leurs homologues enzymatiques, et sont facilement accessibles puisque synthétisables ou commercialement disponibles.

L'organocatalyse fait majoritairement intervenir deux types d'interactions.²⁴ Le premier d'entre-eux implique la formation réversible de liaisons covalentes entre au moins un substrat et le catalyseur. Ce type d'interactions comprend plusieurs modes d'activation dont le plus représenté est l'activation énamine – iminium. Il nécessite l'emploi d'un catalyseur organique le plus souvent dérivé de la proline formant avec le substrat, en général un aldéhyde ou une cétone, un équilibre entre une énamine nucléophile et un iminium électrophile, offrant un énorme potentiel en matière de réactivité (Schéma 4).

Schéma 4 : Activation par équilibre iminium – énamine



Si ce mode d'activation fut employé dès 1971 par Hajos et Parrish,²³ il ne fut toutefois complètement exploité qu'au début des années 2000. Le potentiel électrophile de la forme iminium fut utilisé par le groupe de MacMillan, qui développa à partir d'aldéhydes α,β -insaturés les premières réactions de Diels – Alder et cycloadditions 1,3-dipolaires organocatalysées hautement énantiosélectives,^{25,26} suivies de la première alkylation organocatalysée asymétrique de Friedel – Craft.²⁷ Le potentiel nucléophile de la forme énamine fut

²⁴ MacMillan, D. W. C., *Nature*, **2008**, 455, 304.

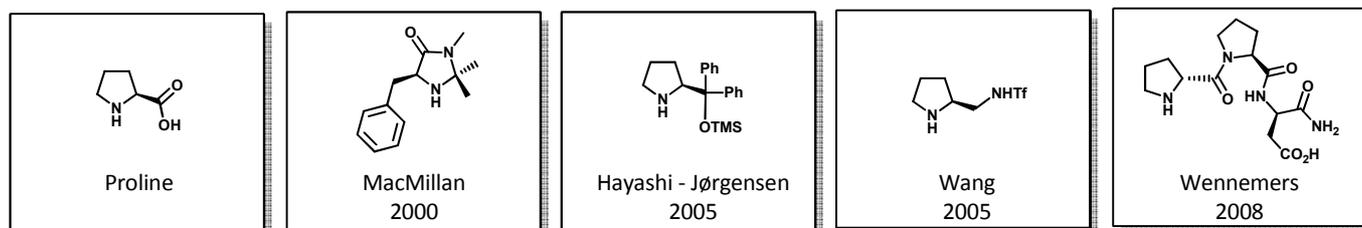
²⁵ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243.

²⁶ Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9874.

²⁷ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4370.

simultanément exploité par le groupe de Barbas lors de l'aldolisation intermoléculaire organocatalysée de l'acétone sur divers aldéhydes, donnant accès à des alcools optiquement actifs.²⁸ Ces travaux furent suivis peu de temps après par ceux de List qui étendit cette réaction à la synthèse de 1,2-diols *anti*.²⁹ Finalement, les portes vers l'utilisation de la catalyse organique en synthèse asymétrique furent définitivement ouvertes en 2002 par MacMillan qui parvint à effectuer la réaction d'aldolisation croisée organocatalysée d'aldéhydes.³⁰ Ce concept désormais bien connu est très employé dans de nombreuses réactions organocatalysées et de nombreux catalyseurs ont été développés, dont quelques exemples sont indiqués ci-dessous (Schéma 5).

Schéma 5 : Organocatalyseurs couramment utilisés interagissant par liaisons covalentes



Outre la formation de liaisons covalentes, la catalyse organique peut également faire intervenir des interactions non-covalentes, plus faibles, dont le mode d'activation le plus récurrent est une activation donneur – accepteur. Il nécessite l'usage d'un catalyseur présentant généralement trois motifs distincts : une structure chirale permettant l'induction asymétrique et des motifs acide et base afin d'activer les espèces nucléophiles et électrophiles. Bien souvent, ces interactions impliquent des liaisons hydrogène (Schéma 6).

Schéma 6 : Activation par liaisons hydrogène



Par le passé, les liaisons hydrogène étaient pensées ne pas être suffisamment activantes ou directionnelles pour être utilisées en synthèse asymétrique. Le concept de la catalyse par liaisons hydrogène fut découvert suite à l'observation d'une augmentation de la cinétique des réactions de Diels – Alder après ajout d'additifs protiques tels que des acides carboxyliques ou des phénols.³¹ Cependant, son potentiel ne fut réalisé qu'au début des années 80 alors que Hiemstra décrit les premières additions conjuguées catalysées par un alcaloïde bifonctionnel, la cinchonidine.³² Ces travaux furent suivis par ceux de Jacobsen et de Corey qui élaborèrent les premiers catalyseurs interagissant par liaisons hydrogène afin de promouvoir l'hydrocyanation respective d'aldéhydes et d'imines.³³ Depuis, divers catalyseurs furent élaborés et exploités en synthèse asymétrique. Parmi les plus représentés, nous pouvons citer les urées et surtout thiourées, les guanidines et amidines, les diols et biphenols, les acides phosphoriques chiraux, les alcaloïdes dérivés de quinquina, les oligopeptides et plus récemment les squaramides (Schéma 7).

²⁸ a) List, B.; Lerner, R.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.

²⁹ Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.

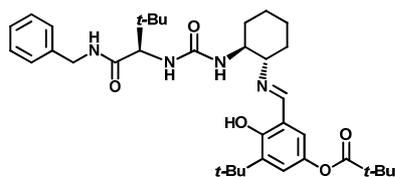
³⁰ Northrup, A.; MacMillan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.

³¹ Wasserman, A. *J. Chem. Soc.*, **1942**, 618.

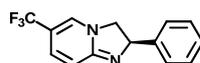
³² Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.

³³ a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. b) Corey, E. J.; Grogan, M. *J. Org. Lett.*, **1999**, *1*, 157.

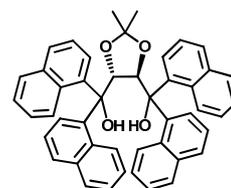
Schéma 7 : Organocatalyseurs fréquemment employés interagissant par liaisons hydrogène



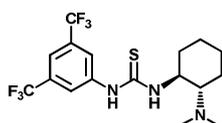
Hydrocyanation
Jacobsen - 2000



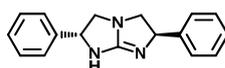
Acylation
Birman - 2004



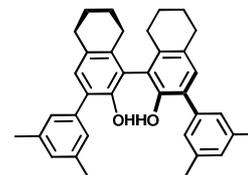
Diels Alder
Rawal - 2004



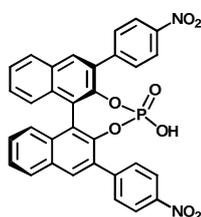
Addition de Michael
Takemoto - 2005



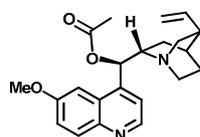
Hydrocyanation
Corey - 1999



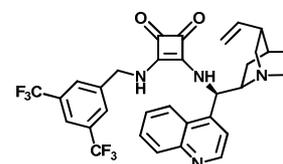
Morita - Baylis - Hillman
Schaus - 2003



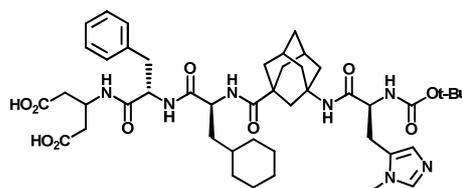
Mannich
Fuchibe - 2004



Estérification de cétones
Pracejus - 1960



Addition de Michael
Rawal - 2008



Epoxydation
Schreiner - 2012

Au cours de la dernière décennie, un nombre important de réactions chimiques ont été déclinées en version asymétrique par l'intermédiaire de l'organocatalyse, quel que soit le mode d'activation employé. C'est le cas des réactions de Diels – Alder,³⁴ de Baylis – Hillman,³⁵ de Strecker,³⁶ de Pictet – Spengler,³⁷ de Henry,³⁸ de Mannich,³⁹ etc. Exploitée depuis le début des années 2000, la catalyse organique constitue une aire de recherche continuellement explorée et en constante évolution. Les nombreux avantages qu'elle offre en comparaison avec la catalyse métallique en font une méthode de choix en synthèse organique, notamment en synthèse totale où elle commence à trouver sa place.⁴⁰ En effet, la présence de traces métalliques difficiles à éliminer en totalité et incompatibles avec une application biologique post-synthétique conduisent les chimistes à davantage s'orienter vers l'organocatalyse, répondant par la même occasion toujours plus aux principes de la chimie verte.

³⁴ Wittkopp A.; Schreiner P. R., *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407.

³⁵ Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219.

³⁶ Merino, P.; Marquez-Lopez, E.; Tejero, T.; Herrera, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1219.

³⁷ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558.

³⁸ Marcelli, T.; Van der Haas, R.; Van Maarseveen, J.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 929.

³⁹ Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.

⁴⁰ Marqués – Lopez, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, 27, 1138.

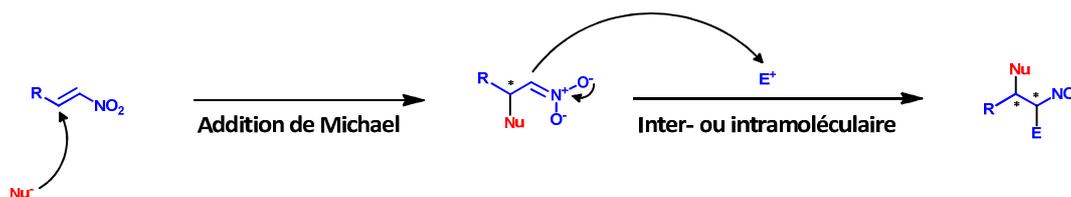
Dans ce contexte, l'association de la catalyse organique et des MBFT's s'est naturellement imposée à la communauté des chimistes, toujours animée par la volonté du respect de la notion d'éco-compatibilité. L'avènement simultané de ces deux concepts a permis en peu de temps et d'étapes la construction de briques moléculaires complexes, hautement fonctionnalisées et de manière très stéréosélective, notamment par l'intermédiaire de réactions simples telle que l'addition de Michael. Déjà embellie par l'ingéniosité rétrosynthétique des chimistes, la synthèse totale est dès lors entrée dans une dimension supérieure. Si les exemples de MBFT's comprenant une addition de Michael organocatalysée sont désormais abondants, le défi aujourd'hui consiste à trouver et associer des partenaires originaux afin de créer le plus rapidement possible et de manière hautement écologique et économique des plateformes synthétiques possédant le maximum de complexité et de diversité fonctionnelle.

Parmi les électrophiles employés, les dérivés carbonyles tels que les aldéhydes, cétones et esters α,β -insaturés sont les plus récurrents. De nombreuses séquences réactionnelles ont été développées autour de ces réactifs, donnant accès à des carbo- et hétérocycles à trois,⁴¹ cinq⁴² ou six chaînons⁴³ de manière stéréosélective. Avec l'essor de l'organocatalyse, d'autres électrophiles intéressants ont été employés, tels que les nitriles, les cétoesters et cétophosphonates α,β -insaturés, les vinylsulfones, les vinylsélénones, ainsi que les nitroalcènes auxquels nous nous intéresserons plus particulièrement.

D. Les nitroalcènes

Les nitroalcènes constituent une classe de composés particulièrement intéressante en synthèse organique. Facilement synthétisables, ils possèdent une réactivité exceptionnelle et peuvent être utilisés en tant qu'intermédiaires dans la construction de molécules complexes.⁴⁴ D'un point de vue électronique, le grand effet électro-attracteur du groupement nitro est la principale caractéristique des nitroalcènes, en faisant des électrophiles durs et par conséquent d'excellents accepteurs de Michael. Les nitronates résultants de l'addition de Michael présentent un site nucléophile (atome de carbone adjacent au groupement NO₂) susceptible de participer dans des étapes successives à la création d'autres liaisons de par leur grande modularité (Schéma 8). Les nitrooléfines apparaissent donc comme des partenaires de choix pour le design de nouvelles MBFT's.

Schéma 8 : Potentiel synthétique des nitroalcènes dans des transformations consécutives



Les nitroalcènes issus de ces transformations trouvent d'autre part une grande utilité synthétique provenant de la facile conversion du groupement nitro, qualifié de groupement « caméléon »,⁴⁵ en une multitude d'autres fonctions (Schéma 9).⁴⁶

⁴¹ a) Xie, H.; Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886. b) Hansen, H. M.; Longbottom, D. A.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2006**, 4838. c) Rios, R.; Sunden, H.; Vesely, J.; Zhao, G.-L. *Dziedzic, P.; Cordova, A. Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028.

⁴² a) Zu, L.; Li, H.; Xie, H.; Wang, J.; Jiang, W.; Tang, Y.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3732. b) Schnell, B.; Strauss, U. T.; Verdino, P.; Faber, K.; Kappe, C. O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1449. c) Rios, R.; Vesely, J.; Sunden, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5835.

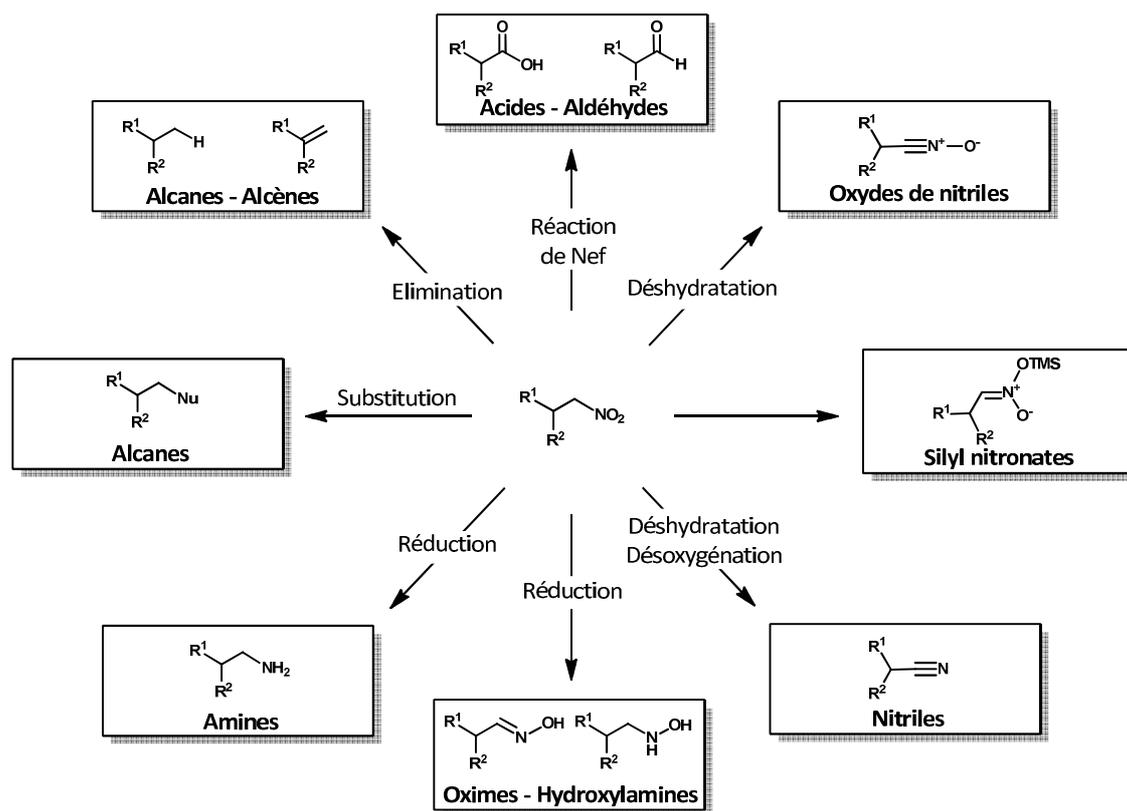
⁴³ a) Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272. b) Cabrera, S.; Aleman, J.; Bolze, P.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121. c) Rueping, M.; Sugiono, E.; Merino, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6329. d) Zhang, W.; Franzén, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 499. e) Akiyama, T.; Katoh, T.; Mori, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4226.

⁴⁴ a) Perekalin V. V.; Lipina, E. S.; Berestovitskaya, V.M.; Efenov, D. A. *Nitroalkenes*, Wiley, New York, **1994**. b) Nitroalkanes and nitroalkenes in synthesis, *Tetrahedron Symposia-inprint No. 41*, **1990**, *46*, 7313.

⁴⁵ Calderari, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 1592.

⁴⁶ Ono, N.; *The Nitro Group in Organic Synthesis*, 187.; Pignataro, B., Ed; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**.

Schéma 9 : Potentiel synthétique du groupement nitro



Au regard de leurs propriétés fort intéressantes, les nitroalcènes ont été engagés dans des additions de Michael asymétriques bien avant l'émergence de l'organocatalyse.⁴⁷ Toutefois, depuis l'apparition de cette dernière, ce retard a rapidement été comblé et les articles rapportant l'usage de ces électrophiles dans des additions de Michael organocatalysées simples⁴⁸ ou impliquées dans des MBFT's⁴⁹ sont désormais abondants.

La facilité d'accès, la simplicité structurale et le vaste choix d'aldéhydes et de cétones sont les raisons pour lesquelles ces substrats sont demeurés pendant un temps des nucléophiles privilégiés dans les additions de Michael organocatalysées. Toutefois, leur nombre restreint de sites réactifs est rapidement apparu comme une limitation et une quête vers de nouveaux substrats a alors été menée. Si divers nucléophiles ont été découverts et engagés dans des réactions d'oxa-Michael,⁵⁰ d'aza-Michael⁵¹ ou encore de thia-Michael,⁵² d'autres espèces plus originales comme les composés 1,2- et 1,3-dicarbonylés présentent une structure particulièrement adaptées à l'élaboration de MBFT's initiées par une addition de Michael organocatalysée. Ils constituent en effet des substrats de choix en raison de la présence d'une multitude de sites réactionnels dont les caractères nucléophiles et électrophiles alternent et peuvent être modulés en fonction de la nature des substituants (Schéma 10).

⁴⁷ Pour une revue sur l'addition de Michael asymétrique métallocatalysée, voir: Berner, O.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.

⁴⁸ a) Betancort, J. -M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441. b) Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gomez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984. c) Liu, J.; Yang, Z.; Liu, X.; Wang, Z.; Liu, Y.; Bai, S.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4120. d) Lu, A.; Hu, K.; Wang, Y.; Song, H.; Zhou, Z.; Fang, J.; Tang, C. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6208.

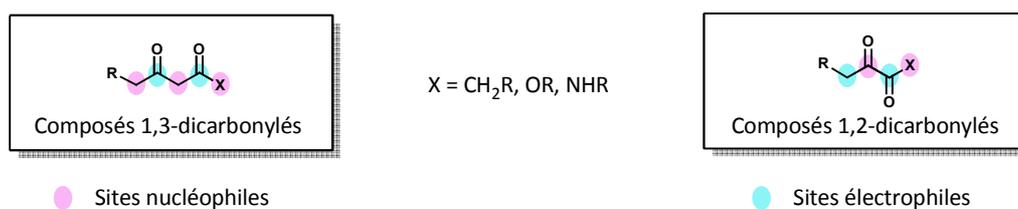
⁴⁹ a) Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 365. b) Tan, B.; Chua, P. J.; Zeng, X.; Lu, M.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3489. c) Xuan, Y.-n.; Nie, S.-z.; Dong, L.-t.; Zhang, J.-m.; Yan, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1583. d) Wang, Y.; Han, R.-G.; Zhao, Y.-L.; Yang, S.; Xu, P.-F.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9834. e) Hong, B. -C.; Chen, P. -Y.; Kotame, P.; Lu, P. -Y.; Lee, G. -H.; Liao, J. -H. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 7790 et références mentionnées.

⁵⁰ a) Diner, P.; Nielsen, M.; Bertelsen, S.; Niess, B.; Jørgensen, K.A. *Chem. Commun.* **2007**, 3646. b) Xu, D.Q.; Wang, Y.F.; Luo, S.P.; Zhang, S.; Zhong, A.G.; Chen, H.; Xu, Z.Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2610. c) Zhang, F. -G.; Yang, Q.-Q.; Xuan, J.; Lu, H.-H.; Duan, S. -W.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5636.

⁵¹ a) Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391. b) Nielsen, M.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5849. c) Wang, Y.F.; Zhang, W.; Luo, S.P.; Li, B.L.; Xia, A.B.; Zhong, A.G.; Xu, D.Q. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1834.

⁵² a) Dodda, R.; Goldman, J.J.; Mandal, T.; Zhao, C.G.; Broker, G.A.; Tiekink, R.T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 537. b) Li, H.; Wang, J.; Zu, L. S.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2585.

Schéma 10 : Les dérivés 1,3- et 1,2-dicarbonylés et leurs sites réactionnels

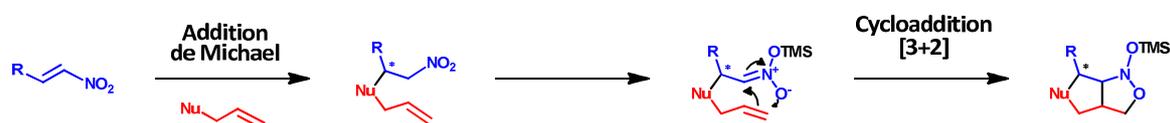


En présence de partenaires adéquats tels que les nitrooléfines et dans des conditions opératoires particulières, les composés dicarbonylés sont susceptibles d'être impliqués dans des transformations successives chimio-, régio- et stéréosélectives de manière à créer une grande complexité moléculaire et une large diversité fonctionnelle à partir de substrats simples et aisément accessibles.

E. Le projet

Parmi les différentes transformations du groupement nitro existantes, leur conversion en oxyde de nitrile ou en silylnitronate est particulièrement intéressante dans la mesure où ils peuvent subir une cycloaddition 1,3-dipolaire en présence d'un dipolarophile.⁵³ Cette réactivité particulière a communément été employée avec des oléfines, donnant naissance respectivement aux INOC (Intramolecular Nitrile oxide – Olefin Cycloadditions) et aux ISOC (Intramolecular Silylnitronate – Olefin Cycloadditions). Si les INOC ont largement été exploitées par rapport à leur équivalent synthétique, les ISOC se sont révélées supérieures en termes de stéréosélectivités. L'association de l'addition de Michael de divers nucléophiles sur les nitrooléfines et des ISOC a suscité un grand intérêt puisque donnant accès très rapidement et de manière séquentielle à des carbo- et hétérocycles fonctionnalisés (Schéma 11).

Schéma 11 : Principe de la formation de carbo- et d'hétérocycles via une séquence Michael – ISOC



Depuis de nombreuses années, notre laboratoire a acquis une expérience certaine dans la construction de cycles à cinq et six chaînons *via* notamment le développement de réactions monotopes Michael – Carbocyclisations anioniques.⁵⁴ Plus récemment, notre groupe rapporta la synthèse racémique de tétrahydrofuranes et de pyrrolidines basée sur une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un silylnitronate et une double liaison désactivée.⁵⁵ En raison de la totale diastéréosélectivité de cette cycloaddition, cette méthodologie fut ensuite déclinée en version énantiosélective dans une réaction séquentielle initiée par une addition de Michael donnant accès à des isoxazolines précurseurs de cyclopentanes fonctionnalisés optiquement actifs (Schéma 12).⁵⁶

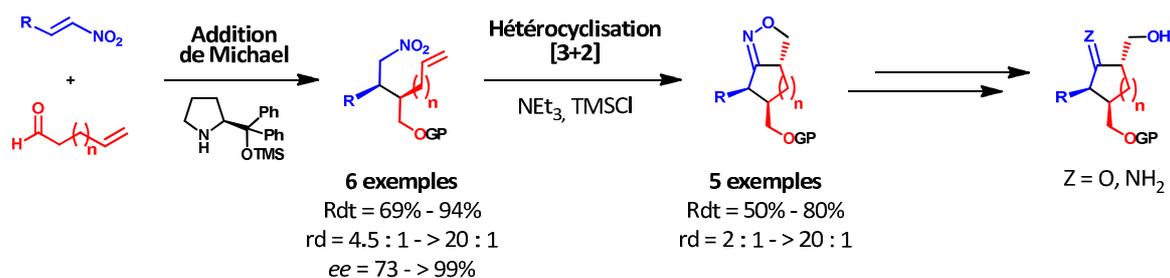
⁵³ *Stereoselective Heterocyclic Synthesis*, 1-49; Metz, P., Ed; Topics Current Chemistry, **2001**.

⁵⁴ a) Dumez, E.; Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P. *Chem. Commun.*, **1997**, 1831. b) Durand, A. C.; Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P. *Synlett*, **2000**, 731. c) Guillaume, M.; Dumez, E.; Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P. *Synlett*, **2002**, 1883.

⁵⁵ a) Roger, P. Y.; Durand, A. C.; Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2027. b) Dumez, E.; Durand, A. C.; Martial, G.; Roger, P. Y.; Faure, R.; Pons, J. - M.; Herbette, G.; Dulcère, J.-P.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 12470.

⁵⁶ Bonne, D.; Salat, L.; Dulcère, J.-P.; Rodriguez, J. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5409.

Schéma 12 : Transformation séquentielle organocatalysée énantiosélective Michael – ISOC – Fragmentation



Malgré la haute stéréosélectivité obtenue, cette méthodologie présente deux inconvénients. Le premier d'entre eux réside dans la nécessité de protéger le groupement carbonyle à l'issue de l'addition de Michael organocatalysée afin d'éviter un phénomène d'épimérisation lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire. D'autre part, cette réaction est séquentielle et pas monotope ce qui ajoute des processus de purification peu respectueux des principes de la chimie verte.

Si la première réaction monotope impliquant une séquence Michael – ISOC fut réalisée en version racémique par Hassner en 1995,⁵⁷ aucune version énantiosélective n'a été développée depuis. Afin de combler cette lacune et dans le but de résoudre les désavantages de la précédente méthodologie, notre objectif a consisté en l'élaboration d'une réaction monotope faisant intervenir une séquence similaire et qui serait initiée par une addition de Michael organocatalysée asymétrique de 2-allylmalonates sur des nitroalcènes.

Après une brève introduction bibliographique portant sur l'addition de Michael organocatalysée énantiosélective de composés 1,3-dicarbonylés sur des nitrooléfines, nous exposerons nos travaux sur le développement d'une transformation consécutive et stéréosélective Michael – ISOC – Fragmentation, ainsi que les transformations subséquentes des adduits optiquement actifs formés.

⁵⁷ Goettlieb, L.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3759.

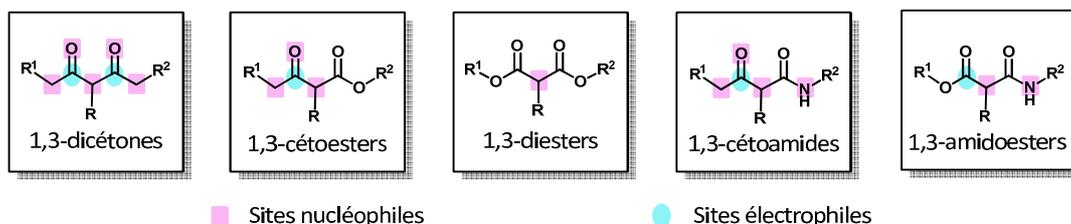
Chapitre I

De l'utilisation des composés 1,3-dicarbonylés...

I. Introduction

Les dérivés 1,3-dicarbonylés constituent une famille de composés regroupant principalement les 1,3-dicétones, les 1,3-cétoesters, les 1,3-diesters, les 1,3-cétoamides et les 1,3-amidoesters. Ils font d'exceptionnels substrats possédant de un à sept sites réactionnels adjacents dont les caractères nucléophiles et électrophiles alternent et peuvent être modulés en fonction de la nature des substituants (Schéma 13).

Schéma 13 : Représentation des différents composés 1,3-dicarbonylés existants



Les propriétés structurales de ces composés les rendent particulièrement attrayants en synthèse organique puisqu'ils sont précurseurs d'énolates, obtenus après facile déprotonation en conditions douces. C'est donc sans surprise qu'ils ont rapidement suscité l'intérêt des chimistes dans leur quête de nucléophiles originaux et qu'ils sont à l'heure actuelle des substrats de choix, notamment dans les additions conjuguées telles que l'addition de Michael, souvent première étape de processus domino ou de réactions multicomposés,⁵⁸ permettant la création de centres quaternaires lorsque $R \neq H$.

De plus, la présence de groupements carbonyles rend ces composés tout à fait adaptés quant à une application en catalyse organique, que ce soit *via* un mode d'activation par équilibre énamine – iminium ou par interactions par liaisons hydrogène. En conséquence, l'addition de Michael organocatalysée des dérivés β -dicarbonylés fut largement étudiée au fil de l'expansion du champ de l'organocatalyse, et réalisée avec succès sur une vaste gamme d'électrophiles.

La littérature sur ce sujet étant riche et variée, nous ne nous intéresserons dans cette partie qu'aux additions de Michael organocatalysées faisant intervenir un mode d'activation par liaisons hydrogène entre des composés 1,3-dicarbonylés et des nitroalcènes. Nous mettrons en avant les exemples nous paraissant les plus pertinents et les plus utiles pour développer notre méthodologie.

⁵⁸ a) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *QSAR Comb. Sci.*, **2006**, 25, 432. b) Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2010**, 21, 1085.

II. Rappels bibliographiques

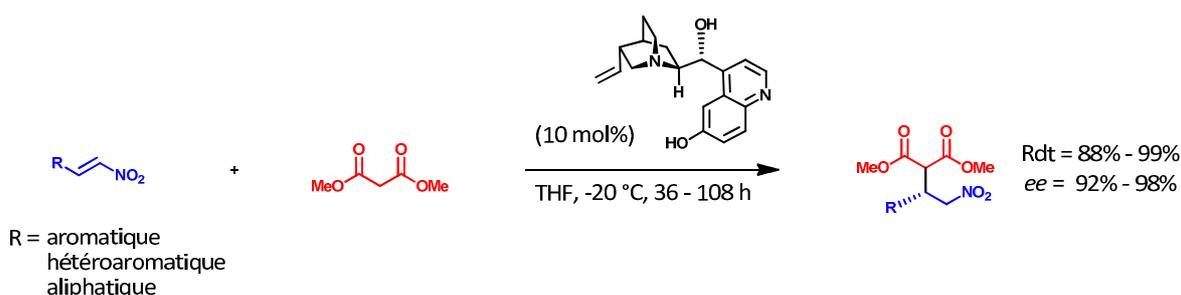
Depuis la première addition de Michael organocatalysée entre des dérivés 1,3-dicarbonylés et des nitroalcènes effectuée en version racémique par Perekalin et Sopova en 1954,⁵⁹ de nombreuses versions asymétriques virent le jour donnant accès de manière plus ou moins efficace aux adduits de Michael optiquement actifs. Si diverses familles d'organocatalyseurs de structures différentes sont actuellement utilisées, les alcaloïdes de quinquina représentent la première d'entre elles à avoir été exploitée dans l'addition conjuguée énantiosélective de dérivés 1,3-dicarbonylés sur des nitrooléfines.

A. *Les alcaloïdes de quinquina*

Inspirés par les travaux de Wynberg,¹⁶ Brunner et Kimmel furent les pionniers dans l'utilisation de ces alcaloïdes dans l'addition conjuguée de composés 1,3-dicarbonylés sur divers nitroalcènes. Alors que la catalyse organométallique fut inefficace, la cinchonidine leur permit d'additionner avec succès la 1,3-pentanedione sur un cétoester bicyclique. Toutefois, les sélectivités restèrent faibles et la configuration relative des adduits ne fut pas déterminée.⁶⁰

Avec l'essor de l'organocatalyse, de nombreux travaux furent réalisés sur la structure des catalyseurs afin d'améliorer leur efficacité et de nombreux dérivés des alcaloïdes naturels furent élaborés, promouvant avec succès des réactions de Morita – Baylis – Hillman ou de Mannich par exemple. En 2004, Deng identifia la cupréine comme étant le catalyseur optimal pour l'addition du malonate de méthyle sur différentes nitrooléfines (Schéma 14).⁶¹ Les adduits furent obtenus avec d'excellents rendements et de très hautes énantiosélectivités, bien qu'amoinnées dans le cas des électrophiles aliphatiques. Il est à noter que l'accès au produit de configuration opposée fut possible en fonction de la stéréochimie du catalyseur utilisé. Les études cinétiques réalisées au cours de ces travaux confortèrent Deng dans l'idée que l'organisation et la stabilisation de l'état de transition seraient assurées par un réseau de liaisons hydrogène impliquant les deux fonctions alcool et l'atome d'azote de la quinuclidine.

Schéma 14 : Addition de Michael énantiosélective du malonate de méthyle catalysée par la cupréine



Cette réaction fut rendue plus efficace par le groupe de Lin qui utilisa un bis-alcaloïde de quinquina avec une charge catalytique dix fois moins importante.⁶²

En 2005, le groupe de Deng effectua l'addition de Michael organocatalysée de 1,3-cétoesters cycliques, aboutissant aux adduits possédant deux centres stéréogènes contigus contrôlés dont un quaternaire avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. Cependant, la fluctuation des paramètres tels que la

⁵⁹ Perekalin, V. V.; Sopova, A. S. *Zh. Obshch. Khim.*, **1954**, *24*, 513.

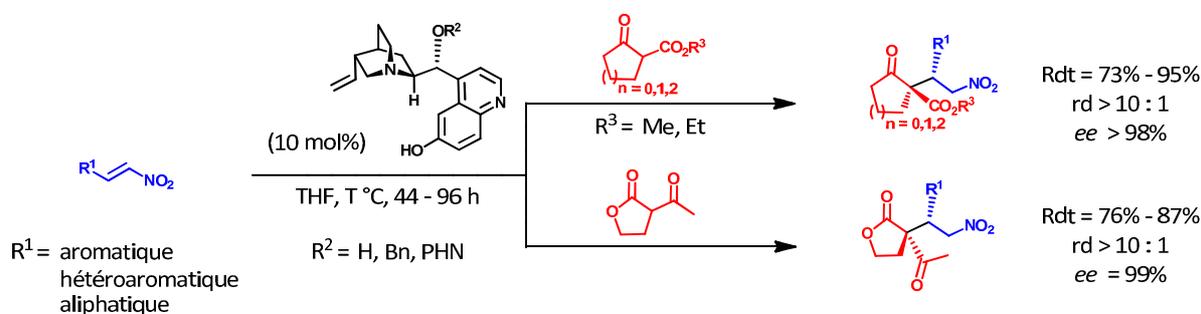
⁶⁰ Brunner, H.; Kimmel, B. *Monatshefte für Chemie*, **1996**, *127*, 1063.

⁶¹ Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9906.

⁶² Li, F.; Li, Y. -Z.; Jia, Z. -S.; Xu, M. -H.; Tian, P.; Lin, G. -Q. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 10186.

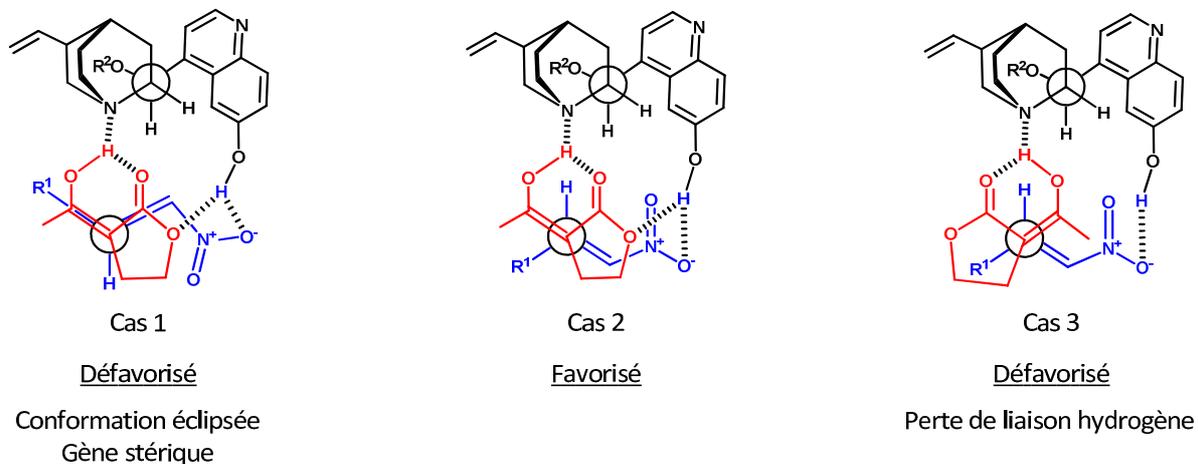
température et la nature de la substitution de l'alcool secondaire du catalyseur rend difficile une analyse objective vis-à-vis de la généralité de la méthodologie mise en œuvre (Schéma 15).⁶³ L'influence du solvant fut soulignée par les auteurs qui remarquèrent que l'emploi du méthanol ou de l'éthanol, protiques et polaires, conduisit à une chute de l'énantiosélectivité. Ceci serait probablement dû à la formation potentielle de liaisons hydrogène avec les substrats ou le catalyseur, amenant à une déstabilisation de l'état de transition.

Schéma 15 : Addition de Michael énantiosélective de 1,3-cétoesters



Selon une étude mécanistique entreprise par les auteurs, les catalyseurs adopteraient préférentiellement une conformation *open-gauche* qui activerait et orienterait simultanément le nucléophile et l'électrophile au moyen d'un réseau de liaisons hydrogène (Schéma 16). Le nucléophile s'axerait de manière à minimiser la perte d'interactions hydrogène qui déstabiliseraient l'état de transition (cas 3). Les substituants des deux atomes de carbone impliqués dans la liaison C-C créée s'orienteraient alors de manière à favoriser une conformation décalée (cas 2) plutôt qu'éclipsée (cas 1), minimisant ainsi les interactions stériques.

Schéma 16 : Rationalisation de la stéréochimie obtenue

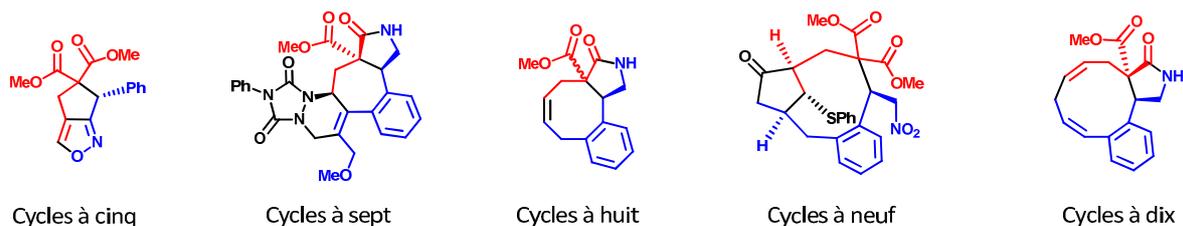
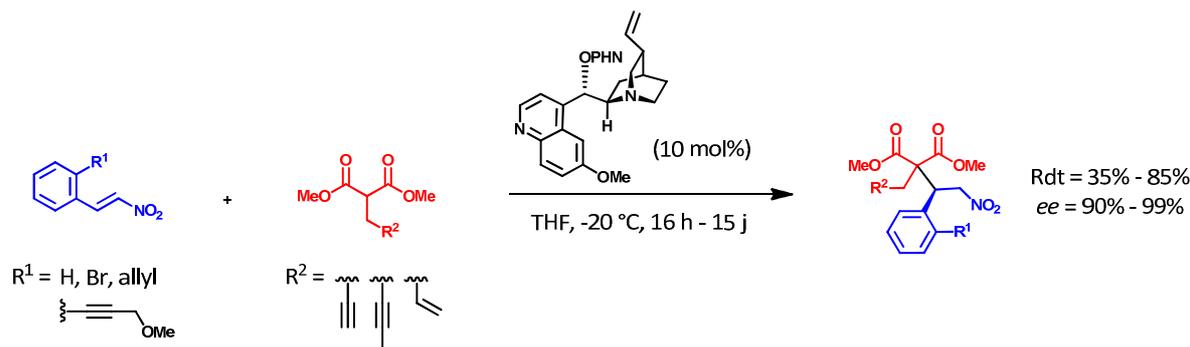


Inspiré par ces travaux, le groupe de Porco étendit cette stratégie au malonate de méthyle substitué en position 2 par diverses chaînes insaturées afin de se focaliser sur la transformation des adduits optiquement actifs formés. L'addition de ces diesters sur des nitrooléfines aromatiques substituées en position *ortho* s'effectua avec d'excellentes énantiosélectivités et des rendements plutôt modestes en raison de l'encombrement du site réactif des électrophiles. Les produits obtenus constituèrent des plateformes synthétiques très intéressantes donnant accès en quelques étapes supplémentaires à des molécules complexes carbo- et hétérocycliques de tailles variables (Schéma 17).⁶⁴

⁶³ Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Wu, F.; Liu, X.; Guo, C.; Fowman, B. M.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 105.

⁶⁴ Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco Jr., J. A. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2123.

Schéma 17 : Addition de Michael de malonates α -substitués et post-fonctionnalisation



Par la suite, d'autres catalyseurs dérivés de la quinine d'efficacités plus ou moins importantes furent élaborés afin de promouvoir l'addition conjuguée organocatalysée asymétrique de divers dérivés 1,3-dicarbonylés sur les nitrooléfines et dont les structures sont représentées ci-dessous (Schéma 18).^{65,66}

Schéma 18 : Organocatalyseurs dérivés d'alcaloïdes de quinquina employés lors de l'addition de Michael énantiosélective de composés 1,3-dicarbonylés sur des nitrooléfines



B. Les Thiourées

L'essor de l'organocatalyse amena à une recherche intensive de nouvelles espèces catalytiques et une nouvelle classe d'organocatalyseurs fit rapidement son apparition. Dès 1998, Jacobsen rapporta la synthèse et l'application en catalyse asymétrique des premières thiourées chirales dérivées de bases de Schiff. Ces travaux marquèrent un tournant décisif dont l'importance fut telle que les études synthétiques et mécanistiques subséquentes imposèrent la catalyse organique énantiosélective acide comme une pierre angulaire de l'organocatalyse asymétrique.

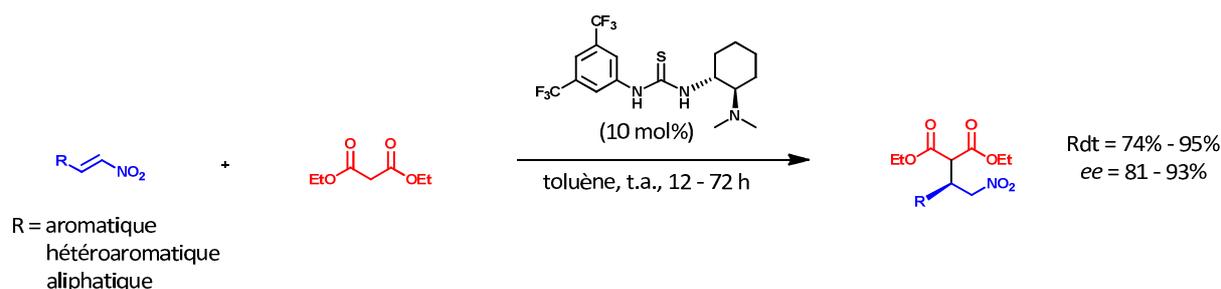
Takemoto anticipa le fait que l'introduction d'un site basique sur un catalyseur possédant une fonction thiourée pourrait résulter en une interaction synergique entre ces deux fonctionnalités, créant ainsi un catalyseur adapté à l'addition conjuguée. Il décrit en 2003 la première addition de Michael du malonate de méthyle sur les nitrooléfines organocatalysée par une thiourée chirale bifonctionnelle (Schéma 19).⁶⁷

⁶⁵ Chen, F.-X.; Shao, C.; Wang, Q.; Gong, P.; Zhang, D.-Y.; Zhang, B.-Z.; Wang, R. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8458.

⁶⁶ a) Tan, B.; Shi, Z.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2437. b) Tan, B.; Chua, P. J.; Li, Y.; Zhong, G. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3425. c) Tan, B.; Chua, P. J.; Zeng, X.; Lu, M.; Zhong, G. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3489. d) Tan, B.; Zhang, X.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Chem. Commun.*, **2009**, *7*, 779.

⁶⁷ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672.

Schéma 19 : Première addition conjuguée de malonate catalysée par une thiourée bifonctionnelle chirale



Cette méthodologie fournit les adduits avec de bons rendements et de hautes énantiosélectivités que les nitrooléfines soient aromatiques, hétéroaromatiques ou aliphatiques, malgré une plus faible sélectivité dans ce dernier cas ($ee = 81\%$).

Takemoto analysa ce catalyseur dans de plus amples détails et rapporta une étude complète deux ans plus tard.⁶⁸ Il s'intéressa à la structure même du catalyseur afin de davantage cerner l'importance des fonctionnalités présentes. A cette fin, l'addition de Michael du malonate d'éthyle sur le *trans*- β -nitrostyrène fut réalisée avec diverses espèces dont les activités furent ensuite comparées à celle du catalyseur nouvellement développé (Schéma 20).

Schéma 20 : Etude de la structure du catalyseur

Système catalytique	t	Rendement	ee
I	24 h	17%	-
II	24 h	14%	35%
III	24 h	57%	-

Comme l'illustre ce schéma, la triéthylamine et l'amine chirale simple **II** sans motif thiourée ne conduisirent qu'à de faibles réactivités et stéréosélectivités. De même, la combinaison de la triéthylamine et de la thiourée **III** ne donna qu'un modeste rendement, amenant Takemoto à la conclusion que les fonctions thiourée et amine tertiaire devaient être simultanément présentes sur le catalyseur pour des réactivités et des sélectivités optimales.

La nature des groupements portés par les atomes d'azote de la thiourée eurent une influence notable sur l'activité catalytique. D'une part, l'augmentation de l'encombrement stérique de l'amine résulta en une chute des rendements sans toutefois affecter les stéréosélectivités. D'autre part, l'enrichissement électronique du noyau aromatique conduisant à une plus faible acidité des protons de la thiourée résulta en une diminution de l'énantiosélectivité. Finalement, la diminution de la rigidité du catalyseur *via* le remplacement du cyclohexyle par le motif 1,2-diphényléthylènediamine diminua simultanément le rendement et la sélectivité.

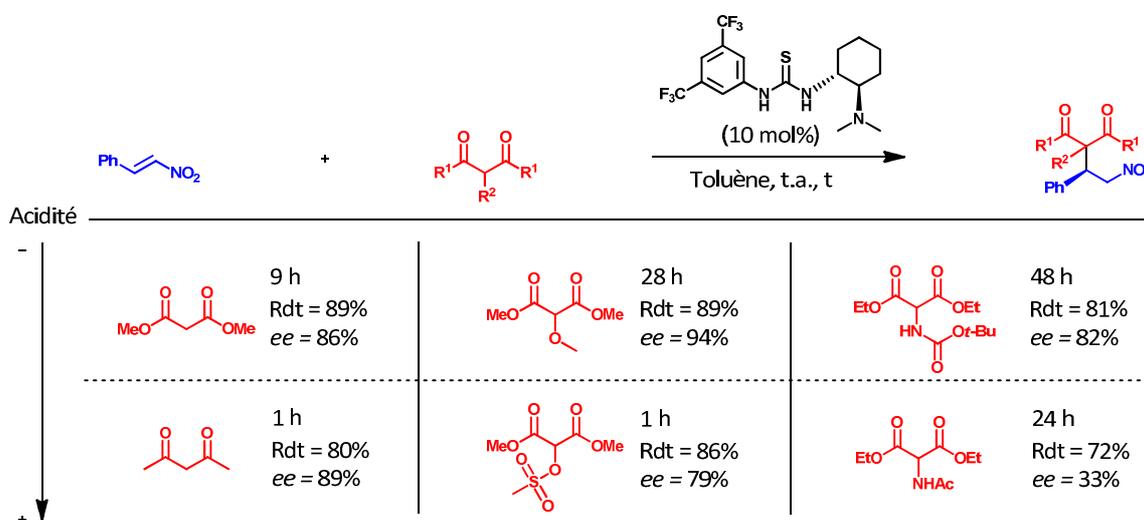
Les auteurs s'attardèrent brièvement sur l'influence du solvant de la réaction et notèrent une diminution de l'activité catalytique dans les solvants polaires tandis que leurs homologues apolaires tels que le toluène donnèrent les meilleurs résultats.

Takemoto s'intéressa ensuite à l'étendue du potentiel de son catalyseur. Il nota d'abord qu'une augmentation de la demande stérique des esters s'accompagna d'une diminution des rendements. Il

⁶⁸ Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 119.

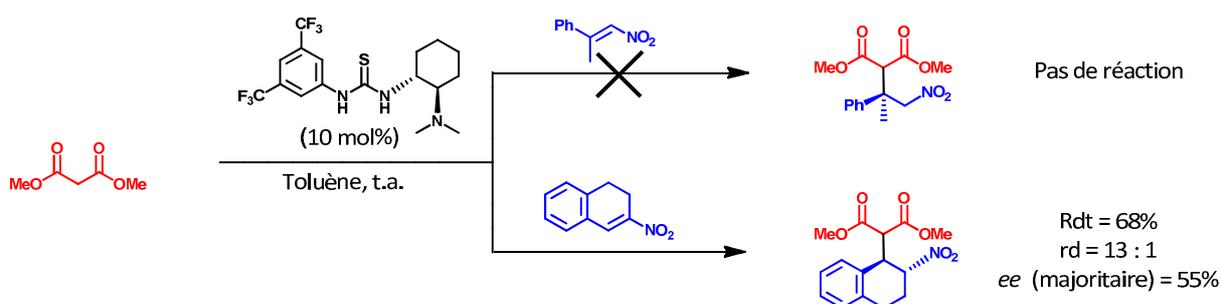
s'aperçut ensuite que l'acidité du nucléophile s'avéra cruciale pour une bonne réactivité mais fut globalement préjudiciable pour l'énantiosélectivité (Schéma 21).

Schéma 21 : Influence de l'acidité des protons portés par l'atome de carbone nucléophile sur la réactivité et la sélectivité



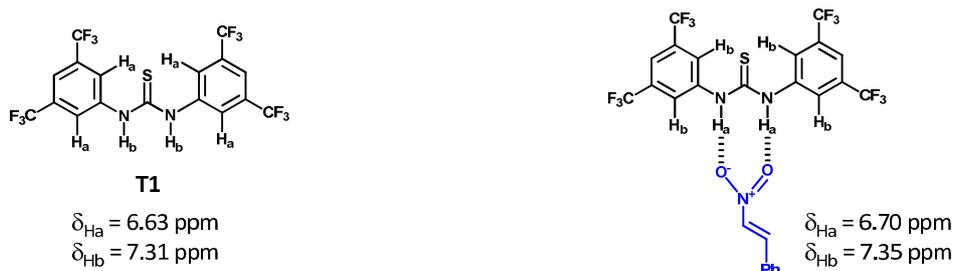
Les auteurs tentèrent alors d'effectuer cette addition de Michael sur des nitroalcènes β,β - et α,β -disubstitués afin d'aboutir à des adduits comprenant respectivement un centre quaternaire et deux centres stéréogènes. Dans le premier cas, aucune réaction n'eut lieu en raison de l'encombrement stérique trop élevé du site électrophile du nitroalcène. L'utilisation de la nitrooléfine bicyclique α,β -disubstituée engendra le produit désiré avec une haute diastéréosélectivité mais une modeste énantiosélectivité. Ces expériences démontrèrent l'influence de l'encombrement stérique de la nitrooléfine vis-à-vis de la réactivité et de la stéréosélectivité de la réaction (Schéma 22).

Schéma 22 : Essais d'addition de Michael sur des nitroalcènes β,β - et α,β -disubstitués



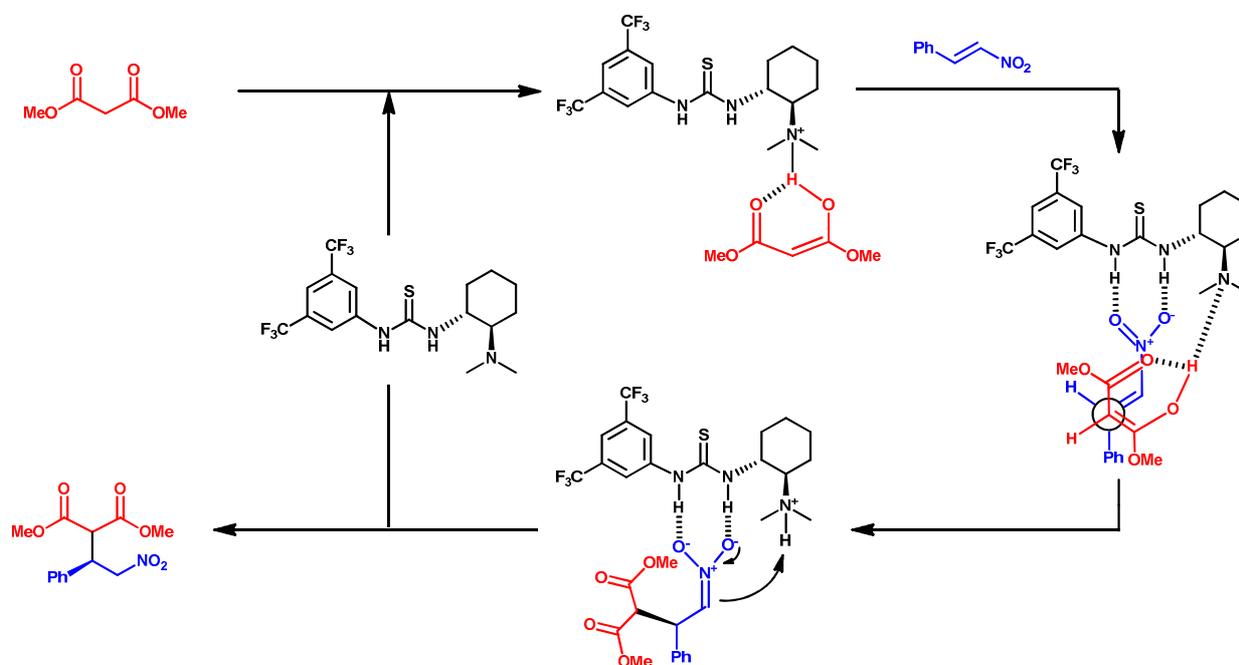
Des études théoriques et expérimentales furent alors entreprises afin de déterminer la manière dont les substrats étaient activés et ainsi d'éclaircir le mécanisme d'action du catalyseur. Une relation linéaire entre la valeur de l'excès énantiomérique du catalyseur et celle de l'excès énantiomérique de l'adduit de Michael fut mise en évidence par les auteurs, indiquant que le catalyseur intervenait au cours de la réaction sous une forme monomérique. D'autre part, l'analyse en RMN du proton du mélange de la thiourée **T1** avec le *trans*- β -nitrostyrène en proportions 1 : 3 conduisit à une modification des déplacements chimiques des protons H_a et H_b vers les champs plus faibles, indiquant une activation du nitroalcène par l'intermédiaire de ses deux atomes d'oxygène (Schéma 23).

Schéma 23 : Etude RMN du proton



Sur la base de ces études mécanistiques et cinétiques, Takemoto proposa le cycle catalytique ci-dessous (Schéma 24). Dans un premier temps, l'amine tertiaire du catalyseur déprotonerait le méthylène du malonate amenant à sa forme énoil. Celle-ci serait activée par l'intermédiaire de liaisons hydrogène grâce à l'ammonium nouvellement formé tandis que le nitroalcène serait simultanément activé grâce à un réseau de liaisons hydrogène par la thiourée. Le complexe ainsi formé permettrait l'approche du nucléophile par la face *Ré* de l'électrophile, fournissant après reprotonation du nitronate l'adduit avec la stéréochimie observée.

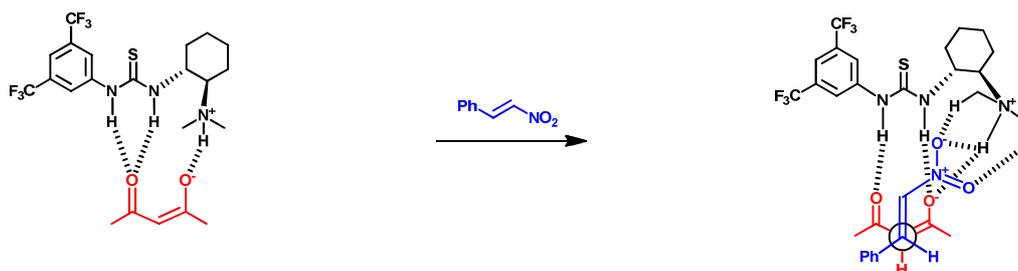
Schéma 24 : Cycle catalytique proposé par Takemoto



Un modèle différent fut proposé par Pápai en 2006 suite à une étude théorique de l'addition de Michael de la 2,5-pentanedione sur le *trans*- β -nitrostyrène.⁶⁹ Dans ce cas, le nucléophile serait activé par la thiourée tandis que l'électrophile le serait par l'amine protonée. L'approche du nucléophile se ferait toujours sur la face *Ré* de l'électrophile (Schéma 25). Les calculs montrèrent que cet état de transition serait plus bas en énergie de 2.9 kcal/mol par rapport à celui proposé par Takemoto du fait du réseau de liaisons hydrogène plus étoffé et des distances plus courtes entre les atomes impliqués dans ces liaisons. De plus, la barrière d'énergie du processus de couplage serait également abaissée de 2.7 kcal/mol. Néanmoins, Pápai souligna que ces deux modèles furent tout à fait plausibles d'un point de vue thermodynamique et cinétique et furent couramment invoqués dans les travaux subséquents afin d'expliquer les inductions asymétriques observées.

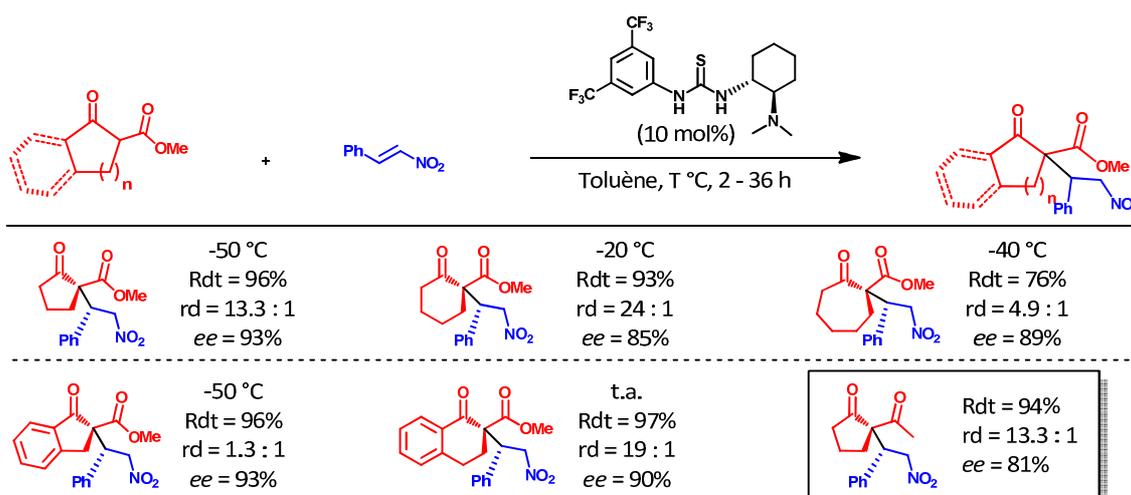
⁶⁹ Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13151.

Schéma 25 : Etat de transition postulé par Pápai



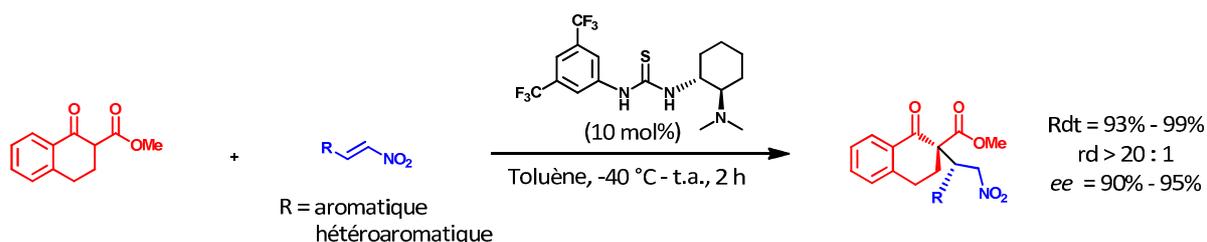
Dans la suite de son étude, Takemoto s'intéressa aux composés 1,3-dicarbonylés prochiraux tels que les 1,3-cétoesters afin de créer et contrôler la création d'un centre stéréogène quaternaire. En quête du pronucléophile le plus approprié pour cette transformation, il remarqua que l'utilisation des 1,3-cétoesters acycliques aboutit à la formation des adduits avec de bons rendements (Rdt > 87%) et de hautes énantiosélectivités (*ee* > 91%) mais de faibles diastéréosélectivités (rd < 3.5 : 1). De meilleurs résultats furent obtenus avec les 1,3-cétoesters cycliques et plus particulièrement avec ceux dérivés de la cyclohexanone, l'augmentation ou la diminution de la taille du cycle résultant en une chute significative de la diastéréosélectivité. L'étude fut étendue à l'utilisation de la 2-acétylcyclopentanone, engendrant l'adduit désiré avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité malgré un plus faible excès énantiomérique (Schéma 26).

Schéma 26 : Addition de Michael organocatalysée de 1,3-cétoesters α -substitués sur le *trans*- β -nitrostyrène



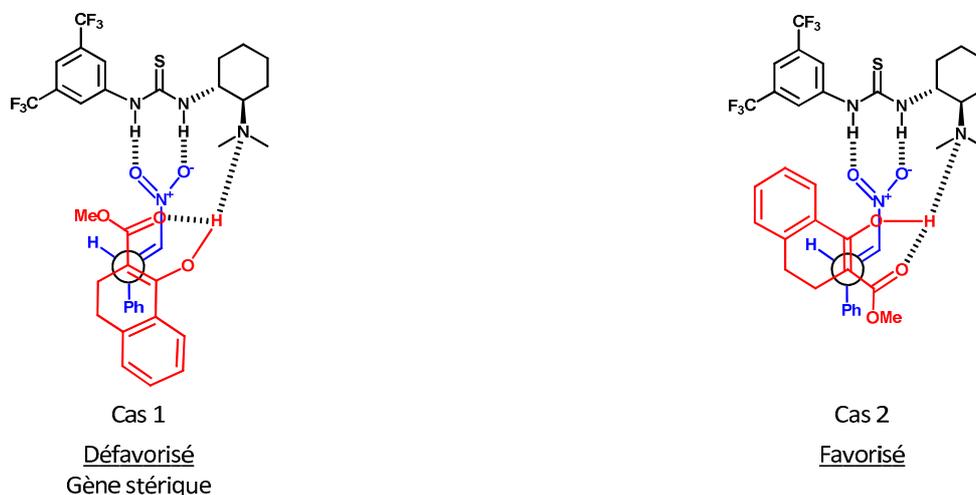
Suite à ces résultats, le 1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle fut choisi afin de généraliser la méthodologie au cours de laquelle quatre adduits furent synthétisés avec d'excellents rendements et de hautes stéréosélectivités indépendamment de la nature de l'électrophile (Schéma 27).

Schéma 27 : Addition de Michael du 1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylate de méthyle



La stéréochimie observée fut rationalisée selon l'état de transition ci-après (Schéma 28). L'approche *like* de la nitrooléfine vers la forme énolate du cétoester engendrerait d'importantes interactions stériques entre les noyaux aromatiques des substrats, défavorisant l'état de transition (cas 1). Afin de minimiser ces interactions, l'énolate s'orienterait de manière à favoriser une approche *unlike* conduisant à un état de transition stable (cas 2).

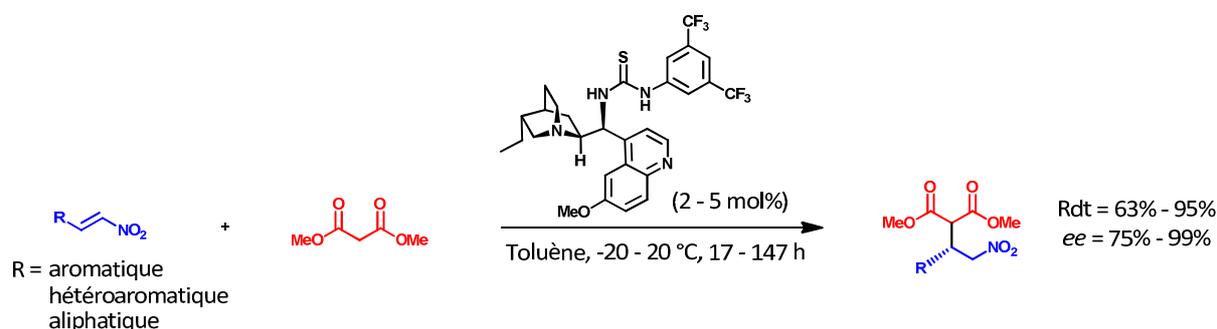
Schéma 28 : Etat de transition proposé par Takemoto



Le catalyseur de Takemoto fut par la suite communément utilisé comme l'illustrent les travaux de Du qui effectua l'addition conjuguée de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinones,⁷⁰ et ceux de Li qui réalisa l'addition du malonate d'éthyle dans des conditions sans solvant.⁷¹

Le haut degré d'efficacité du catalyseur développé par Takemoto dans l'addition de Michael organocatalysée asymétrique amena à de nombreuses modifications quant à sa structure, agrandissant un peu plus la famille des thiourées chirales. En raison des résultats obtenus avec les alcaloïdes de quiquina, certains groupes eurent l'idée d'employer des thiourées bifonctionnelles dérivées de ces alcaloïdes. Soós fut le premier à élaborer une telle espèce lors de l'addition du nitrométhane sur diverses chalcones,⁷² suivi par Connon qui réalisa l'addition de Michael du malonate de méthyle sur des nitrooléfines (Schéma 29).⁷³

Schéma 29 : Addition du malonate de méthyle organocatalysée par une thiourée dérivée de la dihydroquinine



⁷⁰ Zhou, W.-M.; Liu, H.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2817.

⁷¹ Liu, J.-M.; Wang, X.; Ge, Z.-M.; Sun, Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 636.

⁷² Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1967.

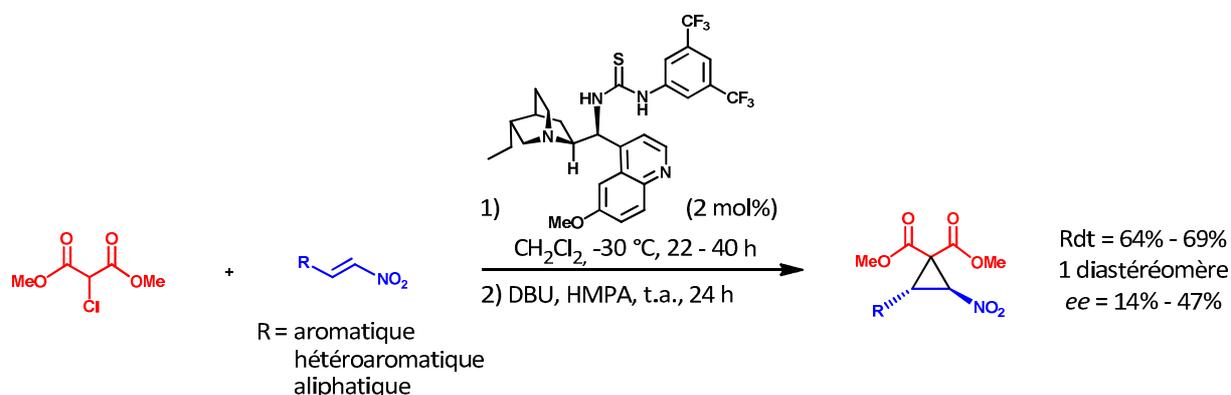
⁷³ McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.

Une faible charge catalytique suffit à promouvoir l'addition sur des nitrooléfinés hétéroaromatiques et aromatiques différemment substitués avec de très bons rendements et des excès énantiomériques atteignant jusqu'à 99%. La charge catalytique put même être abaissée jusqu'à 0.5 mol% sans perte d'efficacité (R = thienyl, 95%, *ee* = 92%). La plus faible réactivité des nitroalcènes aliphatiques fut encore démontrée suite à l'obtention des adduits avec les excès énantiomériques et les rendements les plus faibles.

La même année, Hynes utilisa la thiourée dérivée de la cinchonine afin d'obtenir les produits de configuration opposée,⁷⁴ et employa ensuite cette méthodologie dans la synthèse totale du (*R*)-rolipram.⁷⁵

La création de centres quaternaires halogénés fut mise à l'honneur par Connon qui développa une transformation séquentielle initiée par l'addition de Michael du 2-chloromalonate de méthyle organocatalysée par une thiourée dérivée de la dihydroquinine afin d'aboutir à des cyclopropanes chiraux.⁷⁶ Les carbocycles furent obtenus avec des rendements modérés sous la forme d'un unique diastéréomère mais avec des énantiosélectivités inférieures à 47% (Schéma 30). L'éventualité d'une racémisation fut écartée suite à la conservation de la valeur de l'excès énantiomérique après la mise en présence de l'un des cyclopropanes et de DBU dans le THF à température ambiante pendant vingt-quatre heures.

Schéma 30 : Synthèse organocatalysée énantiosélective de cyclopropanes



Au fil des années, différentes thiourées chirales furent élaborées dans le but de promouvoir l'addition de Michael organocatalysée asymétrique de divers dérivés 1,3-dicarbonylés sur les nitrooléfinés. Certains groupes s'affairèrent à condenser différentes amines sur l'isothiocyanate de 3,5-bis-trifluorométhylphényle afin de moduler l'environnement chiral, l'encombrement et la basicité de l'amine tertiaire.⁷⁷ Ces diamines furent choisies de manière à répondre à des critères particuliers, les produits de départ devant être commercialement disponibles et peu onéreux, les deux énantiomères aisément accessibles et les substituants sur l'atome d'azote facilement modulables. D'autres laboratoire modifièrent la partie aromatique de la thiourée avec l'idée de moduler l'acidité des protons portés par les atomes d'azotes, et par extension la force d'interaction entre le catalyseur et les substrats (Schéma 31).⁷⁸

⁷⁴ Ye, X.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481.

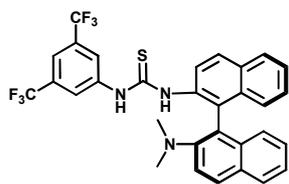
⁷⁵ Hynes, P.S.; Stuppel, P. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389.

⁷⁶ McCooney, S. H.; McCabe, T.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7494.

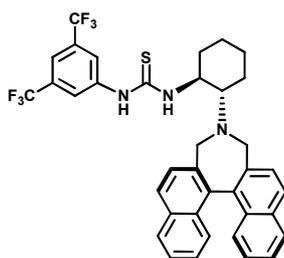
⁷⁷ a) Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4713. b) Peng, F.-Z.; Shao, Z.-H.; Fan, B.-M.; Song, H.; Li, G.-P.; Zhang, H.-B. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5202. c) Oh, Y.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4674. d) Kwon, B. K.; Kim, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2009**, *30*, 1441. e) Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5116. f) Manzano, R.; Andrés, J. M.; Pedrosa, R. *Synlett*, **2011**, *15*, 2203. g) Elsner, P.; Jiang, H.; Nielsen, J. B.; Pasi, F.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2008**, 5827. h) Chen, X.; Zhu, W.; Qian, W.; Feng, E.; Zhou, Y.; Wang, J.; Jiang, H.; Yao, Z.-J.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 2151. i) Han, X.; Luo, J.; Liu, C.; Lu, Y. *Chem. Commun.*, **2009**, 2044. j) Nie, S.-Z.; Hu, Z.-P.; Yuan, Y.-N. Wang, J.J.; Li, X.-M.; Yan, M.; *Tetrahedron : Asymmetry*, **2010**, *21*, 2055. k) Flock, A. M.; Krebs, A.; Bolm, C. *Synlett*, **2010**, *8*, 1219. l) Menguy, L.; Couty, F. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2010**, *21*, 2385. m) Enders, D.; Urbanietz, G.; Raabe, G. *Synthesis*, **2011**, *12*, 1905. n) Dou, X.; Han, X.; Lu, Y. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 85.

⁷⁸ a) Wang, C.-J.; Zhang, Z.-H.; Dong, X. -Q.; Wu, X.-J. *Chem. Commun.*, **2008**, 1431. b) Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4563. c) Li, X.-J.; Liu, K.; Ma, H.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Synlett*, **2008**, *20*, 3242. d) Pu, X.; Li, P.; Peng, F.; Li, X.; Zhang, H.; Shao, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4622. e) Pu, X.-W.; Peng, F.-Z.; Zhang, H.-B.; Shao, Z.-H. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 3655. f) Jiang, X.; Zhang, Y.; Liu, X.; Zhang, G.; Lai, L.; Wu, L.; Zhang, J.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5262.

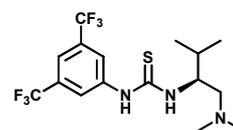
Schéma 31 : Thiourées chirales employées lors de l'addition de Michael énantiosélective de dérivés 1,3-dicarbonylés sur des nitrooléfines



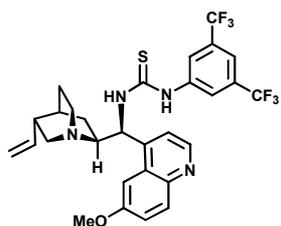
Wang (2005)



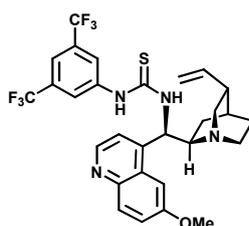
Zhang (2008) et Kim (2009)



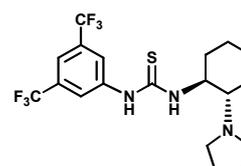
Pedrosa (2008 et 2011)



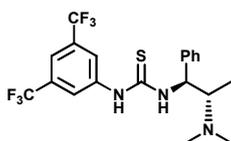
Jorgensen (2008) et Liu (2012)



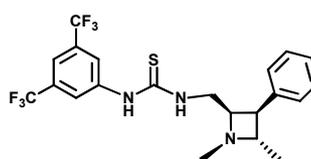
Lu (2009)



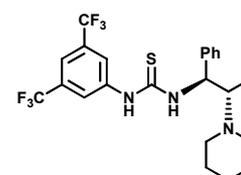
Yan (2010)



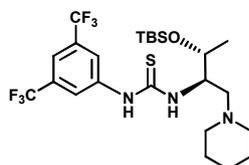
Bolm (2010)



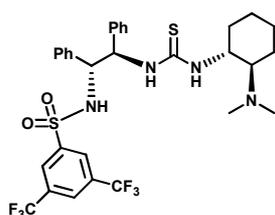
Couty (2010)



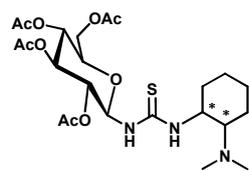
Enders (2011)



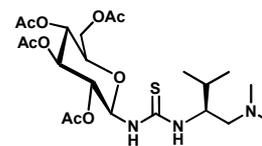
Lu (2012)



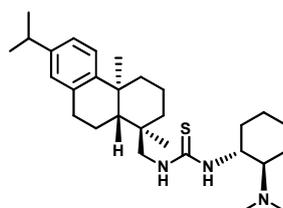
Wu (2008)



Tang (2008) et Ma (2008)



Shao (2009 et 2010)



Wang (2009)

C. Les Squaramides

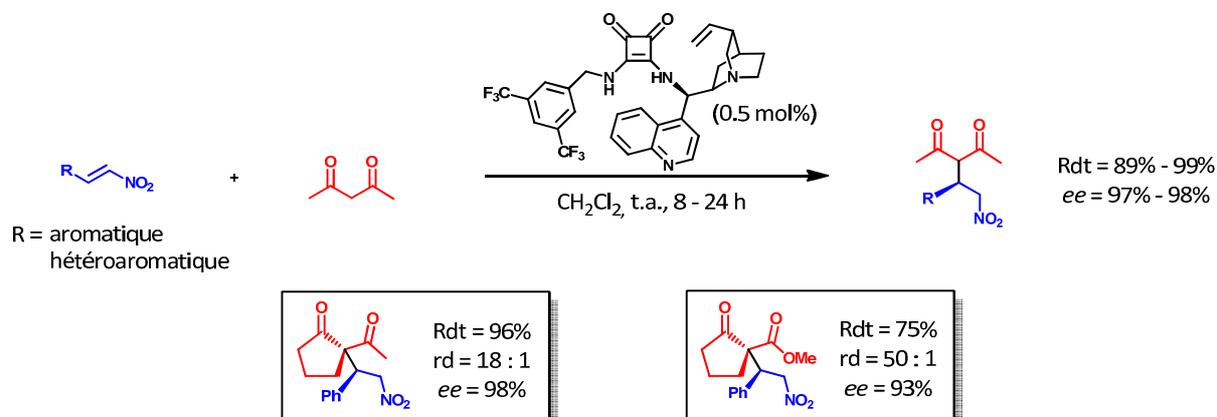
Les alcaloïdes de quinquina et les thiourées chirales s'imposèrent incontestablement comme des références dans le domaine de la catalyse organique par liaisons hydrogène, au détriment d'autres motifs dont le potentiel ne fut réalisé que bien plus tard. Ce fut notamment le cas des squaramides qui ne virent le jour en tant qu'organocatalyseurs qu'en 2008. Une étude structurale de ce motif fut menée par le groupe de Rawal au cours de laquelle il apparut que la distance entre les protons portés par ses atomes d'azotes serait plus importante d'environ 0.6 Å par rapport à celle des protons au sein d'une thiourée (Schéma 32). D'autres études soulignèrent le caractère convergent plus marqué des liaisons N-H dans le motif squaramide ainsi que l'acidité plus importante de ses protons en raison d'une meilleure délocalisation de la charge de la base conjuguée correspondante.⁷⁹ Sur la base de ces propriétés géométriques et chimiques, la force d'interaction du motif squaramide avec les substrats devrait être supérieure à celle de la fonction thiourée, générant les adduits avec une grande efficacité.

Schéma 32 : Etude structurale comparative des squaramides et des thiourées



Cette théorie fut vérifiée lors de l'addition conjuguée organocatalysée de la 2,4-pentanedione sur diverses nitrooléfinés.⁸⁰ Une charge catalytique de seulement 0.5 mol% du squaramide dérivé de la cinchonine suffit à l'obtention des adduits désirés avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités supérieures à 97% quelle que soit la nature électronique des électrophiles (Schéma 33). Aucun adduit issu de l'addition de nitrooléfinés aliphatiques ne fut rapporté, cependant Rawal ne précisa pas si la réaction échoua dans ce cas précis ou si aucun essai ne fut tenté. La méthodologie fut étendue à d'autres pro-nucléophiles pour lesquels la réactivité et l'énantiosélectivité furent excellentes malgré une diastéréosélectivité faible voire inexistante lorsqu'applicable. Le diastéréocontrôle ne fut parfait que lors de l'utilisation de l'acétylcyclopentanone et du 2-oxocyclopentanecarboxylate de méthyle.

Schéma 33 : Addition de Michael de la 2,4-pentanedione catalysée par un squaramide dérivé de la cinchonine



⁷⁹ Amendola, A.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889.

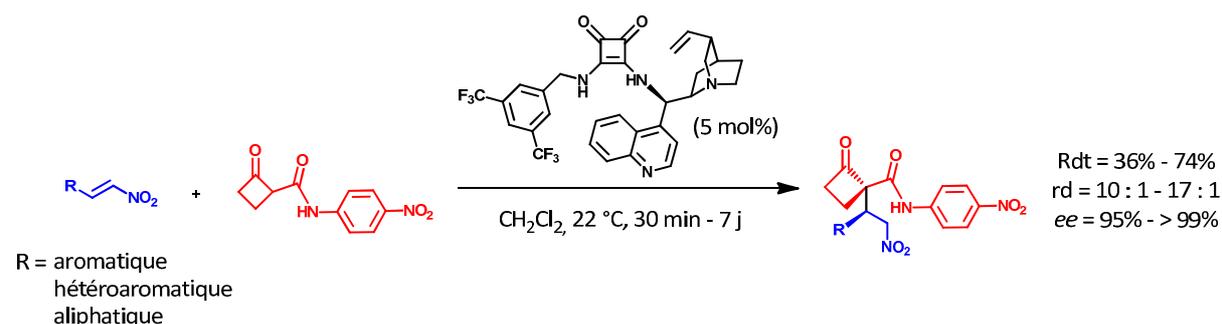
⁸⁰ Malerich, J.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14416.

Dong tenta d'effectuer cette même réaction en remplaçant le motif 3,5-bis(trifluorométhyl)benzène du catalyseur par une pyrrolidine mais ce nouveau catalyseur demeura inférieur en termes d'efficacité à celui développé par Rawal.⁸¹

En comparaison avec d'autres dérivés 1,3-dicarbonylés, les 1,3-cétoamides ne furent que rarement exploités en tant que pro-nucléophiles en organocatalyse,⁸² probablement en raison de la plus haute valeur de leur pKa (environ 13 – 15 dans le DMSO) et donc de leur plus faible réactivité. Récemment, notre groupe utilisa le squaramide précédemment élaboré par Rawal afin de développer l'addition de Michael asymétrique de 2-amidocyclobutanones.⁸³ L'emploi de ces pro-nucléophiles particuliers constitua un réel challenge puisqu'un subtil équilibre entre leur stabilité et leur réactivité dut être trouvé, la haute tension de cycle et le fort caractère électrophile du motif cyclobutanone conférant à ces substrats une stabilité relativement faible.

Néanmoins, la méthodologie fut appliquée avec succès à diverses nitrooléfines aromatiques électroniquement neutres, enrichies ou appauvries, mais également aliphatiques malgré des rendements plus modestes dans ce cas (Schéma 34). Un troisième centre stéréogène put être introduit *via* l'utilisation du 3-nitro-2H-chromène, donnant l'adduit à hauteur de 61% sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères sur quatre possibles (rd = 5 : 1 : 0 : 0) et avec un très bon excès énantiomérique (*ee* = 92%). La méthodologie fut valorisée grâce à la conversion de l'un des adduits en γ -lactone par oxydation de Baeyer – Villiger avec une totale conservation de la stéréosélectivité.

Schéma 34 : Addition de Michael asymétrique organocatalysée de 2-amidocyclobutanones



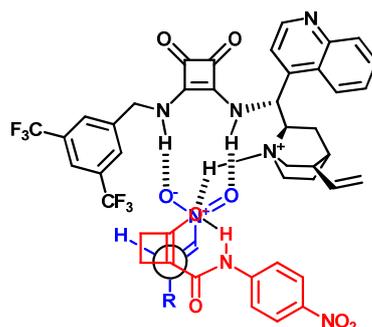
Le proton de l'amide joua un rôle crucial dans cette transformation tant au niveau de son acidité que de sa présence. En effet, l'appauvrissement électronique du noyau aromatique du pro-nucléophile résulta en une diminution significative du pKa de ce proton, ce qui stabilisa de manière optimale l'énolate intermédiaire et se traduisit par de meilleures réactivités et inductions asymétriques. D'autre part, l'emploi d'un cétoamide tertiaire annihila toute réactivité, soulignant la nécessité de la présence de ce proton. Suite à ces observations et afin de rationaliser la stéréochimie obtenue, un état de transition plausible fut proposé au sein duquel la nitrooléfine serait coordonnée au motif squaramide et orientée vers la zone la moins encombrée du complexe catalytique tandis que la forme énoate du 1,3-cétoamide serait simultanément activée et stabilisée par une liaison hydrogène avec la quinuclidine protonée. Les substrats seraient ainsi convenablement orientés de manière à favoriser une approche *like* amenant à la formation des adduits de configuration *unlike* (Schéma 35).

⁸¹ Dong, Z.; Jin, X.; Wang, P.; Min, C.; Zhang, J.; Chen, Z.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Arkivoc*, **2011**, 367.

⁸² Sanchez Duque, M. M.; Baslé, O.; Isambert, N.; Gaudel-Siri, A.; Génisson, Y.; Plaquevent, J.-C.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3296.

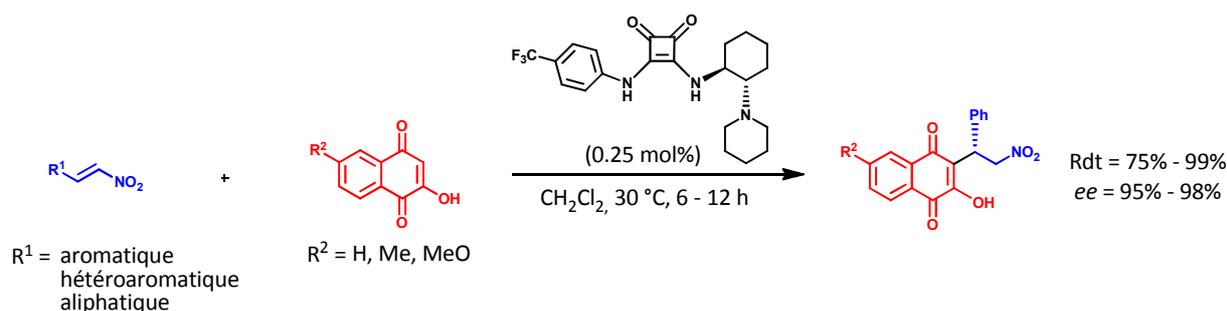
⁸³ Mailhol, D.; Sanchez Duque, M. M.; Raimondi, W.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 3523.

Schéma 35 : Possible état de transition justifiant la stéréochimie observée



A l'image des différentes familles d'organocatalyseurs précédemment exposées, certains groupes modifièrent tout ou partie de la structure du catalyseur d'origine. Le groupe de Du par exemple changea simultanément l'environnement chiral et l'unité basique du catalyseur afin de promouvoir le plus efficacement possible l'addition de Michael de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinones sur différents nitroalcènes aromatiques et aliphatiques.⁸⁴ Ce système catalytique donna accès aux adduits désirés avec de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités que les électrophiles et les pro-nucléophiles soient électriquement enrichis ou appauvris (Schéma 36).

Schéma 36 : Addition de Michael de 2-hydroxy-1,4-naphtoquinones catalysée par un dérivé de squaramide



D. Les urées^{85,86,87,88}

Si le potentiel des urées en tant que catalyseurs acides fut découvert dès 1988 après l'obtention d'un complexe acide – base de Lewis stabilisé par liaisons hydrogène suite à la co-cristallisation d'urées aromatiques et de cétones,⁸⁹ les premières urées chirales ne furent élaborées et appliquées en synthèse asymétrique que dix ans plus tard par Jacobsen.^{33a} Généralement, les urées induisent de plus modestes énantiosélectivités que leurs analogues thiourées. La forte polarisabilité de l'atome de soufre résulte en une plus importante acidité des protons portés par les atomes d'azote, et donc à une meilleure aptitude à établir des liaisons hydrogène avec les substrats. Toutefois, certaines réactions s'avérèrent être très efficaces lorsque catalysées par des urées chirales bifonctionnelles (Schéma 37).

⁸⁴ Yang, W.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *8*, 1241.

⁸⁵ Liu, Y. -K.; Liu, H.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y. -C. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9873.

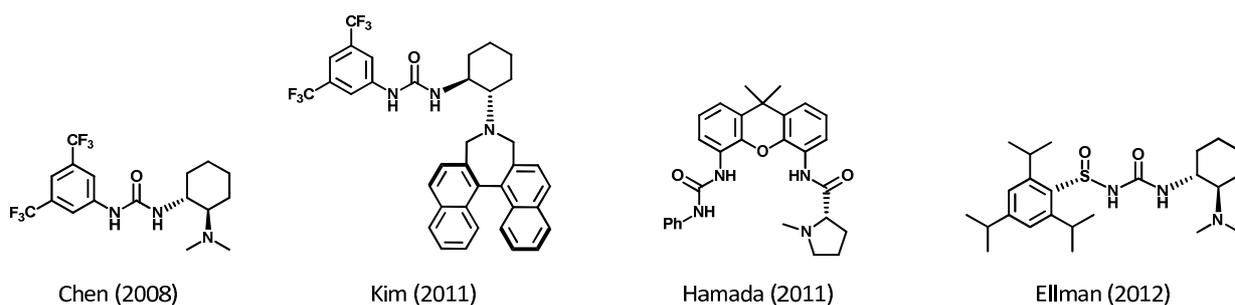
⁸⁶ Kwon, B. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. *J. Fluor. Chem.*, **2011**, *130*, 759.

⁸⁷ Nemoto, T.; Kazumichi, O.; Tamura, S.; Fukuyama, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 987.

⁸⁸ Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 121.

⁸⁹ Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896.

Schéma 37 : Urées chirales utilisées dans l'addition de Michael énantiosélective de dérivés 1,3-dicarbonylés sur des nitrooléfines



Ce bref historique de l'addition de Michael organocatalysée de dérivés 1,3-dicarbonylés sur les nitrooléfines montre l'intensité des efforts fournis au fil du temps pour l'élaboration de systèmes catalytiques plus ou moins complexes afin de développer des méthodologies désormais bien établies. L'intérêt ne réside plus à l'heure actuelle dans l'amélioration de ces méthodologies, mais dans leur application à la synthèse de molécules chirales plus complexes par l'intermédiaire des MBFT's. Si ces dernières années furent les témoins de l'émergence de telles transformations, nous ne sommes cependant qu'à l'aurore de ce nouveau concept.

Ces précédents dans la littérature nous ont permis d'identifier les conditions les plus adaptées à nos objectifs, consistant en l'élaboration d'une transformation consécutive organocatalysée Michael – ISOC – Fragmentation initiée par une addition de Michael énantiosélective de 2-allylmalonates sur des nitrooléfines. Cette méthodologie nous donnerait accès à des cyclopentanoximes optiquement actifs possédant une grande complexité structurale et une haute diversité fonctionnelle exploitée subséquentement dans diverses réactions. La suite de ce manuscrit traitera de nos travaux quant à la synthèse des substrats, ainsi qu'à l'optimisation de chaque étape de la séquence, au développement et à la valorisation de la transformation étudiée.

III. Cyclocarbohydroxylation asymétrique monotope

A. Synthèse des nitroalcènes

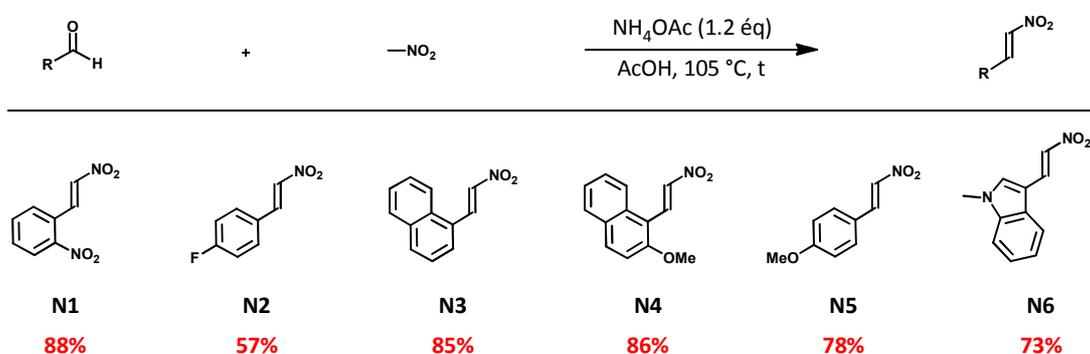
Les voies de synthèse des nitrooléfines font essentiellement intervenir deux types de réactivités : la nitration d'alcènes et la déshydratation de 2-nitroalcools issus d'une réaction de nitroaldolisation (Henry).⁴⁶ Si la première voie est très utilisée à l'échelle industrielle, la seconde est davantage privilégiée dans les laboratoires. La condensation d'un nitroalcane sur un aldéhyde peut directement amener à la formation du nitroalcène souhaité après déshydratation *in situ*, ou à celle du 2-nitroalcool qui sera ensuite soumis à des conditions d'élimination afin de fournir le produit désiré. Cette synthèse en une ou deux étapes dépend directement des conditions utilisées ainsi que de la nature même de l'aldéhyde de départ. Il n'existe malheureusement pas une méthode générale permettant d'aboutir de manière certaine à la nitrooléfine en une étape.

L'utilisation de conditions acides ou basiques, à basse ou haute température, sous chauffage classique ou sous ultrasons, nous a donné accès à un éventail de nitrooléfines qui se sont ajoutées à celles déjà présentes au laboratoire.

a. Conditions acides

Lorsque l'aldéhyde et le nitrométhane sont mis en présence d'acétate d'ammonium et portés au reflux de l'acide acétique, le nitroalcool intermédiaire subit *in situ* la déshydratation afin de former le nitroalcène en une seule étape.⁹⁰

Schéma 38 : Nitroalcènes synthétisés en conditions acides



Comme l'illustre le schéma 38, la réaction a été appliquée avec succès à six aldéhydes mono- et bis-aromatiques indépendamment de la position et du caractère électronique des substituants. La condensation du nitrométhane a d'abord été tentée sur le N-H-indole-3-carboxaldéhyde mais, dans ce cas, seule la dégradation de l'aldéhyde est observée après cinq heures de reflux. La protection préalable de l'atome d'azote par un méthyle permet de restaurer la réactivité et d'obtenir le nitroalcène **N6** à hauteur de 73%.

Toutefois, certains nitroalcènes, notamment en série aliphatique, ne peuvent pas être synthétisés par cette méthode et l'emploi de conditions basiques s'avère nécessaire à leur obtention.

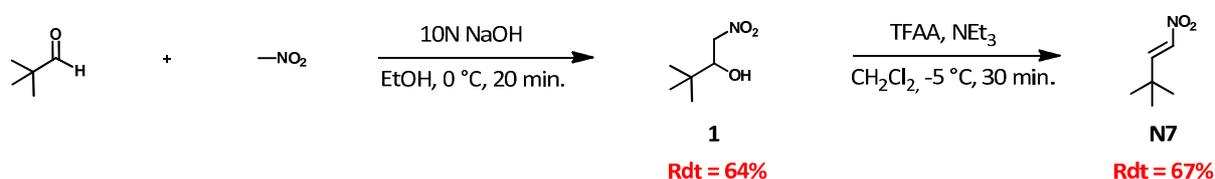
⁹⁰ Grigg, R.; Inman, M.; Kilner, C.; Koppen, I.; Marchbank, J.; Selby, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6152.

b. Conditions basiques

La réaction de Henry en conditions basiques constitue la voie classique d'accès aux nitroalcène. Depuis sa découverte, cette réaction a été adaptée à maintes reprises et les bases organiques ou inorganiques permettant d'aboutir aux nitroalcools sont aussi diverses que les conditions de déshydratation donnant accès aux nitrooléfines. Ces conditions dépendent en particulier de la nature des substrats mis en jeu.

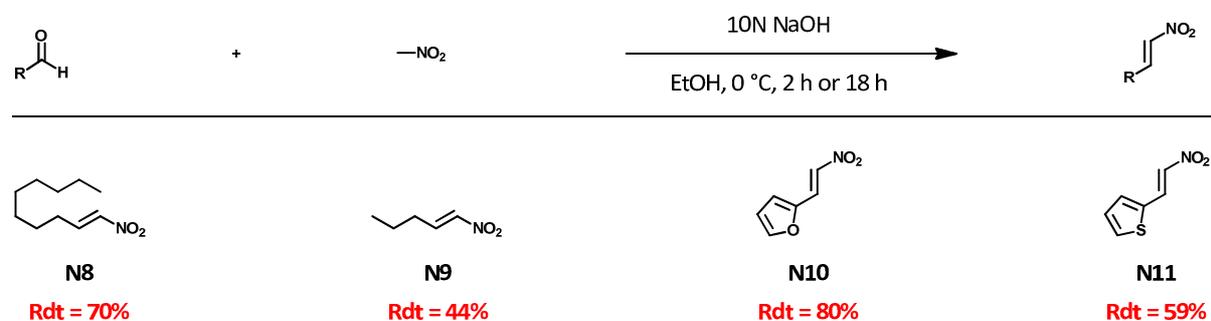
Ces conditions sont particulièrement adaptées à la synthèse des nitrooléfines aliphatiques qui se dégradent dans les conditions préalablement décrites (Schéma 78). Ainsi, la mise en solution du nitrométhane et du triméthylacétaldéhyde dans l'éthanol forme, après ajout d'une quantité stœchiométrique d'hydroxyde de sodium, le nitroalcool **1**.⁹¹ L'emploi d'anhydride trifluoroacétique permet ensuite de convertir l'alcool en groupement partant afin de faciliter la déshydratation, donnant l'oléfine **N7** avec un rendement de 67% (Schéma 39).

Schéma 39 : Synthèse du 1-nitro-2-ter-butyléthène



L'application des conditions de la réaction de Henry au *n*-nonanal, *n*-propanal, 2-furylcarboxaldéhyde et 2-thienylcarboxaldéhyde donne directement, très proprement et rapidement les nitroalcènes **N8**, **N9**, **N10** et **N11** avec de bons rendements (Schéma 40),⁹² bien que des temps de réaction plus longs soient nécessaires pour la formation des nitroalcènes aliphatiques.

Schéma 40 : Synthèses des nitrooléfines **N8**, **N9**, **N10** et **N11**



Les nitroalcools **2** et **3** sont quant à eux synthétisés *via* l'utilisation de *ter*-butoxide de potassium dans un mélange binaire *t*-BuOH / THF.⁹³ Le nitroalcène **N12** est ensuite obtenu de manière satisfaisante après déshydratation de **2** à l'aide de chlorure de mésyle et de triéthylamine.⁹⁴ Le nitroalcène **N13** peut être formé selon une procédure développée par List qui échoua à déshydrater le nitroalcool **3** dans les conditions précédentes en raison d'un important phénomène de rétro-Michael conduisant à la formation de peu d'oléfine.⁹⁵ L'anhydride acétique dans le DMSO donne l'oléfine **N13** avec un rendement correct de 50% et un rapport *Z* / *E* de 8 : 1 (Schéma 41).

⁹¹ Lucet, D.; Sabelle, S.; Kostelitz, O.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2583.

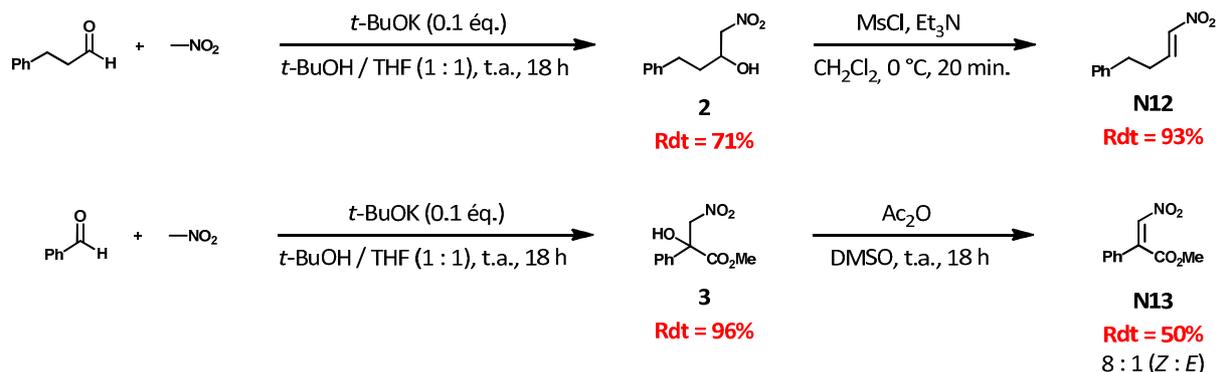
⁹² Liu, J.-M.; Wang, X.; Ge, Z.-M.; Sun, Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 636.

⁹³ Denmark, S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3850.

⁹⁴ Taylor, E. C.; Bin, L. *The Trustees of Princeton University*, US6066732 A1, **2000**.

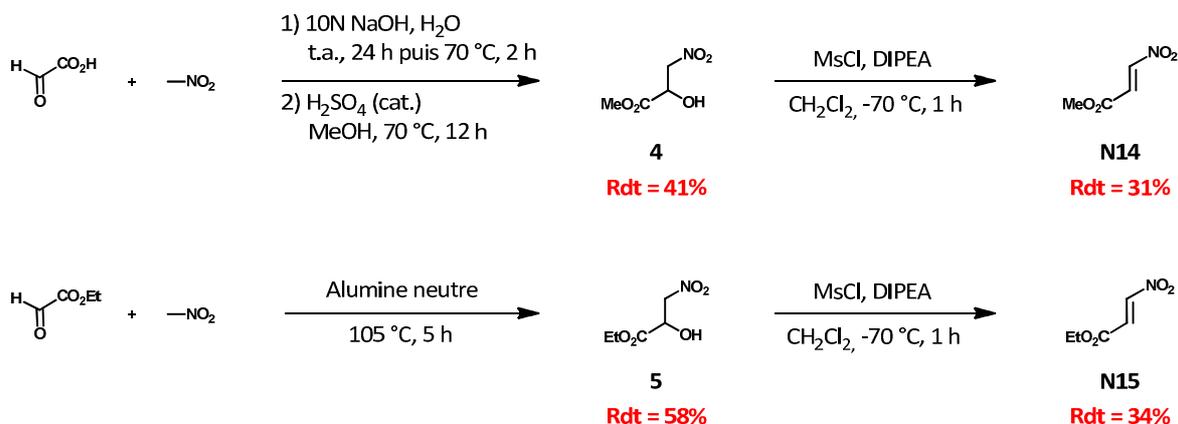
⁹⁵ Nolwenn, J. A. M.; Cheng, X.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 13862.

Schéma 41 : Synthèses des nitroalcènes **N12 et **N13****



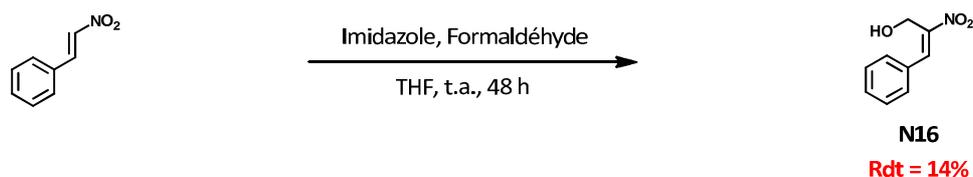
Si la synthèse de la nitrooléfine **N13** s'avère être compliquée, celle des 3-nitroacrylates de méthyle **N14** et d'éthyle **N15** n'est pas plus aisée en raison de leur tendance à polymériser durant l'étape de déshydratation. Une modification des conditions permet d'obtenir les nitrooléfines désirées avec de faibles rendements. Les essais de déshydratation avec le chlorure de mésyle et la triéthylamine à 0 °C ne conduisent qu'à la dégradation du produit tandis que l'emploi du DCC en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre (I) dans l'éther diéthylique à température ambiante ne fournit l'oléfine **N14** qu'à hauteur de 9%. Finalement, l'utilisation des conditions rapportées par Hoberg donne accès aux produits avec des rendements de l'ordre de 30% (Schéma 42).

Schéma 42 : Synthèses des 3-nitroacrylates de méthyle et d'éthyle



Un ultime nitroalcène a été synthétisé selon une réaction de Baylis – Hillman. Le *trans*- β -nitrostyrène en présence d'imidazole et de formaldéhyde fournit le produit **N16** avec un rendement toutefois très inférieur à celui escompté, la réaction n'étant pas terminée au bout de deux jours (Schéma 43).⁹⁶

Schéma 43 : Formation du 1-nitro-1-hydroxyméthyl-2-phényléthylène par réaction de Baylis-Hillman

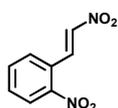


⁹⁶ Cao, C.-L.; Zhou, Y.-Y.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Li, Y.-X.; Li, G.-Y.; Sun, J. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11384.

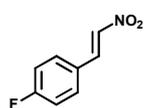
Ces quelques synthèses illustrent de manière non-exhaustive l'éventail de conditions pouvant être employées afin de parvenir aux nitroalcènes convoités. Les seize nitrooléfines que nous avons synthétisées se sont ajoutées à celles déjà présentes dans la chimiothèque du laboratoire, qui a été complétée par d'autres commercialement disponibles. Dès lors, nous avons suffisamment de substrats pour commencer l'étude de la séquence Michael – Hétérocyclisation [3+2] – Fragmentation (Schéma 44).

Schéma 44 : Vue d'ensemble des nitroalcènes synthétisés

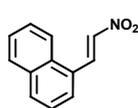
Nitrooléfines aromatiques



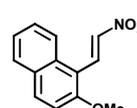
N1



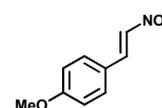
N2



N3

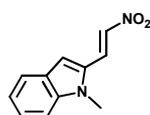


N4

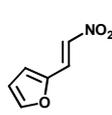


N5

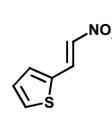
Nitrooléfines hétéroaromatiques



N6



N10

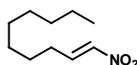


N11

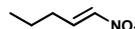
Nitrooléfines aliphatiques



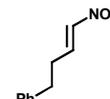
N7



N8

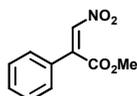


N9

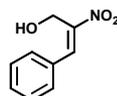


N12

Nitrooléfines aromatiques tri-substituées

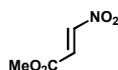


N13

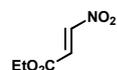


N16

3-nitroacrylates



N14



N15

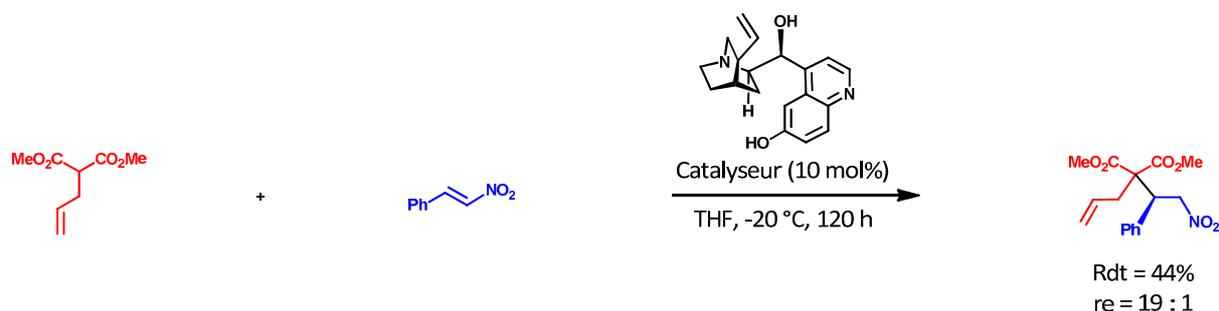
B. Optimisation de l'addition de Michael organocatalysée

La suite logique de l'étude a consisté à optimiser l'addition de Michael organocatalysée constituant la première étape de la séquence, de manière à déterminer les conditions expérimentales induisant le maximum de réactivité et de sélectivité.

Nous avons d'abord recherché l'organocatalyseur optimal pour cette addition conjuguée. Alors que l'addition de malonate 2-substitués constitue un défi en raison de la difficulté de la réaction, Porco montra que la simple cupréidine pouvait promouvoir l'addition du 2-allylmalonate de méthyle sur le *trans*- β -nitrostyrène.

Toutefois, bien que l'énantiosélectivité ait été élevée, cette transformation nécessita un long temps de réaction et ne donna l'adduit qu'avec un rendement moyen de 44% (Schéma 45).⁶⁴

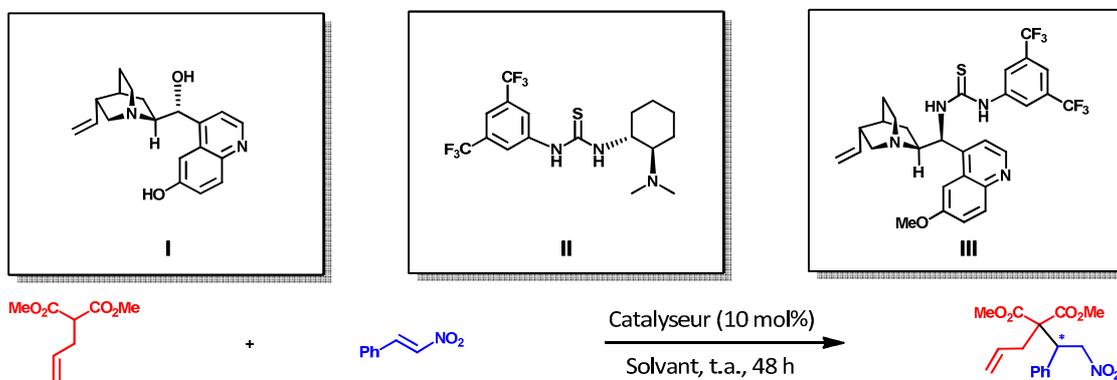
Schéma 45 : Addition de Michael du 2-allylmalonate de méthyle sur le *trans*- β -nitrostyrène réalisée par Porco



Si Porco détermina la quantité de l'énantiomère dominant par le calcul de l'excès énantiomérique, nous avons converti cette valeur en ratio énantiomérique (re) afin d'établir un point de comparaison avec nos produits optiquement actifs. Nous décrivons en effet l'enrichissement énantiomérique de nos produits par l'intermédiaire de ce ratio d'énantiomérique (re) puisque nous sommes convaincus, conformément à l'argumentaire de Gibbs, que la notion d'excès énantiomérique est contre-intuitive.⁹⁷

Afin d'augmenter simultanément le rendement et la cinétique de la réaction, nous avons entrepris une optimisation des conditions opératoires de cette addition conjuguée dont les résultats figurent ci-dessous (Schéma 46).

Schéma 46 : Optimisation des conditions opératoires pour l'addition de Michael organocatalysée



Entrée	Catalyseur	Solvant	Rendement	re
1	I	THF	94%	19 : 1 (R)
2	I	Toluène	67%	14 : 1 (R)
3 ^a	II	THF	95%	16 : 1 (S)
4	II	Toluène	95%	24 : 1 (S)
5	III	Toluène	78%	19 : 1 (R)

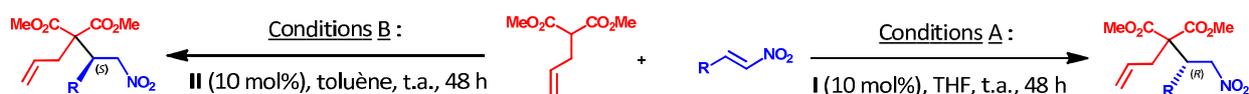
a) La réaction a été conduite pendant 144 heures

⁹⁷ Gibbs, B. C. *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, 237.

Parmi les trois catalyseurs bifonctionnels testés, la cuprine **I** dans le THF et le catalyseur de Takemoto **II**, que nous nommerons (*R,R*)-TUC, dans le toluène donne les meilleurs rendements et énantiosélectivités (entrées 1 et 4). De manière intéressante, l'emploi de ces deux catalyseurs de structure différente permet d'obtenir l'un ou l'autre énantiomère de manière tout aussi efficace. La réaction avec **I** dans le toluène (entrée 2) amène à une diminution significative du rendement en raison de sa plus faible solubilité dans le milieu, tandis que la réactivité de **II** dans le THF (entrée 3) est considérablement réduite. Finalement, le catalyseur de Soós **III** dans le toluène (entrée 5) se révèle être moins réactif.

Suite à ces données expérimentales, les catalyseurs **I** dans le THF (conditions A) et **II** dans le toluène (conditions B) pendant 48 h à température ambiante nous ont semblé être les choix les plus judicieux pour effectuer au mieux cette addition de Michael (Schéma 47).

Schéma 47 : Conditions opératoires optimales pour l'addition de Michael organocatalysée



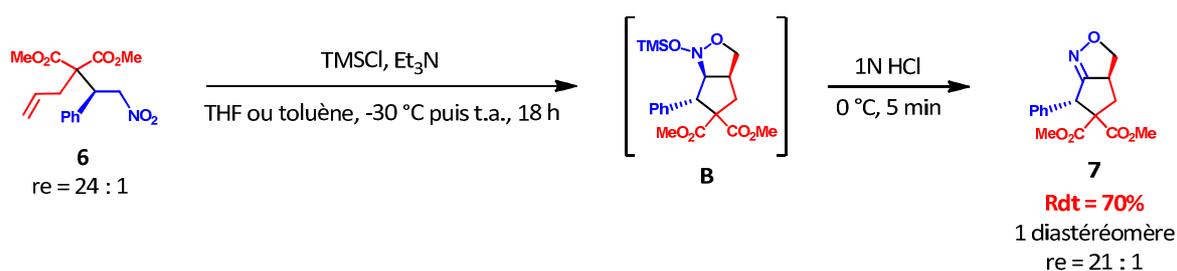
Les conditions optimales pour l'addition de Michael énantiosélective ayant été déterminées, nous nous sommes ensuite attachés sur la carbohydroxylation *via* la séquence ISOC – Fragmentation.

C. Hétérocyclisation [3+2] diastéréosélective – Etape de fragmentation

La suite de l'étude a consisté en l'optimisation des étapes d'hétérocyclisation [3+2] et de fragmentation et a été entreprise sur la base des travaux précédemment accomplis.

La mise en présence de l'adduit de Michael **6** avec le chlorure de triméthylsilyle et la triéthylamine dans les conditions précédemment décrites génère l'isoxazolidine **B** intermédiaire.⁹⁸ Celle-ci est ensuite traitée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique de manière à aboutir à l'isoxazoline **7** sous la forme d'un unique diastéréomère sans érosion significative du ratio énantiomérique (Schéma 48).

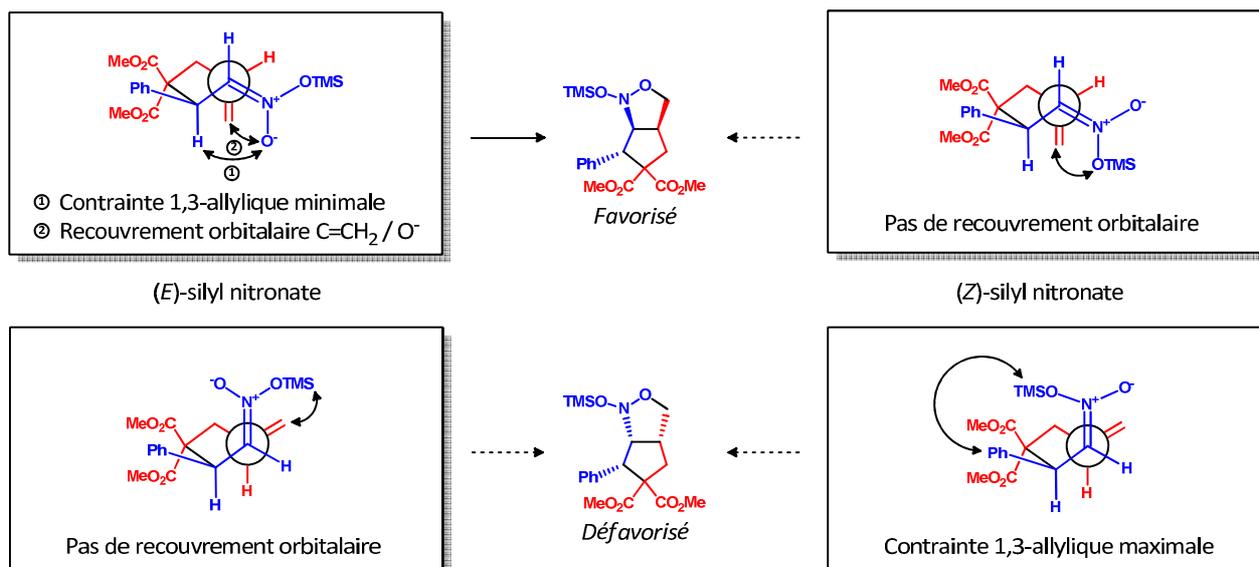
Schéma 48 : Séquence Hétérocyclisation – Fragmentation aboutissant à la formation de l'isoxazoline **7**



La haute diastéréosélectivité du processus s'explique par un recouvrement favorable de l'orbitale π de l'alcène et de l'orbitale non-liante de l'oxygène porté par le (*E*)-silylnitronate intermédiaire, ainsi que par une minimisation de la contrainte 1,3-allylique dans l'état de transition conduisant à l'isoxazoline **B** (Schéma 49).

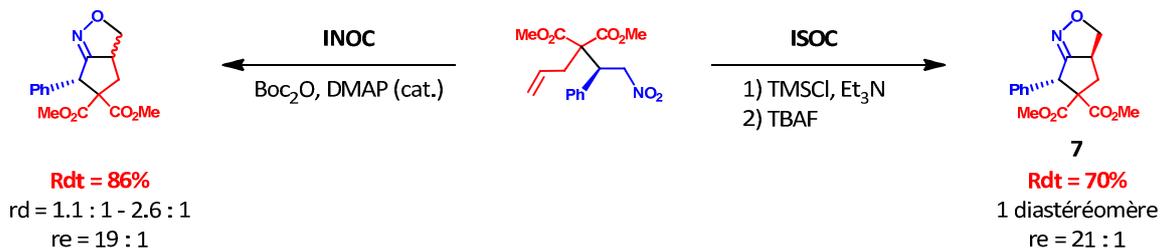
⁹⁸ a) Namboothiri, I. N. N.; Hassner, A.; Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 485. b) Hassner, A.; Friedman, O.; Dehaen, W. *Liebigs Ann./Recl.*, **1997**, 587.

Schéma 49 : Etats de transition rationalisant la diastéréosélectivité au cours de l'hétérocyclisation



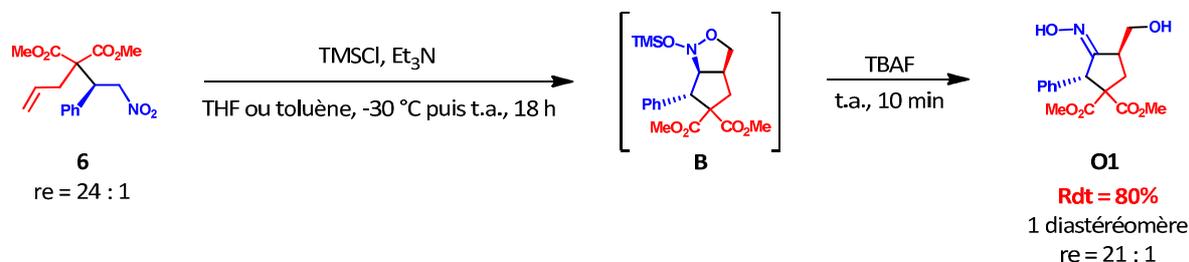
Ce résultat est d'autant plus remarquable que Porco synthétisa cette même isoxazoline *via* une séquence Michael – INOC avec une faible diastéréosélectivité (rd = 1.1 : 1 à 25 °C, rd = 2.6 : 1 à 0 °C),⁵³ soulignant ainsi la supériorité de l'ISOC sur l'INOC (Schéma 50).

Schéma 50 : Comparaison de la séquence INOC décrite par Porco et de la séquence ISOC nouvellement élaborée



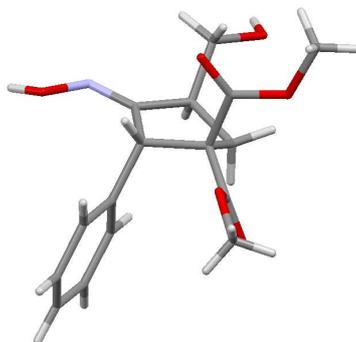
Alternativement, l'ajout de fluorure de tétrabutylammonium donne le carbocycle **O1** à hauteur de 80% avec une sélectivité toujours aussi élevée (Schéma 51). En effet, l'alcool primaire et le phényle sont exclusivement en *trans* et l'oxime majoritairement présente sous sa forme (*E*) (ratio *E/Z* = 96 : 4).

Schéma 51 : Séquence Hétérocyclisation – Fragmentation aboutissant à la formation de la cyclopentanoxime **O1**



La configuration absolue (*E*)-(2*S*, 4*S*) de **O1** a été déterminée de façon certaine grâce à une analyse par diffraction des rayons X (Schéma 52).

Schéma 52 : Cliché RX de **O1**

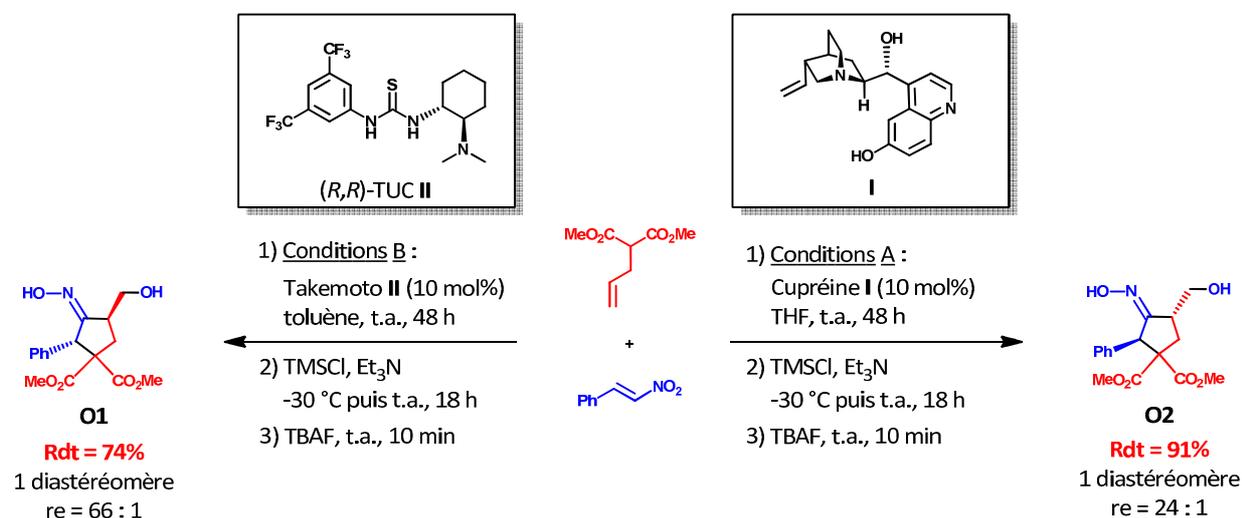


L'obtention des composés **7** et **O1** avec des rendements et des sélectivités similaires quel que soit le solvant utilisé rend cette séquence Hétérocyclisation [3+2] – Fragmentation tout à fait adaptée dans l'application monotope envisagée, permettant la création de deux liaisons C–C, une liaison C–O et la formation d'un carbocycle à cinq chaînons avec le contrôle de deux centres stéréogènes.

D. Développement de la séquence monotope

Les premiers essais concernant cette réaction monotope ont été réalisés avec le *trans*- β -nitrostyrène et l'allylmalonate de méthyle en guise de substrats modèles dans les conditions optimales A et B (Schéma 53).

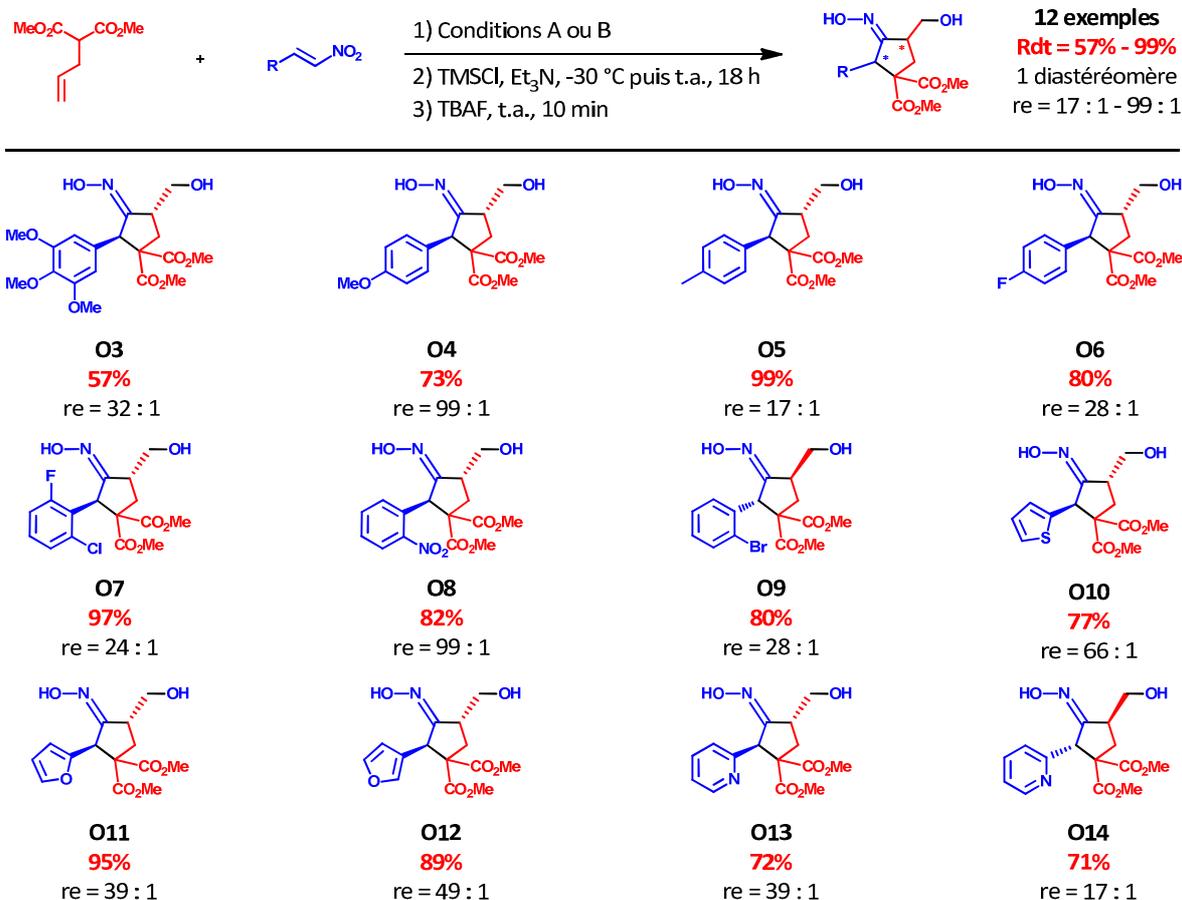
Schéma 53 : Travaux préliminaires quant à la séquence monotope envisagée



Si les conditions A fournissent l'oxime **O2** avec un très bon rendement de 91% et un ratio énantiomérique de 24 : 1, l'emploi des conditions B donne l'autre énantiomère avec un rendement certes plus modeste, mais une meilleure sélectivité. D'une manière générale, cette réaction monotope semble même être plus efficace que la version séquentielle où l'adduit de Michael est isolé avant d'être engagé dans la réaction d'hétérocyclisation (conditions A : 91% contre 75% sur deux étapes, conditions B : 74% contre 76% sur deux étapes).

Suite à ces résultats préliminaires encourageants, nous avons généralisé cette cyclo-carbohydroxylation monotope à de nombreuses nitrooléfines (Schéma 54).

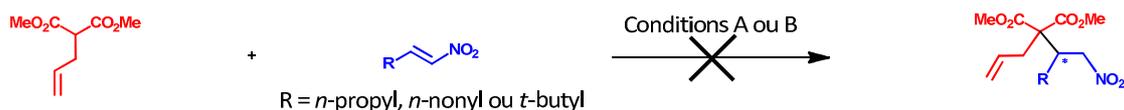
Schéma 54 : Généralisation de la méthodologie



Comme l'illustre ce schéma, la méthodologie monotope nouvellement développée conduit à la formation des cyclopentanes désirés avec de très bons rendements et d'excellentes diasté- et énantiosélectivités. L'utilisation des catalyseurs **I** et **II** donne accès aux deux énantiomères avec des efficacités comparables à l'image des oximes **O13** et **O14**. La réaction se déroule bien dans la majorité des cas, que les nitrooléfines soient électriquement appauvries (**O6**, **O7**, **O8**, **O9**) ou enrichies (**O4** et **O5**). L'oxime **O3** est toutefois obtenue avec un modeste rendement de 57% en raison du plus faible caractère électrophile du 3,4,5-triméthoxy- β -nitrostyrène de départ électriquement enrichi. Les nitroalcènes hétéroaromatiques s'avèrent être de bons substrats puisque les oximes **O10**, **O11**, **O12** et **O13** sont obtenues avec des rendements compris entre 72 et 95% et des énantiosélectivités supérieures à 39 : 1. De plus, le cyclopentane **O14**, énantiomère de **O13**, est aisément obtenu *via* l'utilisation du catalyseur **II** bien que la sélectivité en soit réduite.

Nous avons ensuite tenté d'effectuer la réaction avec les nitroalcènes aliphatiques **N7**, **N8** et **N9**. Toutefois, leur utilisation n'aboutit à la formation des adduits de Michael correspondants qu'à l'état de trace même après 72 heures de réaction et quel que soit l'organocatalyseur utilisé (Schéma 55). La moindre réactivité des nitrooléfines aliphatiques vis-à-vis de l'addition de Michael a déjà été observée, notamment par le groupe Yan.⁵⁶

Schéma 55 : Tentatives infructueuses d'addition de Michael avec les 2-alkylnitrooléfines



Si notre méthodologie apparaît donc être limitée à l'emploi de nitrooléfines aromatiques, elle n'en reste pas moins efficace puisqu'une grande variation a pu être apportée au niveau de la nature et de la position des substituants sur les noyaux aromatiques. Notre intérêt s'est dès lors porté sur la variation des pro-nucléophiles afin d'accéder à un niveau de complexité supérieur.

E. Extension du champ d'application à divers pro-nucléophiles

a. Création d'un centre stéréogène quaternaire

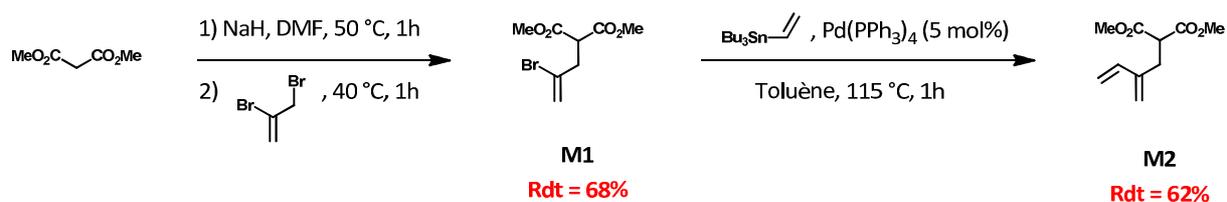
Ces dernières années ont vu se développer un florilège de méthodologies visant à créer des centres stéréogènes quaternaires avec une induction asymétrique optimale.⁹⁹ Néanmoins, en raison d'un manque d'efficacité et de généralité, le besoin d'émergence de nouvelles stratégies de formation de ces stéréocentres demeure plus que jamais réel.

i. Synthèse des substrats

Inspirés par le 2-méthallylmalonate de méthyle déjà présent au laboratoire, nous nous sommes focalisés sur la synthèse de 2-allylmalonates dont la double liaison terminale serait différemment substituée et permettrait la création de divers centres quaternaires asymétriques lors de leur engagement dans la transformation stéréosélective Michael – Hétérocyclisation – Fragmentation nouvellement élaborée.

L'addition du malonate de méthyle sur le 2,3-dibromopropène suivie d'un couplage de Stille donne ainsi accès avec de bons rendements aux deux nouveaux pro-nucléophiles **M1** et **M2** (Schéma 56).

Schéma 56 : Synthèses des 2-allylmalonates **M1** et **M2**

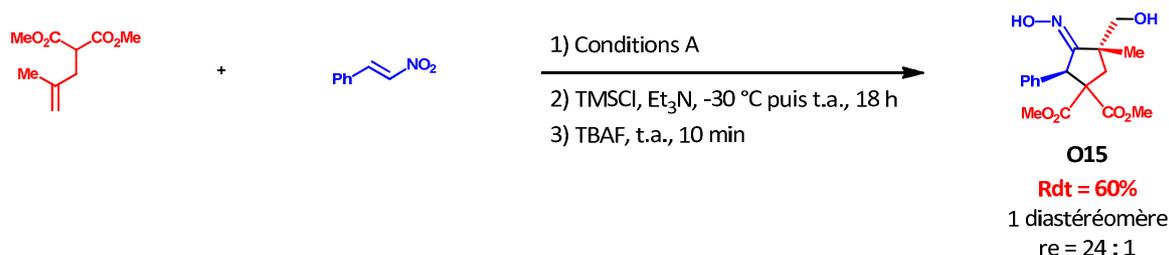


ii. Application dans la réaction monotope développée

L'engagement du 2-méthallylmalonate dans nos conditions réactionnelles donne accès à l'oxime **O15** avec une excellente stéréosélectivité (un unique diastéréomère, *re* = 24 : 1). Le rendement n'atteint toutefois que 60% en raison de l'encombrement stérique de la position réactive du groupement méthallyle qui ralentit l'addition de Michael initiale (Schéma 57).

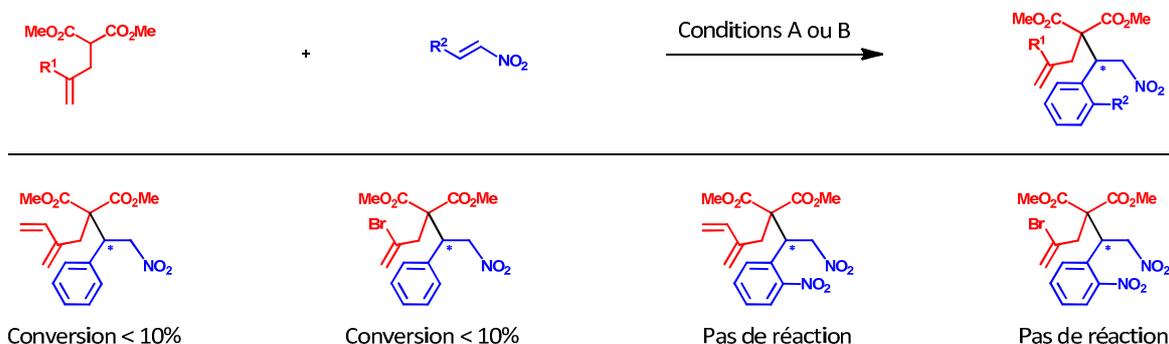
⁹⁹ a) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis*, **2009**, 1583. b) Douglas, C. J.; Overman, L. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, *101*, 5363.

Schéma 57 : Synthèse de l'oxyme **O15** avec contrôle d'un stéréocentre quaternaire



Encouragés par ce résultat, nous avons souhaité étendre cette réactivité à d'autres pro-nucléophiles susceptibles de former un tel centre. A notre grande déception, l'addition de Michael réalisée à partir du malonate **M2** et du *trans*- β -nitrostyrène ne donne l'adduit attendu qu'avec une conversion inférieure à 10% quelles que soient les conditions utilisées. L'utilisation du malonate **M3** ne permet pas de restaurer la réactivité qui est annihilée avec l'emploi du nitroalcène **N1**, plus électrophile mais également plus encombré (Schéma 58).

Schéma 58 : Echecs des additions de Michael avec des malonates plus encombrés



La création d'un centre quaternaire asymétrique s'avère donc être extrêmement limitée puisque l'addition de Michael se trouve être très dépendante de la demande stérique des substituants portés par l'alcène.

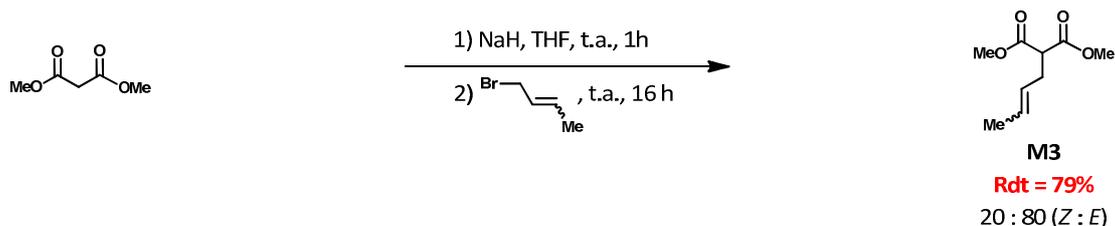
b. Accès aux cyclopentanes portant un troisième centre stéréogène

Nous avons ensuite porté notre intérêt à la synthèse du crotylmalonate de méthyle dont la réactivité éventuelle dans la réaction monotope résulterait en la formation des produits désirés possédant un troisième centre stéréogène et dont le contrôle dépendrait de la stéréochimie de l'alcène de départ.

i. Synthèses des 2-(*E*)- et 2-(*Z*)-crotylmalonate de méthyle

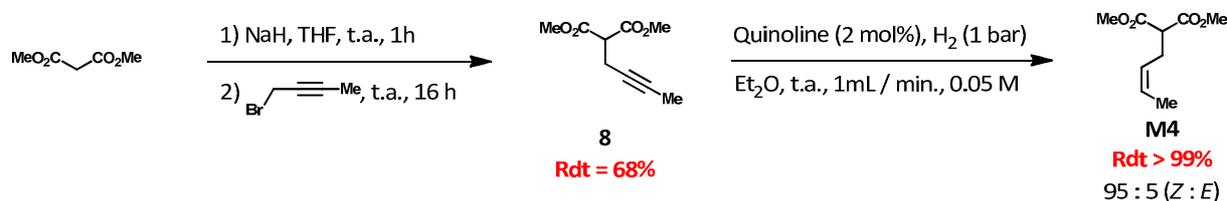
La mise en présence du malonate de méthyle et de l'hydrure de sodium dans le THF à température ambiante suivie de l'addition du 1-bromobut-2-ène fournit le 2-(*E*)-crotylmalonate de méthyle **M3** avec un bon rendement. Malheureusement, le ratio isomérique du bromoalcène de départ se retrouve dans le produit qui est isolé sous la forme d'un mélange en faveur de l'isomère de configuration (*E*) (Schéma 59).

Schéma 59 : Synthèse du 2-(E)-crotylmalonate de méthyle



L'autre isomère est quant à lui synthétisé en deux étapes. La substitution nucléophile du malonate de méthyle sur le 1-bromobut-2-yne fournit l'intermédiaire **8**, qui est ensuite soumis à des conditions d'hydrogénation de manière à aboutir sélectivement à l'alcène de configuration (Z) **M4** de manière quantitative (Schéma 60). La présence de la quinoline s'avère cruciale afin d'éviter le phénomène de sur-réduction puisque seul le 2-*n*-butylmalonate de méthyle est obtenu lorsque l'hydrogénation est réalisée sans quinoline.

Schéma 60 : Synthèse du 2-(Z)-crotylmalonate de méthyle

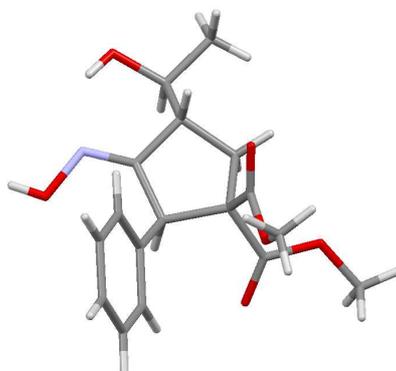


ii. Engagement du 2-crotylmalonate de méthyle dans la réaction consécutive

Les pro-nucléophiles **M3** et **M4** ont ensuite été engagés dans la transformation Michael – Hétérocyclisation – Fragmentation consécutive.

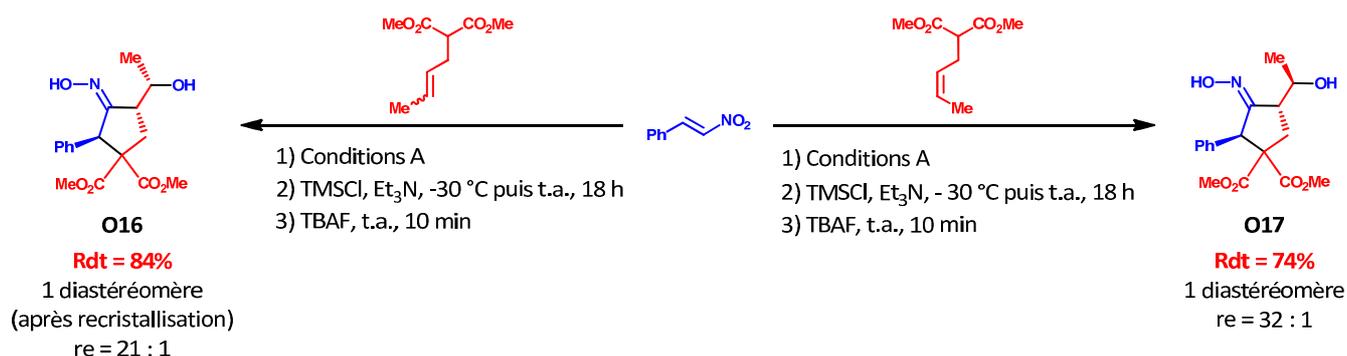
La réaction du *trans*-β-nitrostyrène avec le 2-(E)-crotylmalonate de méthyle **M3**, sous la forme du mélange d'isomères (E : Z) en proportions 80 : 20, donne l'oxime **O16** sous la forme de deux diastéréomères en proportions 80 : 20 et un rendement honorable de 84%. Néanmoins, une recristallisation du produit permet d'isoler le diastéréomère majoritaire dont la configuration absolue (R,R,S) a été vérifiée par diffraction des rayons X (Schéma 61).

Schéma 61 : Cliché RX de **O16**



Le malonate **M4** de configuration (Z) permet de former l'oxime **O17** à hauteur de 74% et avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 62).

Schéma 62 : Synthèse des oximes **O16** et **O17** portant un troisième centre stéréogène



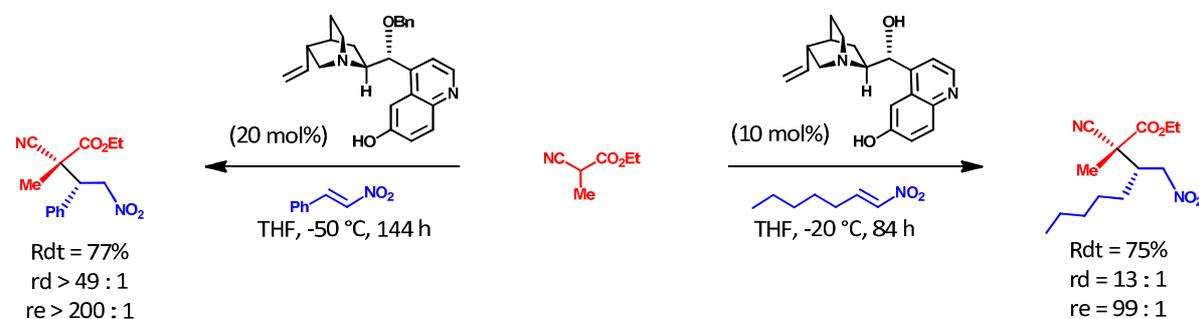
c. Utilisation des allylcynoesters

Si l'introduction d'un troisième centre stéréogène est possible en jouant sur la configuration du 2-crotylmalonate de méthyle, l'emploi de nucléophiles pro-chiraux tels que les allylcynoesters devrait également nous permettre d'aboutir à des cyclopentanoximes possédant trois atomes de carbone asymétriques. L'attrait de ces nucléophiles résiderait dans la formation, à l'issue de l'addition de Michael organocatalysée, d'adduits intermédiaires possédant un centre quaternaire chiral dont le contrôle dépendrait de la nature de l'ester.

i. Rappel bibliographique

L'addition conjuguée de cyanoesters α -substitués représente une approche attractive puisqu'elle permet d'accéder rapidement à des briques moléculaires polyfonctionnalisées telles que des acides α - et β -aminés quaternaires, d'intérêt biologique majeur pour l'industrie pharmaceutique par exemple. Si de puissantes méthodologies ont été développées pour l'addition de Michael de dérivés 1,3-dicarbonylés, elles ne peuvent dans la majorité des cas pas être appliquées aux cyanoesters. En effet, ces derniers sont incapables de se coordonner doublement avec un acide de Lewis en raison de la géométrie linéaire du groupement cyano, résultant en un état de transition moins rigide et moins organisé. Différentes méthodologies plus ou moins efficaces ont été élaborées afin de remédier à ce souci et sont désormais connues.¹⁰⁰ Cependant, à notre connaissance, un seul exemple d'addition de Michael énantiosélective de tels pro-nucléophiles sur des nitrooléfines fut rapporté par Deng (Schéma 63).⁵²

Schéma 63 : Premières additions de Michael asymétriques organocatalysées de cyanoesters sur des nitrooléfines



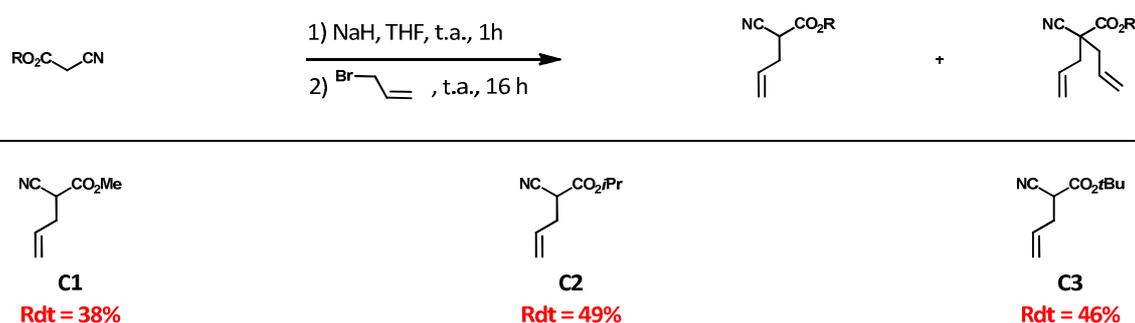
¹⁰⁰ Jautze, S.; Peters, R. *Synthesis*, **2010**, 3, 365.

Ces deux adduits furent synthétisés avec de bons rendements et d'excellentes énantio- et diastéréosélectivités bien que celle-ci soit plus faible lors de l'emploi du 1-nitro-hept-1-ène. Néanmoins, l'approche ne fut pas générale puisque la plupart des paramètres furent simultanément modifiés d'un substrat à l'autre. De plus, l'emploi de longs temps de réaction et de basses températures fut nécessaire pour l'obtention d'une si haute stéréosélectivité.

ii. Synthèse des allylcynoesters

L'utilisation des conditions de synthèse du crotylmalonate donne accès aux 2-allyl-2-cyanoacétate de méthyle **C1**, d'*iso*-propyle **C2** et de *ter*-butyle **C3** avec des rendements modestes en raison de la formation en proportions équivalentes des produits de double addition (Schéma 64).

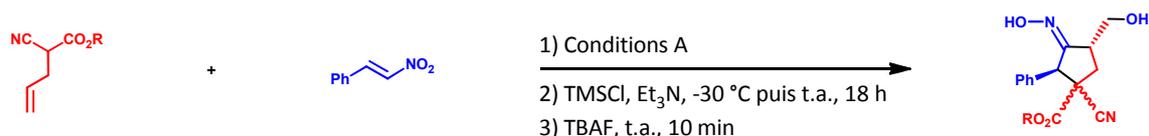
Schéma 64 : Synthèses des 2-allylcynoacétate de méthyle, d'éthyle et de *ter*-butyle



iii. Application des 2-allylcynoesters dans la réaction monotope organocatalysée

Dans un premier temps, nous avons tenté d'engager ces pro-nucléophiles dans la séquence monotope en espérant aboutir à la formation de cyclopentanes de manière aussi efficace qu'avec les malonates (Schéma 65).

Schéma 65 : Séquences monotopes à partir des cyanoesters **C1** et **C3**



Entrée	R	Rendement	rd	re
1	OMe	89%	4 : 1	9 : 1 (1.5 : 1) ^a
2	OtBu	87%	1 : 1	n. d.

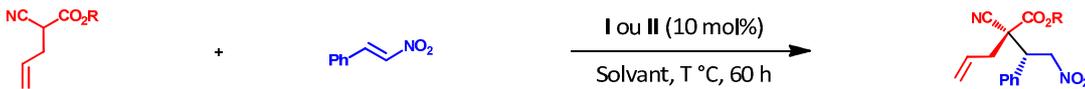
a) La valeur entre parenthèses est donnée pour le diastéromère minoritaire

Alors que la réactivité des allylcynoacétates **C1** et **C3** est excellente, les carbocycles ne sont obtenus qu'avec une modeste sélectivité. A notre grand étonnement, l'emploi de l'allylcynoacétate de *ter*-butyle avec lequel nous espérions améliorer la stéréosélectivité en raison de sa plus grande demande stérique donne le cyclopentane désiré avec une diastéréosélectivité nulle (entrée 2). A ce niveau, nous nous sommes demandé quelle étape était responsable de cette faible diastéréosélectivité. Était-ce la première étape d'addition de Michael ou bien la seconde d'hétérocyclisation qui était moins sélective qu'avec les malonates ?

Pour répondre à ces interrogations, nous avons simplement synthétisé les adduits de Michael résultant de l'addition des allylcynoacétates **C1** et **C3** sur le *trans*- β -nitrostyrène. Après totale conversion, nous avons réalisé les RMN du proton des produits bruts et retrouvé les ratios diastéromériques des cyclopentanes correspondants. Nous venons ainsi de valider notre première hypothèse et d'identifier l'addition de Michael comme étant responsable de la plus faible sélectivité observée.

Afin de rétablir cette sélectivité, une courte étude de l'addition de Michael a été menée au cours de laquelle la nature de l'ester et les conditions ont été modifiées. Cependant, ni la variation de l'ester, ni l'abaissement de la température, ni l'utilisation du catalyseur de Takemoto ne permettent d'augmenter la diastéréosélectivité (Schéma 66).

Schéma 66 : Etude de l'addition de Michael de 2-allylcynoacétates sur le *trans*- β -nitrostyrène



Entrée	R	Catalyseur	Solvant	Température	Conversion	rd
1	OtBu	I	THF	t.a.	totale	1 : 1
2	OiPr	I	THF	t.a.	totale	4 : 1
3	OMe	I	THF	0 °C	totale	4 : 1
4	OMe	I	THF	-50 °C	totale	4 : 1
5	OMe	II	Toluène	0 °C	80%	1 : 1

Nous n'avons pas accordé davantage de temps à l'étude de cette réaction puisque, même en nous plaçant dans des conditions proches de celles précédemment décrites (THF, -50 °C), nous n'avons pas pu obtenir de hautes sélectivités. Bien sûr, la charge catalytique, la nature du catalyseur et la structure du pro-nucléophile sont différents de celles employées par Deng. Cependant, si la charge catalytique a probablement un effet sur la cinétique de la réaction, nous pensons que l'écart entre les sélectivités serait principalement dû à la nature de la substitution du cyanoacétate ainsi que de celle de l'alcool secondaire du catalyseur. A posteriori, l'utilisation de dérivés de cupréine dont la position 9 serait plus encombrée pourrait être une des solutions envisageable à l'augmentation de la stéréosélectivité.

Avec ces travaux s'est achevé le développement de notre méthodologie qu'il nous a fallu ensuite valoriser, notamment par le biais d'une post-fonctionnalisation des cyclopentanes synthétisés.

F. Post-fonctionnalisations

Le nombre important de fonctions présentes sur ces cyclopentanes nous a permis d'envisager plusieurs transformations. Au cours de travaux antérieurs, notre groupe montra que les oxazolines énanti enrichies constituaient des briques moléculaires intéressantes pouvant être efficacement transformées en β -hydroxycétones, γ -amino alcools et isoxazolidines chirales.⁵⁶ Nous avons souhaité exploiter les groupements oxime, ester et nitro afin de transformer nos cyclopentanes en molécules plus complexes.

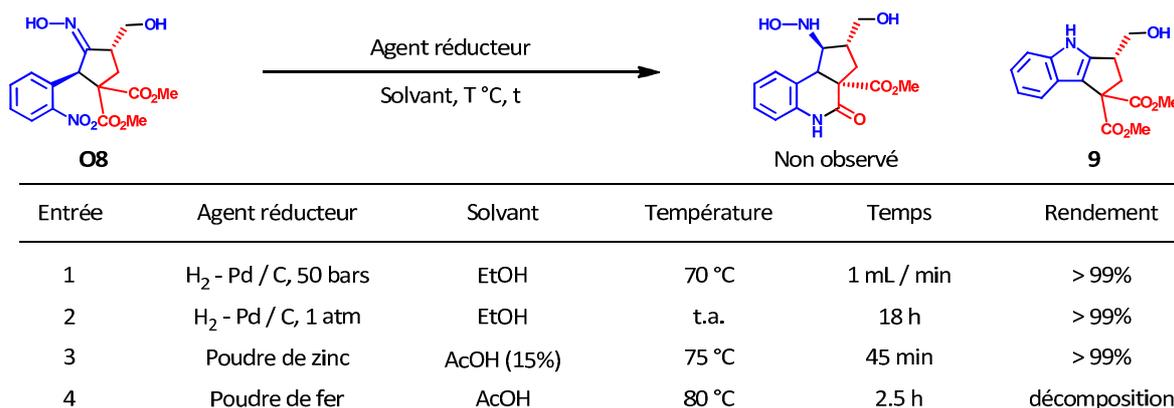
a. Lactamisation

Les lactames sont une famille de composés d'intérêt biologique reconnu. Si les β -lactames sont actuellement les motifs les plus récurrents dans les antibiotiques suite à la découverte de la pénicilline par

Fleming,¹⁰¹ les δ -lactames se retrouvent dans de nombreuses molécules biologiquement actives, telles que la brucine, la finastéride ou encore l'aripiprazole par exemple.

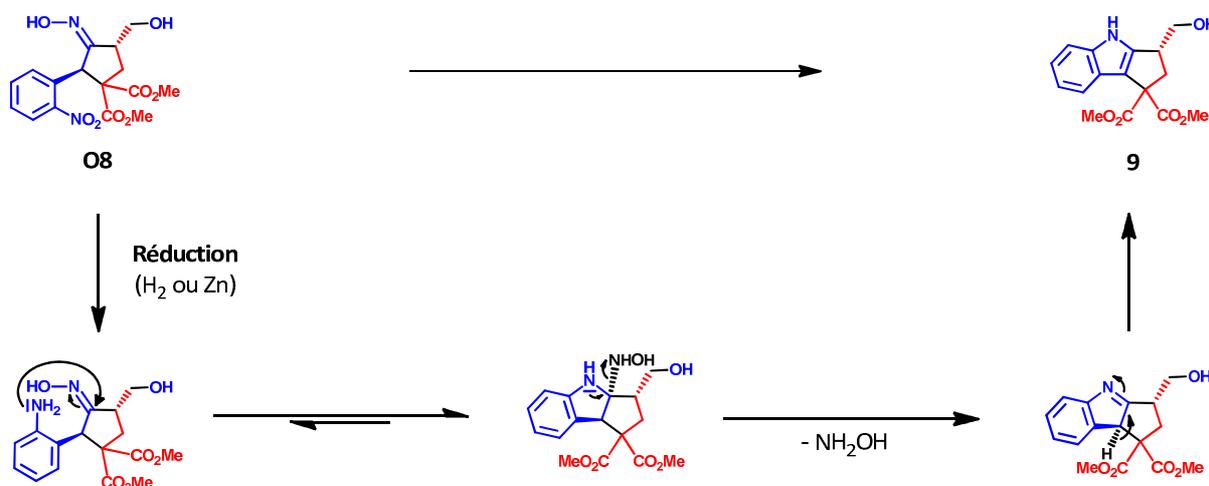
La première transformation envisagée a consisté à exploiter la fonctionnalité du noyau aromatique du dérivé **O8** en envisageant la réduction de la fonction nitro en l'amine correspondante. Celle-ci cycliserait préférentiellement avec l'ester méthylique convenablement orienté afin de former un motif δ -lactame, et ferait par la même occasion du centre quaternaire achiral un centre stéréogène. A notre grande surprise, les diverses conditions utilisées ne fournissent pas le lactame désiré, mais un autre composé tricyclique **9** (Schéma 67).

Schéma 67 : Etude de la réduction du groupement nitro



Le dérivé d'indole est obtenu de manière quantitative dans la plupart des conditions employées (entrées 1, 2 et 3). En revanche, la réduction avec la poudre de fer n'amène qu'à une dégradation du substrat (entrée 4), peut-être en raison d'un temps de réaction trop long. La formation de ce produit s'expliquerait par une électrophilie plus importante de l'oxime par rapport à l'ester, résultant en une addition de l'amine aromatique exclusivement sur la double liaison C=N. L'aminal intermédiaire subirait une élimination d'hydroxylamine de manière à former l'iminium, qui s'équilibrerait en faveur de l'énamine afin d'aboutir à un composé final aromatique (Schéma 68).

Schéma 68 : Mécanisme proposé de formation de l'indole **9**



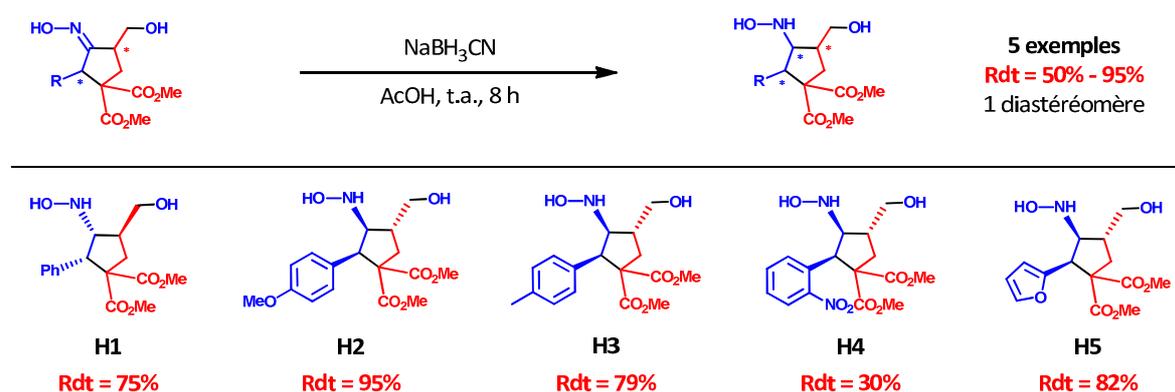
¹⁰¹ Andersson, I.; van Scheltinga, A. C. T.; Valegard, K. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2001**, *58*, 1897.

Une des solutions envisageables consisterait à remplacer le motif oxime par un autre groupement fonctionnel moins électrophile. Nous avons alors pensé à réduire cette oxime en hydroxylamine de manière à supprimer cette réactivité parasite.

b. Réduction diastéréosélective des oximes

Les oximes constituent une classe importante de composés aux propriétés pharmaceutiques intéressantes¹⁰² et pouvant être aisément converties en divers autres groupements fonctionnels.¹⁰³ L'illustration de leur potentiel synthétique a été démontrée par la réduction diastéréosélective des oximes **O1**, **O4**, **O5**, **O8** et **O12** en leurs hydroxylamines correspondantes (Schéma 69).

Schéma 69 : Réduction diastéréosélective des oximes



La création du centre stéréogène supplémentaire est parfaitement contrôlée grâce à la présence de la fonction alcool primaire. Celle-ci dirige la réduction préférentiellement sur une face de l'oxime, suite à l'interaction de l'atome d'oxygène avec l'atome de bore. En d'autres termes, l'accès à l'une ou l'autre configuration de ce centre est possible en fonction du catalyseur utilisé lors de l'addition de Michael. Les hydroxylamines sont donc obtenues sous la forme d'un unique diastéréomère, avec des rendements dépendants du caractère électronique du cycle aromatique. En effet, la réduction de **O8** ne conduit à la formation du produit **H4** qu'à hauteur de 30% dans le meilleur des cas, et s'accompagne d'énormément de dégradation. D'autres agents réducteurs tels que NaBH_4 , le L-Selectride, LiBET_3H ou $\text{LiAl}(\text{OtBu}_3)\text{H}$ ont été essayés mais n'ont abouti qu'à peu ou pas de réaction. Les quantités de produit **H4** obtenues étant trop faibles, nous n'avons pas pu tenter la réduction du groupement nitro et ainsi vérifier si la lactamisation se serait déroulée comme prévue.

¹⁰² (a) Ashani, Y.; Silman, I. *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, ed. Z. Rappoport; J. F. Liebman, WILEY, New York, **2008**, 609. b) Van Helden, H. P. M.; Busker, R. W.; Melchers B. P. C.; Bruijnzeel, P. L. B. *Arch. Toxicol.*, **1996**, *70*, 779.

¹⁰³ Adams, J. P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 125.

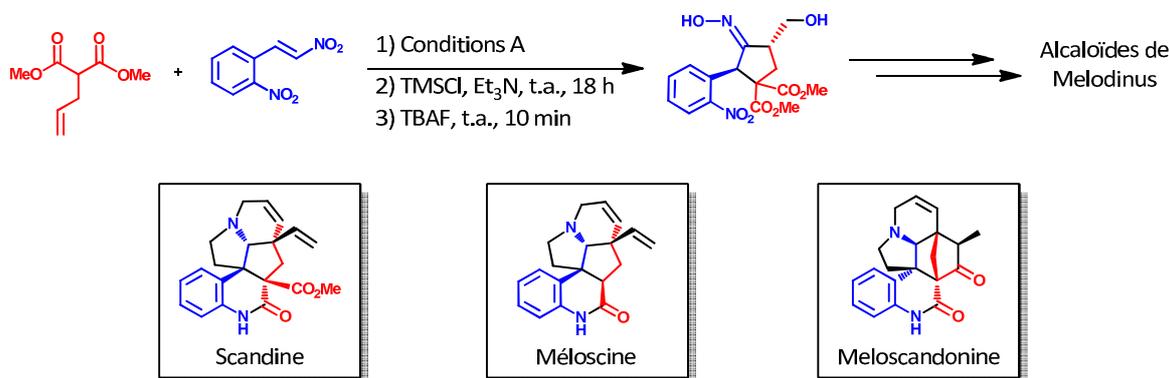
IV. Conclusion transitoire et perspectives

La première partie des travaux de thèse a permis de développer avec succès une réaction monotope de cyclo-carbohydroxylation diastéréo- et énantiosélective faisant intervenir une séquence Michael – Hétérocyclisation – Fragmentation.¹⁰⁴ Deux organocatalyseurs complémentaires de structure différente ont été identifiés afin de créer efficacement deux liaisons C–C, une liaison C–O et un cycle à cinq chaînons de manière à aboutir de manière énantiodivergente à des cyclopentanes optiquement actifs, hautement fonctionnalisés et portant jusqu'à trois centres stéréogènes. Cette diversité fonctionnelle a ensuite été exploitée dans diverses transformations permettant, au choix, l'introduction d'un centre stéréogène supplémentaire ou l'accès à des indoles chiraux.

Toutefois, nous avons également pu mettre en évidence plusieurs limitations. S'il semble difficile de restaurer l'absence de réactivité des allylmalonates stériquement encombrés, la non-réactivité des nitrooléfines aliphatiques ainsi que le manque de sélectivité avec les allylcyanooesters pourraient éventuellement être résolus en modifiant certains paramètres, tels que la structure de l'organocatalyseur par exemple.

D'une manière générale, grâce à son haut degré d'efficacité et sa simplicité pratique, cette méthodologie constitue une plateforme importante vers la formation stéréosélective de molécules complexes. Elle pourrait ainsi être employée dans l'approche à la synthèse totale de molécules naturelles potentiellement biologiquement actives, tels que les alcaloïdes de Melodinus (Schéma 70).

Schéma 70 : Cibles synthétiques en vue d'une application de la séquence monotope en synthèse totale



Comme l'illustre la partie bibliographique, l'addition de Michael organocatalysée impliquant des dérivés carbonylés a, outre les simples aldéhydes et cétones, essentiellement été réservée aux composés 1,3-dicarbonylés. La recherche de pro-nucléophiles originaux nous a amené à nous intéresser à leurs homologues 1,2-dicarbonylés, dont le rôle en catalyse organique asymétrique a principalement été limité à celui d'électrophiles. Nous avons dès lors souhaité combler cette lacune en développant les premières additions de Michael organocatalysées impliquant des dérivés 1,2-dicarbonylés comme pro-nucléophiles.

¹⁰⁴ Raimondi, W.; Lettieri, G.; Dulcère, J.-P.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 7247.

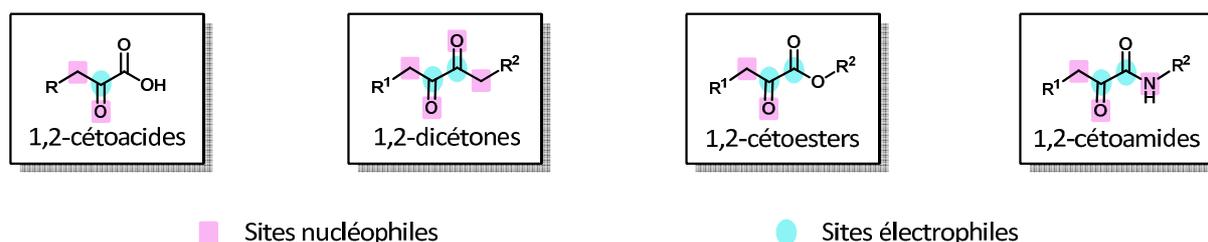
Chapitre II

Vers l'usage des composés 1,2-dicarbonylés.

I. Introduction

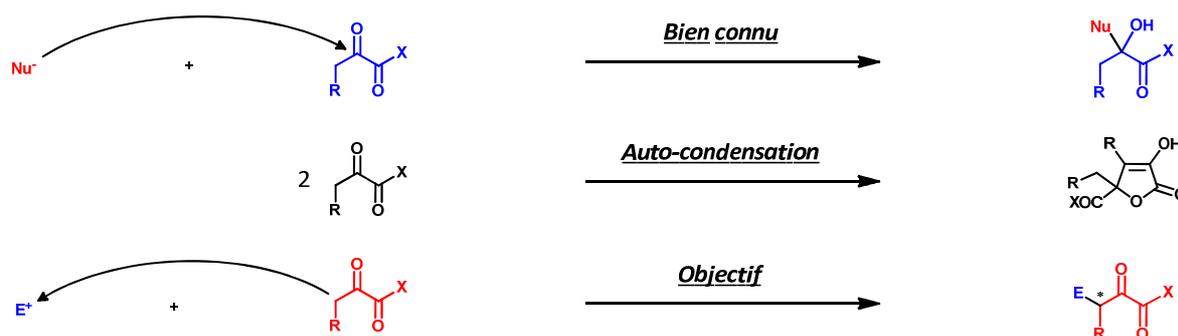
L'acide pyruvique est l'un des plus simples composés 1,2-dicarbonylés existants. Il est utilisé par la Nature elle-même depuis des milliers d'années dans la biosynthèse des acides sialiques et ulosoniques,¹⁰⁵ des 1,2-cétoacides polyhydroxylés à neuf atomes de carbone rencontrés aux extrémités distales de chaînes glycaniques chez les vertébrés.¹⁰⁶ Depuis la première synthèse d'un 1,2-cétoacide effectuée par Berzelius en 1895,¹⁰⁷ les dérivés 1,2-dicarbonylés sont devenus très populaires, et des briques moléculaires particulièrement attractives en raison du nombre important de sites réactifs adjacents pouvant être exploités dans des réactions successives ou domino (Schéma 71). Les 1,2-cétoamides sont d'autant plus intéressants qu'ils possèdent un site nucléophile supplémentaire pouvant être impliqué dans la formation de liaisons C–N.

Schéma 71 : Les sites réactifs des dérivés 1,2-dicarbonylés



La synthèse de 1,2-cétoesters chiraux a suscité un vif intérêt en synthèse totale de produits naturels.¹⁰⁸ Toutefois, l'utilisation des composés 1,2-dicarbonylés dans des transformations asymétriques organocatalysées a essentiellement été limitée à la réactivité électrophile de la fonction cétone, fortement accentuée par la présence adjacente d'un groupement carbonyle. Ce dernier point souligne la nécessité de développer des modes d'activation organocatalysés sélectifs et adaptés, dans le but d'augmenter le potentiel nucléophile des dérivés 1,2-dicarbonylés vers la condensation croisée plutôt que vers l'auto-condensation compétitive (Schéma 72).

Schéma 72 : Les différentes réactivités des composés 1,2-dicarbonylés



La partie bibliographique suivante vise à donner un aperçu non-exhaustif du potentiel des dérivés 1,2-dicarbonylés en tant que pro-nucléophiles dans des transformations asymétriques métallo- et organocatalysées.¹⁰⁹

¹⁰⁵ Cody, G. D.; Boctor, N. Z.; Filley, T. R.; Hazen, R. M.; Scott, J. H.; Sharma, A.; Yoder Jr., H. S. *Science*, **2000**, 289, 1337.

¹⁰⁶ a) Warren, L.; Felsenfeld, H. *J. Biol. Chem.*, **1962**, 237, 1421. b) Schauer, R. *Glycobiology*, **1991**, 1, 449. c) Chou, W. K.; Hinderlich, S.; Reutter, W.; Tanner, M. *E. J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2455.

¹⁰⁷ Berzelius, J. *J. Ann. Phys.*, **1835**, 36, 1.

¹⁰⁸ Enders, D.; Bonten, M. H.; Raabe, G. *Synlett*, **2007**, 885.

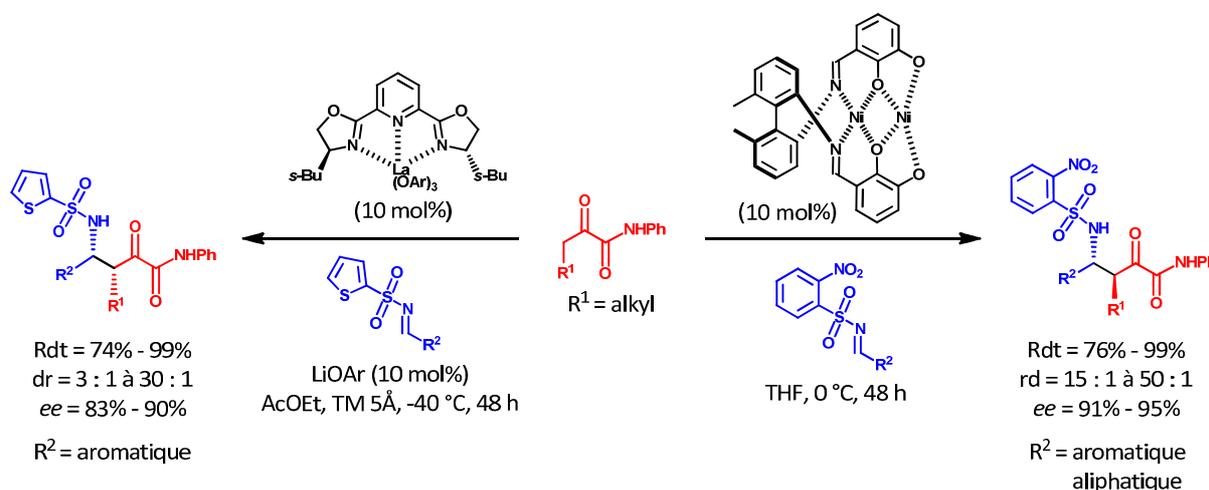
¹⁰⁹ Raimondi, W.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 40.

II. Rappels bibliographiques

A. Catalyse métallique

Le premier exemple d'utilisation directe d'un composé 1,2-dicarbonylé en tant que pro-nucléophile dans une transformation chimique asymétrique fut rapporté par Jørgensen qui montra que des acides de Lewis chiraux pouvaient catalyser la réaction d'homo-aldolisation du pyruvate d'éthyle.¹¹⁰ Cette réactivité fut ensuite exploitée dans la réaction de Mannich, permettant la formation de liaisons C–N de manière hautement sélective. Dans ce domaine, les travaux de Shibasaki furent particulièrement intéressants puisqu'il parvint à former sélectivement le produit de Mannich de configuration relative *like* ou *unlike*. Ainsi, un complexe hétéro-bimétallique lanthane – lithium permit la formation des adduits de configuration *like*,¹¹¹ tandis que l'utilisation d'un complexe homo-dinucléaire de nickel promut celle des adduits de configuration complémentaire *unlike* avec de très bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités (Schéma 73).¹¹²

Schéma 73 : Réactions de Mannich asymétriques *syn* et *anti* de 1,2-cétoamides



Le premier exemple d'une addition conjuguée diastéreo- et énantiosélective de 1,2-cétoesters sur des nitrooléfinés fut décrit en 2010 par le groupe de Sodeoka.¹¹³ L'utilisation d'un complexe de nickel mono-nucléaire associé à la 1,2-*trans*-cyclohexanediamine en guise de ligand leur permet de synthétiser les adduits de Michael *like* avec de hauts rendements et d'excellentes sélectivités (Schéma 74). Le principal attrait de cette méthodologie, en comparaison avec les précédentes impliquant les dérivés 1,2-dicarbonylés comme pro-nucléophiles dans des transformations métallo-catalysées, réside dans la faible charge catalytique nécessaire (1 mol%). L'utilité synthétique de cette méthodologie fut démontrée par la synthèse d'un analogue de l'acide kaïnique en seulement huit étapes depuis l'adduit de Michael correspondant, avec un rendement global de 42%.

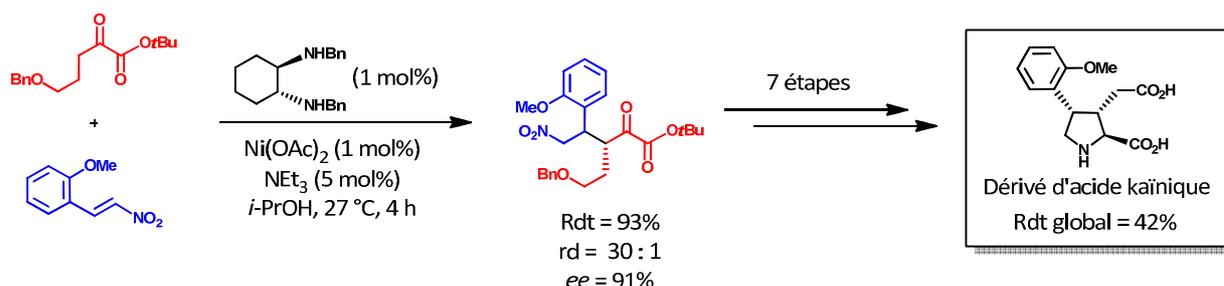
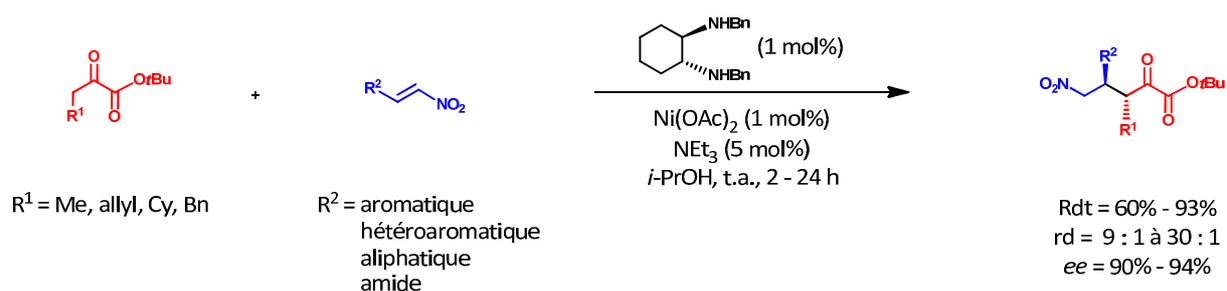
¹¹⁰ a) Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2000**, 2211. b) Gathergood, N.; Juhl, K.; Poulsen, T. B.; Thordrup, K.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1077.

¹¹¹ Lu, G.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6847.

¹¹² Xu, Y.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3353.

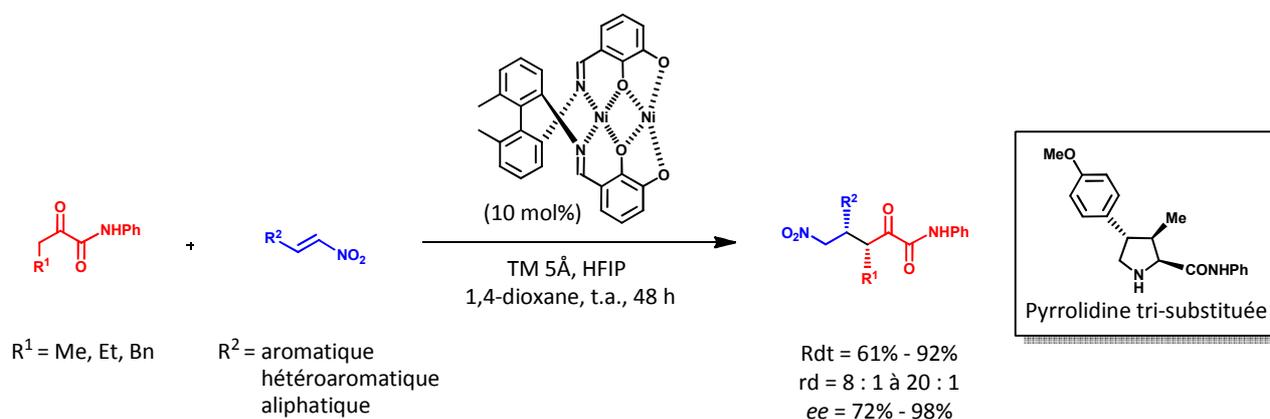
¹¹³ Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 4036.

Schéma 74 : Addition de Michael asymétrique de 1,2-cétoesters sur des nitroalcènes par un catalyseur mono-nucléaire à base de nickel



En 2010, le groupe de Shibasaki employa un complexe de nickel dinucléaire afin de promouvoir l'addition de Michael de 1,2-cétoamides sur diverses nitrooléfines avec la formation sélective des adduits *unlike*.¹¹⁴ Les adduits furent obtenus avec d'excellents rendements, de bonnes stéréosélectivités et purent aisément être convertis en pyrrolidines trisubstituées avec une relation *unlike / unlike* (Schéma 75) complémentaire à celle obtenue par Sodeoka.

Schéma 75 : Addition de Michael asymétrique de 1,2-cétoamides sur des nitroalcènes par un catalyseur dinucléaire à base nickel



Très récemment, la première mono-fluoruration énantiosélective de 1,2-cétoesters fut effectuée par le groupe de Sodeoka. L'utilisation du NFSI comme agent fluorant et d'un catalyseur chiral dinucléaire de palladium leur donna les β -fluoro- α -cétoesters avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. La réduction de la fonction cétone leur fournit les β -fluoro- α -hydroxyesters correspondants avec des diastéréosélectivités modérées.¹¹⁵

¹¹⁴ Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3246.

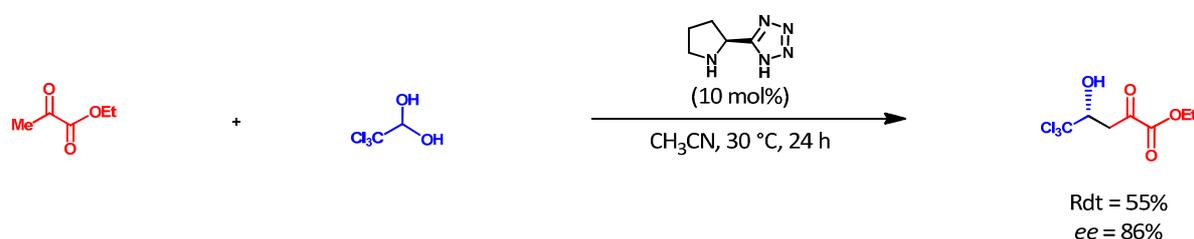
¹¹⁵ Suzuki, S.; Kitamura, Y.; Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 4581.

Ainsi, la catalyse organométallique constitue un outil parfaitement adapté à l'utilisation des dérivés 1,2-dicarbonylés en tant que pro-nucléophiles, permettant une induction asymétrique efficace lors de la formation de liaisons C–C et C–N et des fonctionnalisations stéréodivergentes par une simple modification de la nature du noyau métallique.

B. Catalyse organique

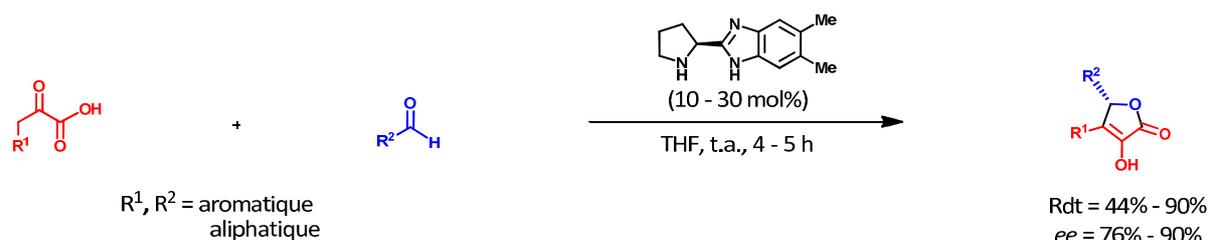
La première utilisation de 1,2-cétoesters en tant que pro-nucléophiles en organocatalyse fut rapportée par Yamamoto en 2004 qui réalisa l'aldolisation croisée du pyruvate d'éthyle et du chloral *via* une activation énamine assistée par l'eau grâce à un organocatalyseur combinant les motifs proline et tétrazole (Schéma 76). Néanmoins, la méthodologie développée par Yamamoto concerna majoritairement de simples cétones et l'emploi du pyruvate d'éthyle ne fut qu'un exemple isolé.

Schéma 76 : Synthèse énantiosélective d'aldols fonctionnalisés



La réactivité ambidente des composés 1,2-dicarbonylés fut exploitée pour la première fois par Dondoni en 2005. Il rapporta l'accès de manière très efficace aux dérivés d'acide isotétronique par une réaction d'homoaldolisation du pyruvate d'éthyle, catalysée par la (*S*)-(+)-1-(2-pyrroldinylméthyl)pyrrolidine et en présence d'acide trifluoroacétique en guise de co-catalyseur.¹¹⁶ Deux ans plus tard, le groupe de Landais décrivit une séquence aldolisation – lactonisation monotope plus générale entre des 1,2-cétoacides et divers aldéhydes afin d'aboutir à la formation de ces mêmes dérivés d'acide isotétronique (Schéma 77).¹¹⁷

Schéma 77 : Synthèse énantiosélective d'acides isotétroniques



Les 1,2-dicétones sont également d'excellents pro-nucléophiles dans les réactions domino organocatalysées. De plus, leur caractère électrophile les rend particulièrement sujettes à des réactions subséquentes, en raison de leur grande réactivité en comparaison avec les 1,2-cétoesters et 1,2-cétoamides. Leur première utilisation en tant que pro-nucléophiles ne fut cependant réalisée que récemment grâce à Rueping qui employa la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone avec des aldéhydes α,β -insaturés dans une transformation domino Michael – Acétalisation.¹¹⁸ Le catalyseur d'Hayashi – Jørgensen lui donna accès à des

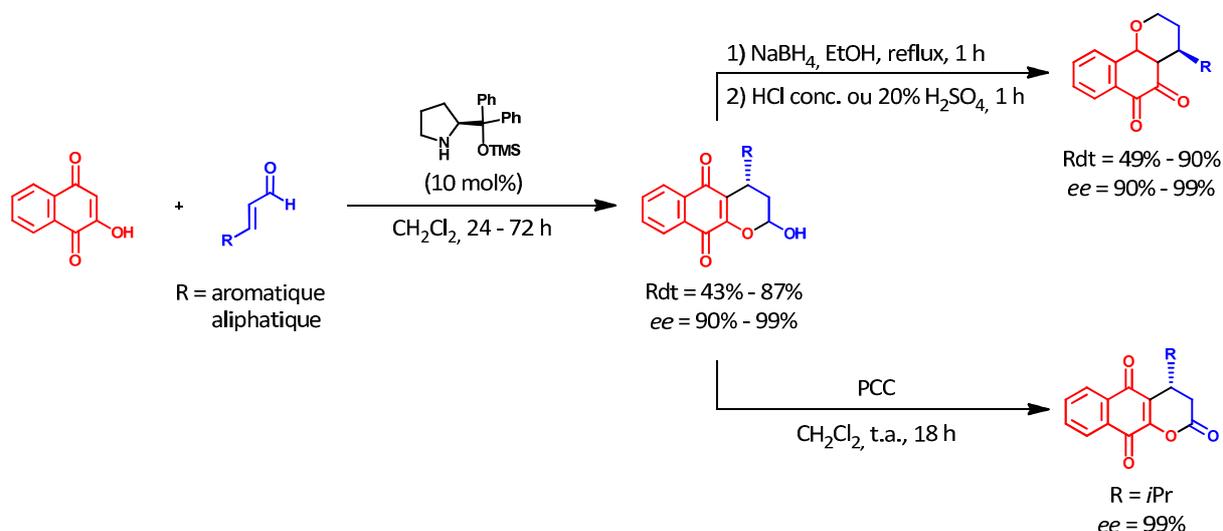
¹¹⁶ Dambruoso, P.; Massi, A.; Dondoni, A. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4657.

¹¹⁷ Vincent, J.-M.; Margottin, C.; Berlande, M.; Cavagnat, D.; Buffeteau, T.; Landais, Y. *Chem. Commun.*, **2007**, 4782.

¹¹⁸ Rueping, M.; Sugiono, E.; Merino, E. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3046.

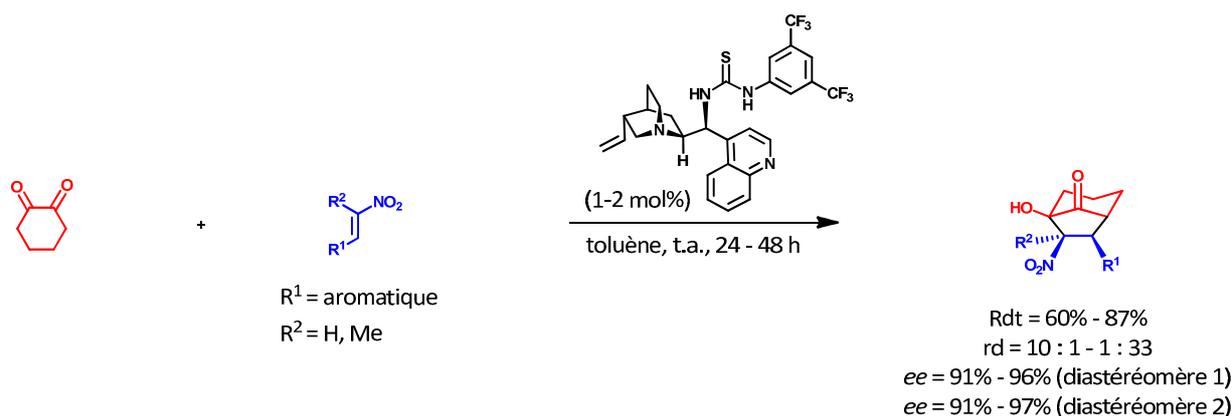
1,4-pyranonaphthoquinones avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités qui furent ensuite efficacement converties en dérivés de β -lapachone ou en lactones (Schéma 78).

Schéma 78 : Réaction domino Michael – Acétalisation organocatalysée énantiosélective



L'année suivante, Rueping remplaça la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone par la cyclohexane-1,2-dione afin de synthétiser avec le même système catalytique des bicyclo-[3.2.1]-octanes optiquement actifs qu'il put facilement transformer en cycloheptanones trisubstituées.¹¹⁹ Peu de temps après, ce même groupe et celui de Zhao rapportèrent indépendamment une cascade similaire avec des nitroalcènes en tant qu'électrophiles *via* une catalyse bifonctionnelle par liaisons hydrogène.¹²⁰ Cette réaction domino Michael – Henry donna les mêmes motifs bicyclo-[3.2.1]-octanes bien qu'avec une plus faible diastéréosélectivité. De manière intéressante, les nitroalcènes substitués en position α purent être employés avec succès, fournissant les structures bicycliques désirées avec deux centres stéréogènes quaternaires adjacents parfaitement contrôlés (Schéma 79).

Schéma 79 : Réaction domino Michael – Aldolisation énantiosélective



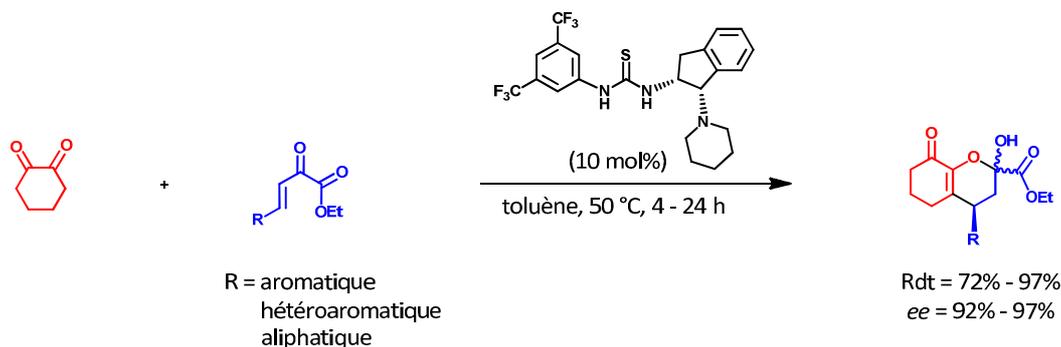
En 2011, Wang montra que la 1,2-cyclohexanedione pouvait être utilisée en tant que double nucléophile lorsque mise en présence de pyruvates α,β -insaturés en guise de double électrophiles. Il développa

¹¹⁹ Rueping, M.; Kuenkel, A.; Tato, F.; Bats, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3699.

¹²⁰ a) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Frölich, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4173. b) Ding, D.; Zhao, C.-G.; Guo, Q.; Arman, H. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4423.

ainsi une séquence domino Michael – Enolisation – Cyclisation catalysée par une thiourée chirale dérivée d'indane, aboutissant à des 2*H*-pyranes de manière très efficace (Schéma 80).¹²¹

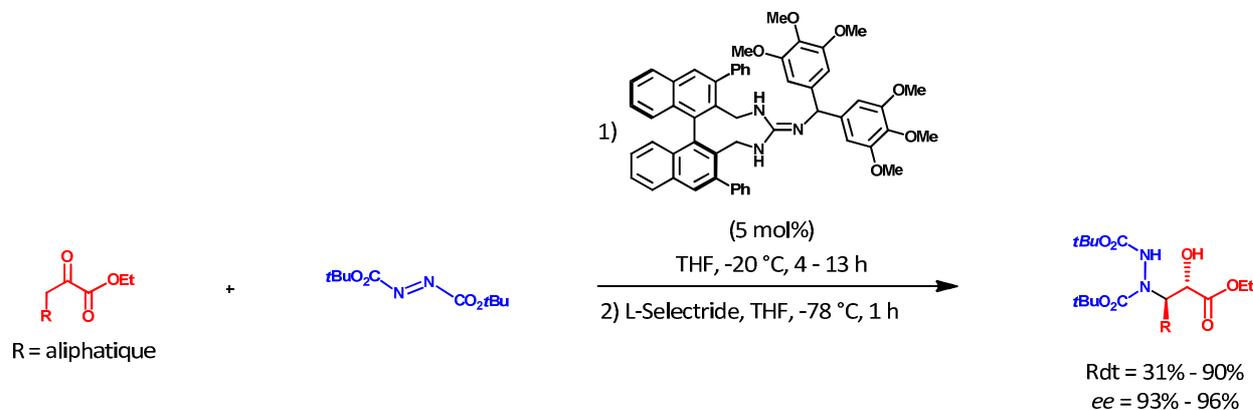
Schéma 80 : Réaction cascade Michael – Enolisation – Cyclisation énantiosélective



Simultanément, Wang rapporta cette même transformation avec la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone en tant que pro-nucléophile afin de former des 1,4-pyranonaphtoquinones chiraux.¹²²

Outre la formation de liaisons C–C, les dérivés 1,2-dicarbonylés peuvent également être impliqués dans la formation de liaisons C–N. La première création d'une telle liaison ne fut décrite que très récemment par Terada, qui réalisa une amination de la position α de 1,2-cétoesters par l'intermédiaire d'une guanidine présentant une chiralité axiale en tant qu'organocatalyseur.¹²³ La réaction s'avéra être plutôt générale et put être appliquée à un éventail de 1,2-cétoesters qui, après réduction, donna accès à des *syn*- α -hydroxy- β -hydrazinoesters avec d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 81).

Schéma 81 : Réaction d' α -amination organocatalysée énantiosélective de 1,2-cétoesters



¹²¹ Ren, Q.; Gao, Y.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5297.

¹²² Ren, Q.; Gao, Y.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3691.

¹²³ Terada, M.; Amagai, K.; Ando, K.; Kwon, E.; Ube, H. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 9037. (Corrigendum: Terada, M.; Amagai, K.; Ando, K.; Kwon, E.; Ube, H. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 9858.)

Ces quelques exemples choisis soulignent le potentiel synthétique des dérivés 1,2-dicarbonylés en tant que pro-nucléophiles *via* des modes d'activation spécifiques aussi bien en catalyse organique qu'organométallique. Si l'utilité synthétique des composés 1,3-dicarbonylés fut découverte depuis de nombreuses années, leurs homologues 1,2-dicarbonylés demeurèrent sous-exploités et principalement utilisés en tant qu'électrophiles. Désormais, ils peuvent être efficacement engagés dans des transformations séquentielles et dominos amenant à la formation de nombreuses cibles fonctionnalisées optiquement actives, dont des cycles à cinq, six ou sept chaîons par l'intermédiaire de la création de liaisons C–C et C–N. Nous avons récemment consacré un article à cette réactivité particulière des dérivés 1,2-dicarbonylés qu'il convient de consulter pour avoir un aperçu plus exhaustif du potentiel de ces composés en tant que pro-nucléophiles.¹²⁴

Nous avons souhaité utiliser ce potentiel et élaborer de nouvelles méthodologies de synthèse à partir des composés 1,2-dicarbonylés. Dans la suite de ce manuscrit, nous présenterons nos travaux portant sur le développement de l'addition de Michael organocatalysée de 1,2-cétoamides sur les nitroalcènes, ainsi que leur exploitation dans une transformation domino Michael – Michael – Henry donnant accès à des carbocycles polyfonctionnalisés à six chaîons optiquement actifs. Nous exposerons ensuite l'extension de cette méthodologie aux 1,2-cétoesters et la conversion des adduits de Michael synthétisés en carbo- et hétérocycles à cinq chaîons. Nous achèverons ce mémoire en montrant comment la méthodologie précédente nous a conduits à l'élaboration d'une réaction domino aboutissant à la formation de 2-carbonyl- et 2-phosphorylfuranes et feront part des portes que cette voie de synthèse ont ouvertes.

¹²⁴ Raimondi, W.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 6763.

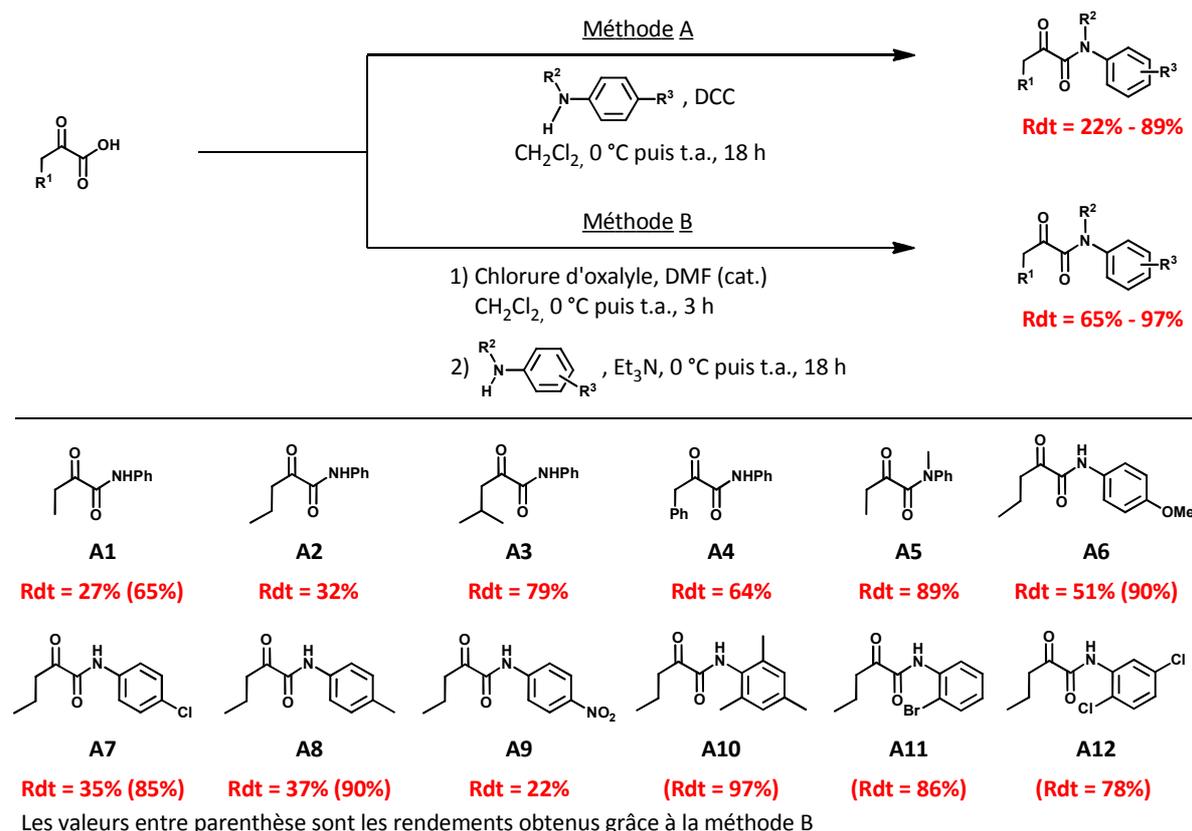
III. Utilisation des 1,2-cétoamides en tant que pro-nucléophiles

A. Synthèse des 1,2-cétoamides

La synthèse des 1,2-cétoamides a attiré un intérêt considérable en raison de leur motif structural récurrent dans de nombreux produits naturels et molécules biologiquement actives,¹²⁵ sans oublier leur utilité synthétique dans diverses transformations. En conséquence, de nombreuses voies de synthèse relativement efficaces ont été développées à partir des cétoacides correspondants,^{126a} d'esters,^{126b} d'aldéhydes,^{126c} d'halogénures d'aryle,^{126d} d'alcyne,^{126e} ou encore de 1,2-cétoaldéhydes.^{126f}

Nous avons dans un premier temps utilisé les conditions mises au point par Otsuka afin de coupler différents 1,2-cétoacides commercialement disponibles avec diverses anilines.^{126a} Si cette méthode permet l'accès à un éventail de 1,2-cétoamides dont un tertiaire, les produits sont obtenus avec des rendements relativement faibles. En effet, l'efficacité du couplage dépend de la pureté du DCC employé ce qui rend cette méthode de synthèse peu reproductible. La réactivité peut cependant être restaurée par la formation préalable du chlorure d'acyle plus réactif sur lequel sont condensées les amines aromatiques. Cette méthode davantage reproductible fournit les 1,2-cétoamides avec de bien meilleurs rendements (Schéma 82).

Schéma 82 : Synthèse de divers 1,2-cétoamides

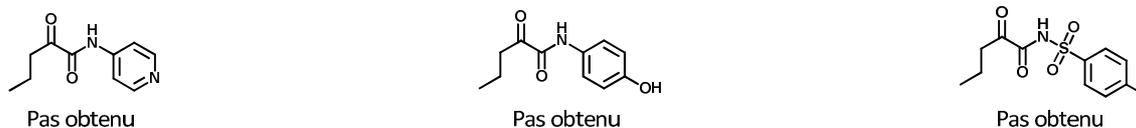


¹²⁵ Shea, M. M.; Mahfouz, N. M.; Hassan, H. Y.; Youssef, A. F.; Mimoto, T.; Kiso, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 887.

¹²⁶ a) Tani, K.; Suwa, K.; Tanigawa, E.; Ise, T.; Yamagata, T.; Tatsuno, Y.; Otsuka, S. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *370* (1-3), 203. b) Yang, Z.; Zhang, Z.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F.; Wang, T. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1103. c) Grassot, J.-M.; Masson, G.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 947. d) Liu, J.; Zhang, R.; Wang, S.; Sun, W.; Xia, C. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1321. e) Zhang, C.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 28. f) Zhang, C.; Zong, X.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3280.

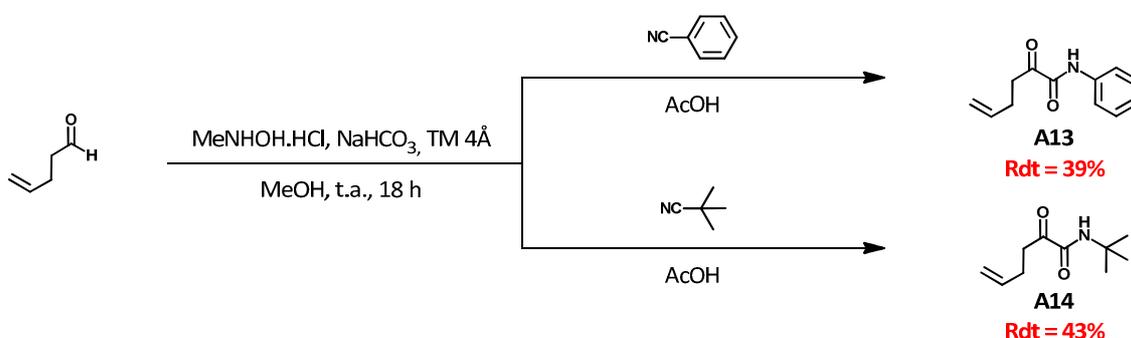
Aucune réactivité n'a lieu lorsque les couplages de la 4-aminopyridine, du 4-aminophénol et de la tosylamine sont tentés dans ces conditions (Schéma 83).

Schéma 83 : Echecs des couplages de la 4-aminopyridine, du 4-aminophénol et de la tosylamine



Aussi efficace soit-elle, la limitation majeure de la méthode B réside dans le peu de 1,2-cétoacides commercialement disponibles. Nous avons contourné cette limitation en employant la procédure rapportée par le groupe de Zhu qui développa la synthèse de 1,2-cétoamides *via* une réaction de type Ugi à partir d'aldéhydes, d'isonitriles et du sel hydrochloré de la *N*-méthylhydroxylamine.^{126c} La réaction du 1-penténal avec le phényl isonitrile et le *ter*-butyl isonitrile donne accès respectivement aux cétoamides **A13** et **A14** avec des rendements moyens (Schéma 84).

Schéma 84 : Synthèse des 1,2-cétoamides **A13** et **A14** via la réaction de type Ugi

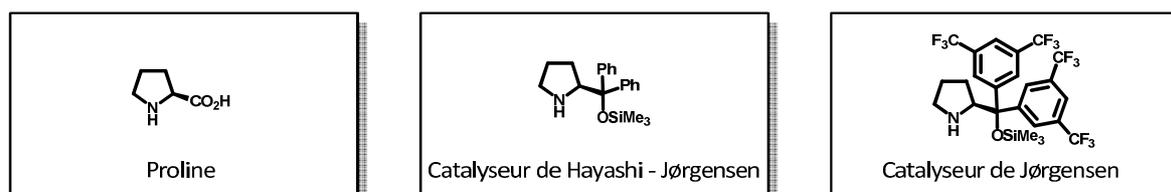


Ces trois méthodes ont donné un éventail conséquent de 1,2-cétoamides, nous offrant ainsi la possibilité de généraliser la méthodologie autrement que par la seule variation des électrophiles.

B. Optimisation des conditions opératoires

L'optimisation des conditions opératoires a commencé par l'investigation de l'organocatalyseur optimal dans la réaction entre le β -nitrostyrène et le cétoamide **A1**. La proline et les éthers silylés de diarylprolinol, pourtant efficaces dans l'activation d'aldéhydes,¹²⁷ ne montrent aucune activité significative dans le toluène à température ambiante, démontrant qu'une catalyse de type énamine n'avait pas lieu dans ce cas précis (Schéma 85).

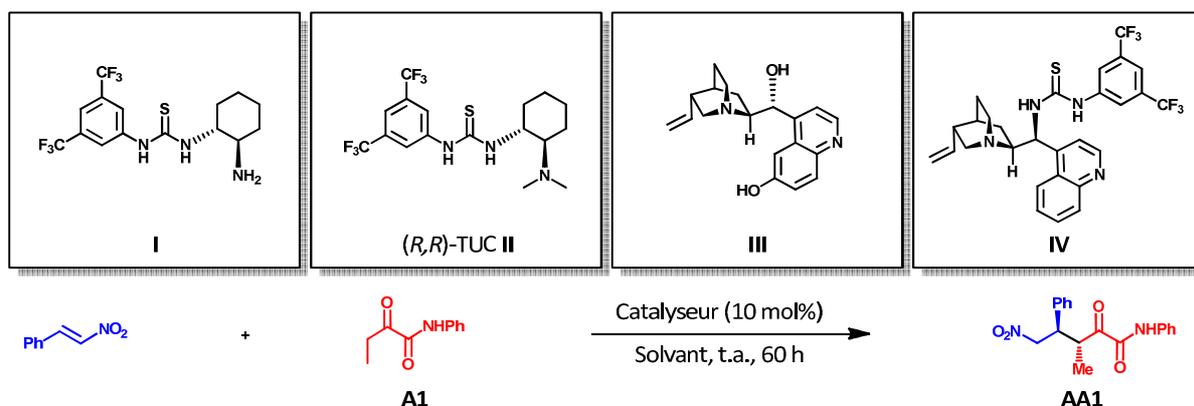
Schéma 85 : Organocatalyseurs inactifs dans l'addition de Michael de **A1** sur le *trans*- β -nitrostyrène.



¹²⁷ Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 248.

Au contraire, les catalyseurs bifonctionnels **I**, **II**, **III** et **IV** apparaissent être plus appropriés, indiquant que cette transformation fait probablement intervenir un mode d'activation par liaisons hydrogène (Schéma 86).

Schéma 86 : Optimisation des conditions opératoires pour l'addition de Michael organocatalysée

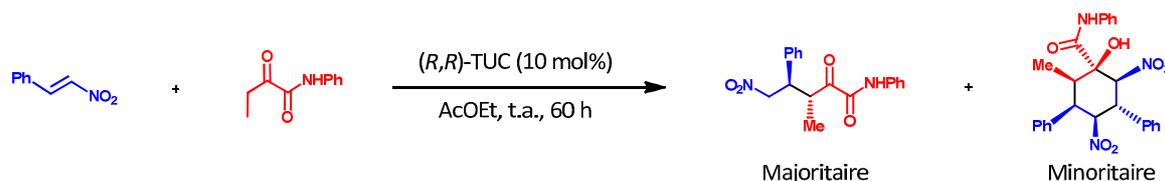


Entrée	Catalyseur	Solvant	Rendement	rd	re
1	I	Toluène	< 10%	5 : 1	n.d.
2	II	Toluène	89%	> 20 : 1	49 : 1
3	II	THF	85%	> 20 : 1	99 : 1
4	II	CH ₂ Cl ₂	85%	15 : 1	99 : 1
5	II	DCE	80%	> 20 : 1	99 : 1
6	II	AcOEt	83%	> 20 : 1	> 200 : 1
7	II	<i>i</i> -PrOH	82%	> 20 : 1	19 : 1
8	III	AcOEt	40%	> 20 : 1	4 : 1
9	IV	AcOEt	44%	> 20 : 1	2.5 : 1

Bien qu'efficace dans l'addition de Michael du malonate de méthyle sur des cétones α,β -insaturées *via* un mode d'activation énamine,¹²⁸ le catalyseur **I** possédant une amine primaire ne conduit à la formation de l'adduit qu'avec un très faible rendement après soixante heures de réaction (entrée 1). En revanche, le catalyseur de Takemoto présentant une amine tertiaire fournit l'adduit de Michael désiré sous la forme d'un unique diastéréomère, avec un très bon rendement et un excellent ratio énantiomérique (entrée 2). Si une brève étude des solvants a permis d'avoir une énantiosélectivité quasiment parfaite dans l'acétate d'éthyle (entrée 6), nous avons été surpris de constater que l'activation par liaisons hydrogène soit également possible dans des solvants protiques polaires tel que l'isopropanol malgré une plus faible induction asymétrique (entrée 7). Finalement, la cupréine **III** et le catalyseur **IV** demeurent inférieurs en termes d'efficacité (entrées 8 et 9).⁷⁵

Cette addition de Michael s'accompagne de la formation d'un sous-produit généralement obtenu à hauteur de 10% que nous avons identifié comme étant un cyclohexane polyfonctionnalisé issu de la séquence domino Michael – Michael – Henry et dont l'exploitation a fait l'objet d'une étude présentée plus loin (Schéma 87).

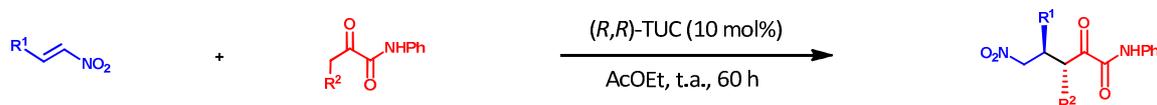
Schéma 87 : Structure du sous-produit issu de la séquence domino Michael – Michael – Henry



¹²⁸ Dudzinski, K.; Pakulska, A. M.; Kwiatkowski, P. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4222.

Suite à ces données expérimentales, nous sommes arrivés à la conclusion que les conditions optimales pour effectuer l'addition de Michael des 1,2-cétoamides sur les nitrooléfines sont l'emploi du catalyseur de Takemoto II dans l'acétate d'éthyle pendant soixante heures à température ambiante (Schéma 88).

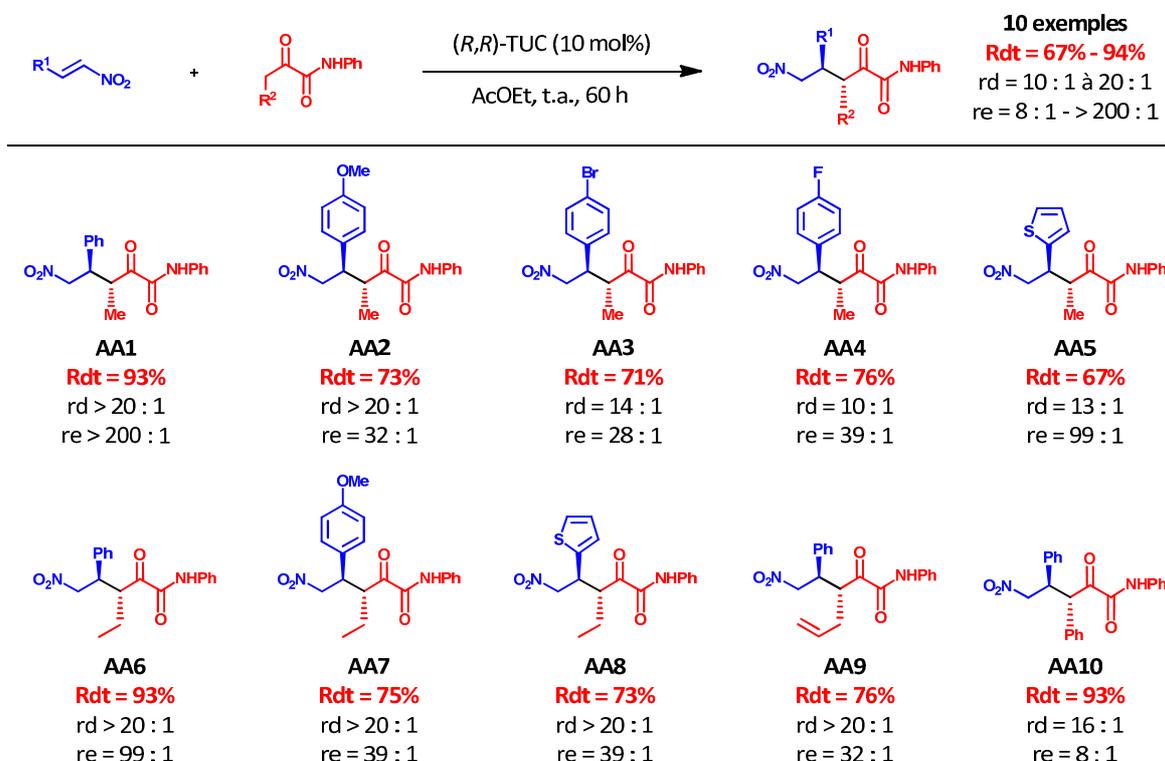
Schéma 88 : Conditions opératoires optimales pour l'addition de Michael des 1,2-cétoamides



C. Développement de la méthodologie

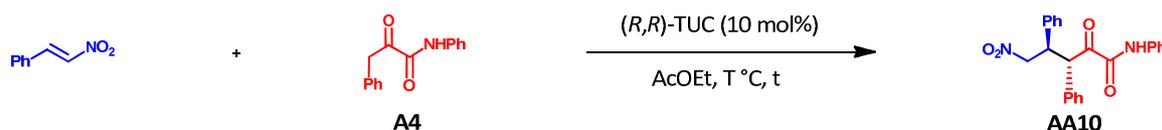
Les conditions de la réaction ayant été optimisées, la généralité de cette nouvelle addition de Michael a été explorée (Schéma 89).

Schéma 89 : Généralisation de l'addition de Michael des 1,2-cétoamides sur les nitrooléfines



Comme l'illustre ce schéma, la réaction est généralisable à de nombreux 1,2-cétoamides et à divers nitroalcènes aromatiques électroniquement enrichis (**AA2** et **AA7**) ou appauvris (**AA3** et **AA4**) et hétéroaromatiques (**AA5** et **AA8**), donnant les produits avec d'excellents rendements et de très bonnes énantiosélectivités. La diastérotiosélectivité est en revanche plus faible pour **AA4** et **AA5** mais peut être restaurée lorsque la chaîne hydrocarbonée R est homologuée d'un atome de carbone (R = Me à Et, **AA8**). De manière intéressante, la synthèse de l'adduit de Michael **AA4** s'accompagne de la formation du cyclohexane correspondant en quantités plus importantes que d'ordinaire. La haute réactivité du cétoamide **A4** conduit à l'obtention de l'adduit correspondant avec une faible induction asymétrique, et une optimisation spécifique des conditions réactionnelles pour ce substrat a été nécessaire afin d'obtenir les mêmes niveaux de sélectivité (Schéma 90).

Schéma 90 : Optimisation de la température de la réaction lors de l'addition de **A4**

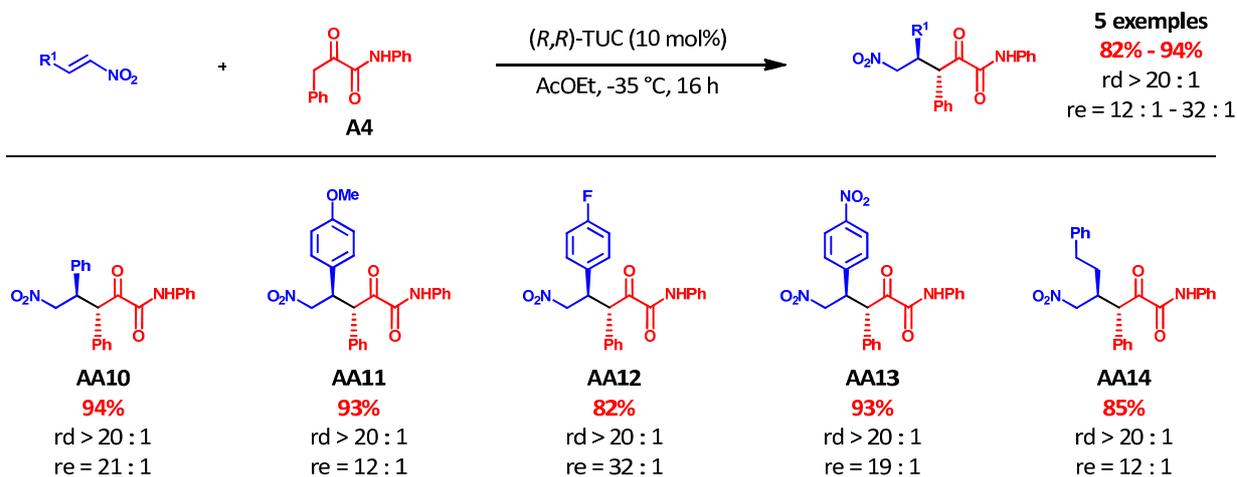


Entrée	Température	Temps	Rendement	rd	re
1	t.a.	5 min	93%	16 : 1	8 : 1
2	0 °C	1 h	86%	> 20 : 1	12 : 1
3	-35 °C	16 h	94%	> 20 : 1	21 : 1
4	-50 °C	16 h	72%	13 : 1	39 : 1

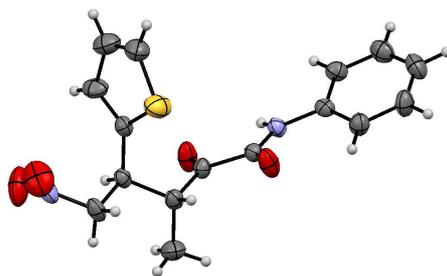
L'addition conjuguée conduite dans les conditions standard est complète en cinq minutes et fournit l'adduit avec une diastéréosélectivité amoindrie et un ratio énantiomérique de seulement 8 : 1 (entrée 1). L'abaissement de la température ralentit la réaction mais permet d'améliorer légèrement la stéréosélectivité (entrée 2). Finalement, si le gain en énantiosélectivité est maximum à -50 °C (entrée 4), la diastéréosélectivité s'en trouve fortement diminuée et le meilleur compromis est trouvé à -35 °C (entrée 3).

Ces conditions ont été appliquées à une série de nitrooléfines et, en comparaison avec ceux de la première série, les adduits correspondants **AA10**, **AA11**, **AA12** et **AA13** ont été obtenus de manière efficace (Schéma 90). La très haute réactivité du pro-nucléophile **A4** compense celle plus faible du nitroalcène aliphatique **N11**, donnant le produit désiré avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité malgré une énantiosélectivité légèrement inférieure (**AA14**). Contrairement au cas des autres 1,2-cétoamides, aucune trace de cyclohexanes n'est observée lorsque le pro-nucléophile **A4** est engagé, probablement en raison de l'insolubilité des adduits de Michael correspondants dans l'acétate d'éthyle.

Schéma 90 : Addition de Michael organocatalysée de **A4** à basse température



Les configurations relative *like* et absolue des produits ont été déterminées grâce à la diffraction des rayons X de l'adduit **AA5** (Schéma 91).



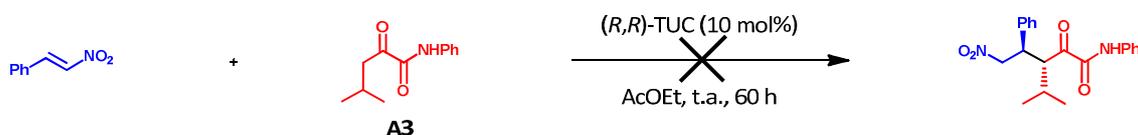
Notre méthodologie organocatalysée complète ainsi celle élaborée par Shibasaki qui obtint les adduits de configuration relative *unlike* grâce à un catalyseur métallique dinucléaire à base de nickel (cf. Schéma 75).¹¹⁴

D. Influence du cétoamide et limitations

a. Encombrement stérique du cétoamide

Si un éventail d'adduits de Michael a été synthétisé à partir de **A1**, **A2** et **A4**, le 1,2-cétoamide **A3** n'a présenté aucune réactivité vis-à-vis du *trans*- β -nitrostyrène en raison d'une demande stérique trop importante autour du site réactif du pro-nucléophile (Schéma 92).

Schéma 92 : Influence stérique du pro-nucléophile

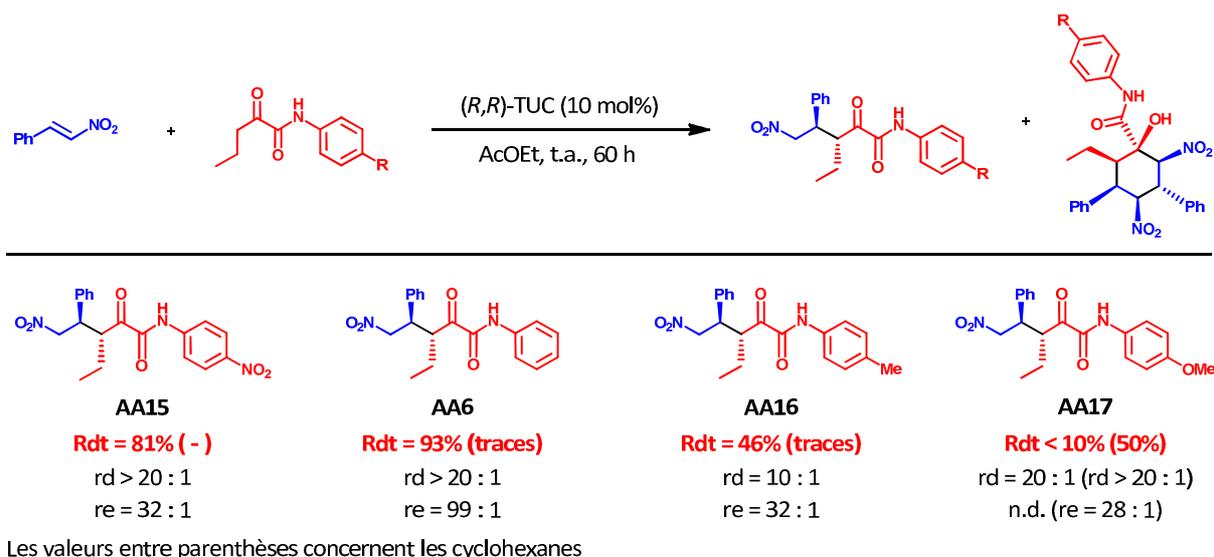


b. Substitution du noyau aromatique du cétoamide

Nous nous sommes ensuite brièvement intéressés à la substitution du noyau aromatique du cétoamide afin d'en moduler le caractère électronique et d'établir une corrélation entre l'acidité du proton porté par l'atome d'azote et l'induction asymétrique au cours de la réaction.

A l'issue de la réaction entre les 1,2-cétoamides **A2**, **A6**, **A7** et **A8** et le *trans*- β -nitrostyrène, nous avons pu remarquer que la réactivité dépendait fortement de la nature des substituants en position *para* du noyau aromatique du pro-nucléophile (Schéma 93). Un enrichissement électronique de cet aromatique synonyme d'une plus faible acidité du proton de l'amide semble favoriser la formation du produit issu de la réaction domino Michael – Michael – Henry au détriment de celle du simple adduit de Michael. Si la corrélation entre le caractère électronique et la réactivité semble établie, ce n'est pas le cas avec l'induction asymétrique puisque les adduits sont obtenus avec des ratios énantiomériques similaires.

Schéma 93 : Influence de l'enrichissement électronique des noyaux aromatiques des 1,2-cétoamides

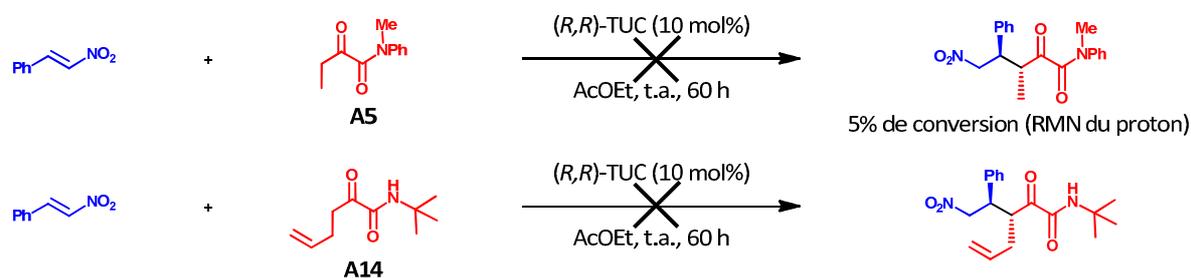


c. Influence du proton de l'amide

Alors que nous généralisons notre méthodologie, nous avons pu mettre en évidence le rôle majeur joué par le proton de l'amide dans la transformation étudiée.

L'addition de Michael du 1,2-cétoamide tertiaire **A5** sur le *trans*- β -nitrostyrène dans les conditions optimales ne résulte qu'en une très faible conversion même après soixante heures de réaction, ce qui souligne l'importance de la présence du proton sur l'atome d'azote du pro-nucléophile. D'autre part, aucune réactivité n'est observée lors de l'emploi du cétoamide aliphatique **A14** (Schéma 94). En comparaison avec un groupement aromatique, la substitution de l'atome d'azote par une chaîne aliphatique tend à considérablement augmenter le pKa du proton de l'amide et donc à diminuer son caractère acide. Par conséquent, il semblerait qu'au-delà d'une certaine valeur du pKa, le 1,2-cétoamide ne soit plus réactif et l'addition de Michael impossible. Cette expérience met ainsi en évidence l'importance de l'acidité de ce proton.

Schéma 94 : Importance cruciale de la présence et de l'acidité du proton de l'amide

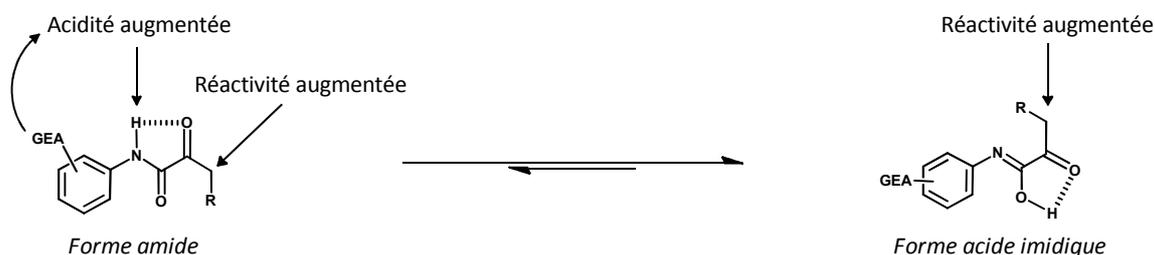


Ce phénomène déjà observé au laboratoire lors de travaux portant sur l'addition de Michael de 1,3-cétoamides sur divers dérivés carbonyles α,β -insaturés a été rationalisé par l'existence d'un équilibre entre les formes amide et acide imidique du 1,2-cétoamide.¹²⁹ La présence de groupements électro-attracteurs sur le phényle augmenterait l'acidité du proton de l'amide, déplaçant l'équilibre vers la forme acide imidique où la réactivité

¹²⁹ Sanchez Duque, M. M.; Baslé, O.; Isambert, N.; Gaudel-Siri, A.; Genisson, Y.; Plaquevent, J.-C.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3296.

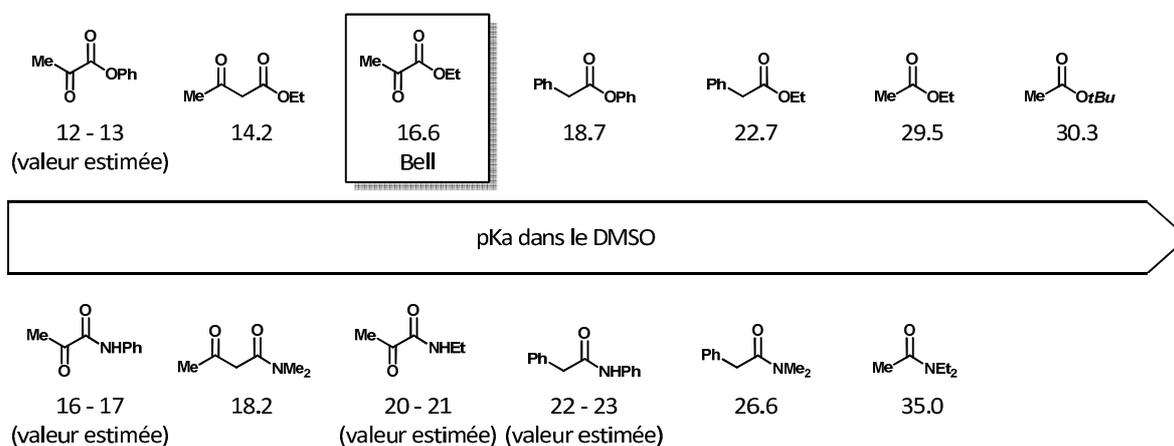
du méthylène adjacent au carbonyle serait accrue,¹³⁰ rendant l'addition de Michael effective (Schéma 95). Il est à noter que cette activation intramoléculaire peut également avoir lieu dans la forme amide.

Schéma 95 : Equilibre des formes amide et acide imidique des 1,2-cétoamides



Les travaux impliquant les 1,3-cétoamides mirent en évidence l'ineffectivité de l'addition de Michael lorsque le pKa du site nucléophile réactif était supérieur à une valeur seuil approximativement égale à 16. Nous avons donc émis l'hypothèse que cette valeur seuil pouvait s'appliquer aux 1,2-cétoamides. Si l'on se fie aux tables de Bordwell, le pKa des protons en α des groupements carbonyles entre les amides et les esters diffèrent en moyenne de quatre unités, les esters étant plus acides que les amides. Les travaux sur la cinétique d'iодation du pyruvate d'éthyle effectués par Bell révélèrent que ce 1,2-cétoester possédait un pKa égal à 16.6.¹³¹ Nous pouvons donc raisonnablement estimer le pKa du *N*-éthyl-2-oxopropanamide à environ 20.5, et par conséquent celui du *N*-phényl-2-oxopropanamide à 16.5. La création de la liaison hydrogène intramoléculaire permettrait de diminuer davantage le pKa, passant ainsi en-dessous de la valeur seuil nécessaire pour rendre l'addition de Michael effective. Sur la base d'un raisonnement similaire, les 1,2-cétoamides dont l'atome d'azote serait substitué par une chaîne aliphatique aurait un site nucléophile dont le pKa serait proche de 20.5, d'où l'absence de réactivité avec **A14** (Schéma 96).

Schéma 96 : Classement de quelques esters et amides selon le pKa du site adjacent au groupement carbonyle donné par les tables de Bordwell et estimations pour certains dérivés 1,2-dicarbonylés



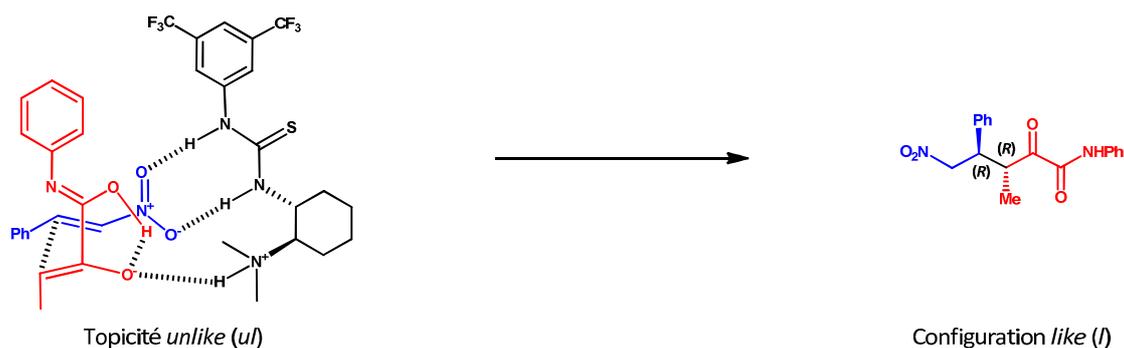
E. Etat de transition

Nous nous sommes basés sur l'hypothèse précédente et le modèle rapporté par Takemoto afin de proposer un état de transition rationalisant la stéréochimie des adduits de Michael synthétisés (Schéma 97).

¹³⁰ Perrin, C. L.; Dwyer, T. J.; Rebek Jr., J.; Duff, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3122.

¹³¹ Bell, R. P.; Ridgewell, H. F. *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1967**, *298*, 178.

Schéma 97 : Etat de transition proposé



La forme acide imidique du cétoamide serait d'abord déprotonnée par l'atome d'azote de l'amine tertiaire, conduisant à la formation de l'énolate (*Z*) thermodynamiquement plus stable. L'activation respective de cet énolate et de la nitrooléfine par l'ammonium et la thiourée s'effectuerait ensuite par l'établissement d'un réseau de liaisons hydrogène, orientant les substrats de telle sorte que la face *Si* de l'énolate approcherait préférentiellement par la face *Ré* de la nitrooléfine (approche *unlike*) pour donner les adduits de configuration *like*.

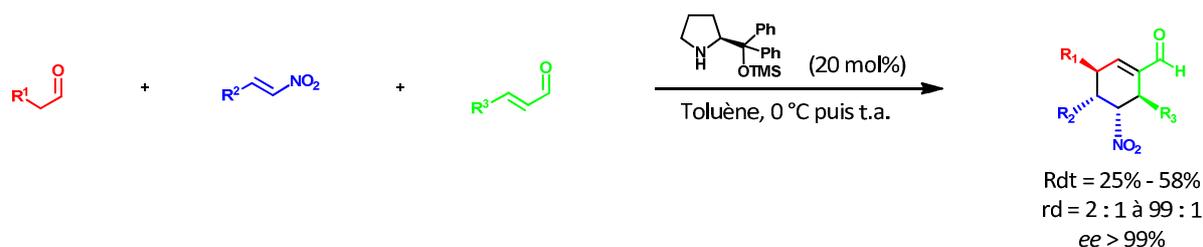
F. Construction de carbocycles à six chaînons

Au cours de la généralisation de la méthodologie, nous avons remarqué la formation du produit issu de la séquence domino Michael – Michael – Henry en quantité plus ou moins importante selon les substrats de départ (cf III. D. ii.). Afin de valoriser l'addition de Michael des 1,2-cétoamides, nous avons souhaité exploiter cette triple cascade réactionnelle aboutissant à la formation asymétrique de cyclohexanes densément fonctionnalisés.

a. Rappels bibliographiques

L'application de l'organocatalyse à la formation de carbocycles polysubstitués dans des transformations domino asymétriques suscita beaucoup d'intérêt depuis les travaux précurseurs d'Enders dans ce domaine. Il élaborait une séquence 3-composés Michael – Michael – Aldol afin de former des cyclohexènes possédant quatre centres stéréogènes contigus *via* une activation énamine – iminium – énamine avec des rendements modestes mais de bonnes stéréosélectivités (Schéma 98).¹³² Cette stratégie fut plus tard appliquée à la synthèse monotope de composés tricycliques complexes retrouvés dans les diterpénoïdes du type amphilectane.¹³³

Schéma 98 : Synthèse énantiosélective de cyclohexènes *via* une réaction domino 3-composés Michael – Michael – Aldol

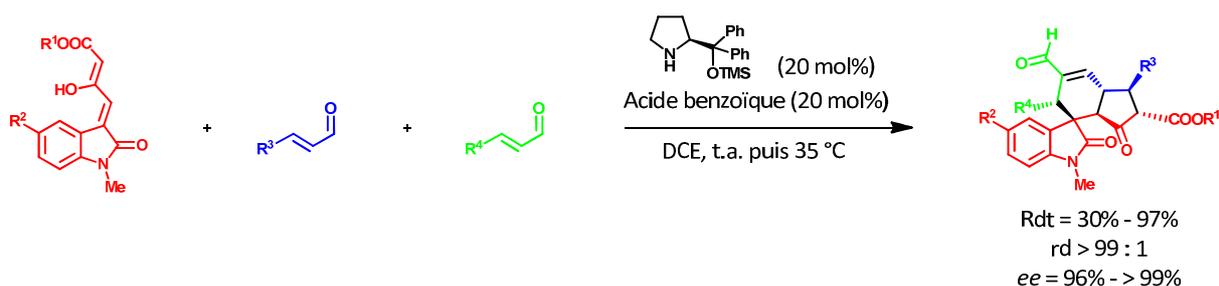


¹³² Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe G. *Nature*, **2006**, *441*, 861.

¹³³ Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Raabe G.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 267.

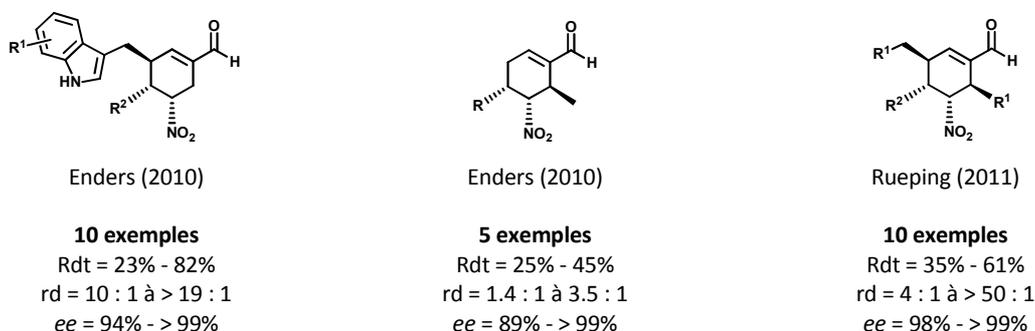
Cette réaction fut par la suite étendue à d'autres substrats tels que le malononitrile ou les cyanoesters. Jørgensen montra qu'il était également possible d'utiliser simultanément deux aldéhydes α,β -insaturés en jouant sur leur différence de réactivité dans le premier cycle catalytique de manière à obtenir une haute chimiosélectivité.¹³⁴ En 2009, le groupe de Yang ajouta une étape supplémentaire à cette transformation et forma ces carbocycles insaturés selon une séquence oxa-Michael – Michael – Michael – Aldol à partir d'alcools, d'acroléine et de nitrooléfin *via* une activation iminium – énamine – iminium – énamine.¹³⁵ Cette même activation fut exploitée l'année suivante par Chen qui synthétisa des spirooxindoles tricycliques avec des stéréosélectivités quasiment parfaites et de bons rendements grâce à une transformation domino 3-composés Michael – Michael – Michael – Aldol (Schéma 99).¹³⁶

Schéma 99 : Synthèse énantiosélective de spirooxindoles *via* une séquence domino 3-composés Michael – Michael – Michael – Aldol



Depuis, de nombreuses réactions domino en quatre étapes ont été développées afin de promouvoir la formation hautement stéréosélective de ces cyclohexènes polyfonctionnalisés (Schéma 100).¹³⁷

Schéma 100 : Synthèse énantiosélective de cyclohexènes *via* des transformations domino en quatre étapes



La construction asymétrique de cyclohexanes lors de nos travaux constitua également un défi intéressant dans la mesure où jusqu'à six centres stéréogènes contigus purent être créés. Depuis les premières réactions domino asymétriques organocatalysées décrites par Barbas dès 2003,¹³⁸ de nombreuses méthodologies de synthèse de ces carbocycles furent développées. Un mode d'activation par équilibre énamine – iminium permit à Jørgensen de promouvoir la formation de cyclohexanols chiraux *via* une transformation domino Michael – Henry.¹³⁹ Divers 1,3-dinitroalcane β -substitués et aldéhydes α,β -insaturés furent engagés et donnèrent les produits portant cinq centres asymétriques contigus avec de modestes rendements sous la forme d'un mélange de trois diastéréomères sur seize possibles (Schéma 101).

¹³⁴ Carlone, A.; Cabrera, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *119*, 1119.

¹³⁵ Zhang, F.-L.; Xu, A.-W.; Gong, Y.-F.; Wei, M.-H.; Yang, X.-L. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6815.

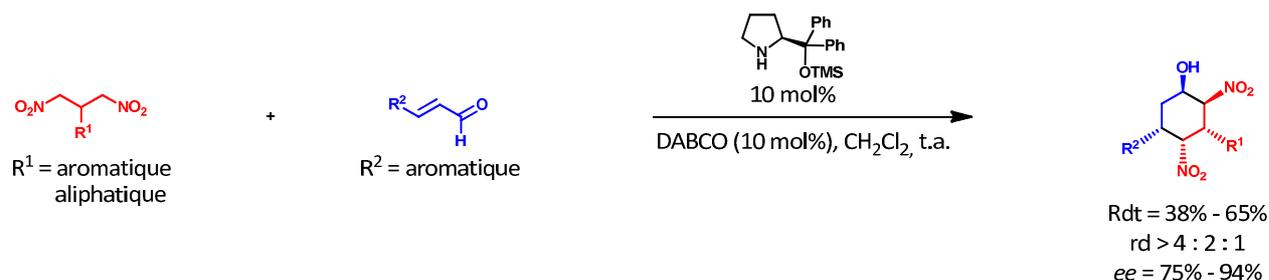
¹³⁶ Jiang, K.; Jia, Z.-J.; Yin, X.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2766.

¹³⁷ a) Enders, D.; Wang, C.; Mukanova, M.; Greb, A. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2447. b) Enders, D.; Krüll, R.; Bettray, W. *Synthesis*, **2010**, *4*, 567. c) Rueping, M.; Haack, K. L.; Leawsuwan, W.; Sunden, H.; Blanco, M.; Schoepke, F. R. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 3828.

¹³⁸ Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4233.

¹³⁹ Reyes, E.; Jiang, H.; Milelli, A.; Elsnor, P.; Hazell, R.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 9202.

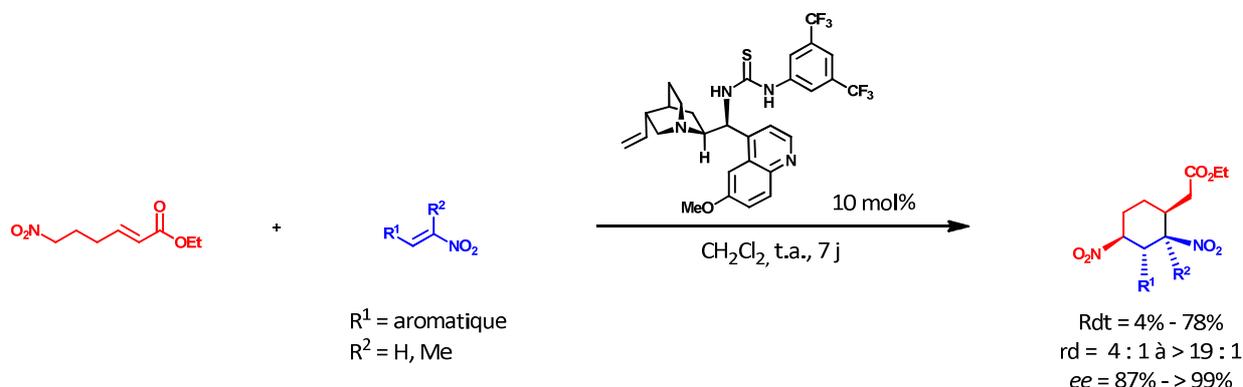
Schéma 101 : Accès à des cyclohexanols optiquement actifs via une transformation domino Michael – Henry



Simultanément, Hayashi employa ce même catalyseur dans la réaction domino Michael – Henry du glutaraldéhyde sur des nitrooléfines aromatiques et aliphatiques. Les cyclohexanols comprenant quatre centres stéréogènes contigus furent obtenus avec une fenêtre de rendements similaires mais sous la forme d'un mélange de quatre diastéréomères.¹⁴⁰ Le diastérocontrôle fut amélioré par Zhong avec l'emploi de β -cétoesters α -substitués en présence de la 9-amino-9-déoxyépiquinine.^{66a}

Plus récemment, une réaction domino Michael – Michael organocatalysée par une thiourée dérivée de la quinine fut élaborée par Cobb.¹⁴¹ Le 6-nitrohex-2-énoate d'éthyle engagé avec différents nitroalcènes aromatiques donna accès aux carbocycles désirés comprenant quatre atomes de carbone asymétriques avec de modestes rendements et de hautes diastéro- et énantiosélectivités. L'utilisation d'un nitroalcène α,β -disubstitué entraîna une chute de la réactivité puisque le produit ne fut obtenu qu'à hauteur de 4% malgré un excellent stéréocontrôle (Schéma 102).

Schéma 102 : Synthèse asymétrique de cyclohexanes chiraux via une transformation domino Michael – Michael



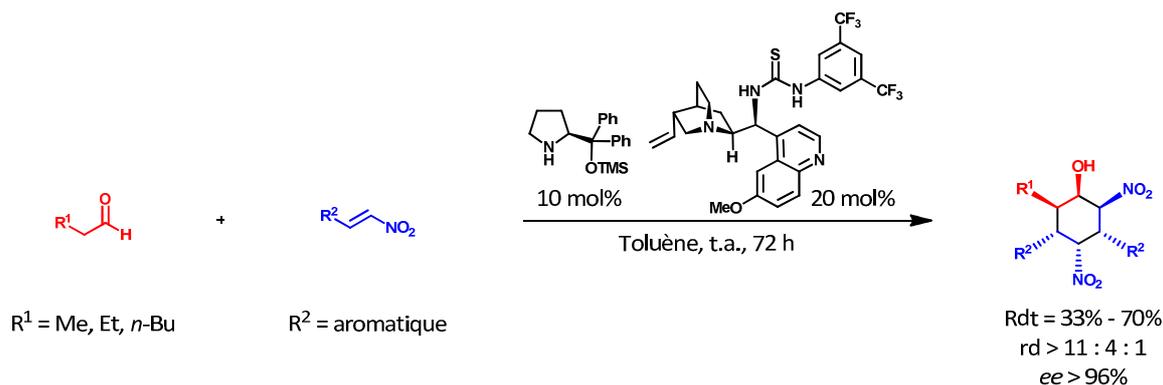
Inspiré par les travaux de Xu et Dixon, le groupe de Wang utilisa simultanément les deux organocatalyseurs précédemment employés par Cobb et Jørgensen dans une cascade relay Michael – Michael – Henry de manière à aboutir à la formation des cyclohexanols désirés portant six centres stéréogènes.¹⁴² La réaction fut effective avec une série d'aldéhydes énoles et de nitrooléfines aromatiques fournissant les produits avec de modestes rendements sous la forme d'un mélange de seulement trois diastéréomères et une excellente énantiosélectivité (Schéma 103).

¹⁴⁰ Hayashi, Y.; Okano, T.; Aratake, S.; Hazeldard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922.

¹⁴¹ Rajkumar, S.; Shankland, K.; Brown, G. D.; Cobb, A. J. A. *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 584.

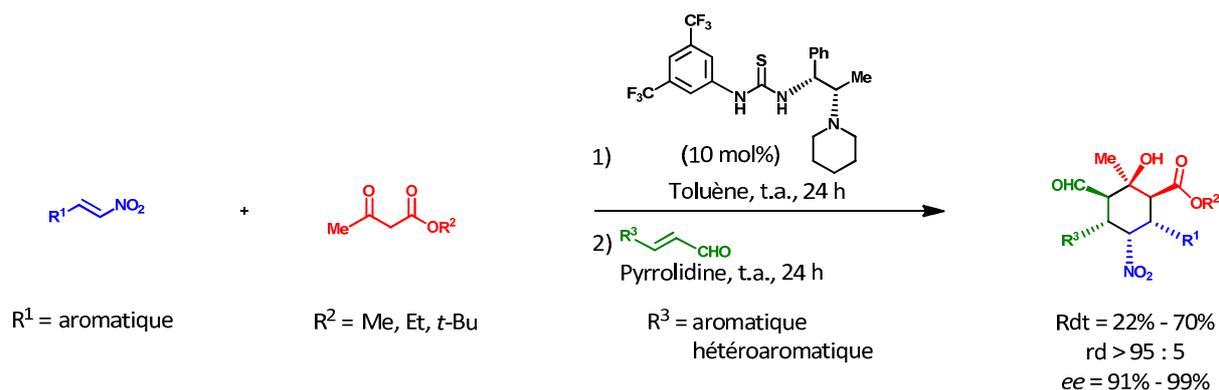
¹⁴² Mao, Z.; Jia, Y.; Xu, Z.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 1401.

Schéma 103 : Synthèse asymétrique de cyclohexanols via une réaction domino relai Michael – Michael – Henry



Un an plus tard, le groupe d'Enders développa une réaction consécutive Michael – Michael – Aldol aboutissant à la formation de cyclohexanes comprenant six centres stéréogènes contigus parfaitement contrôlés dont un quaternaire (Schéma 104).¹⁴³ Si la thiourée dérivée de la noréphédrine promut de manière hautement diastéréo- et énantiosélective la première addition conjuguée, le choix de la seconde espèce catalytique s'est portée sur la simple pyrrolidine afin d'éviter la formation de paires discordantes pouvant survenir lors de l'emploi d'amines chirales.

Schéma 104 : Synthèse consécutive stéréosélective de cyclohexanols polyfonctionnalisés

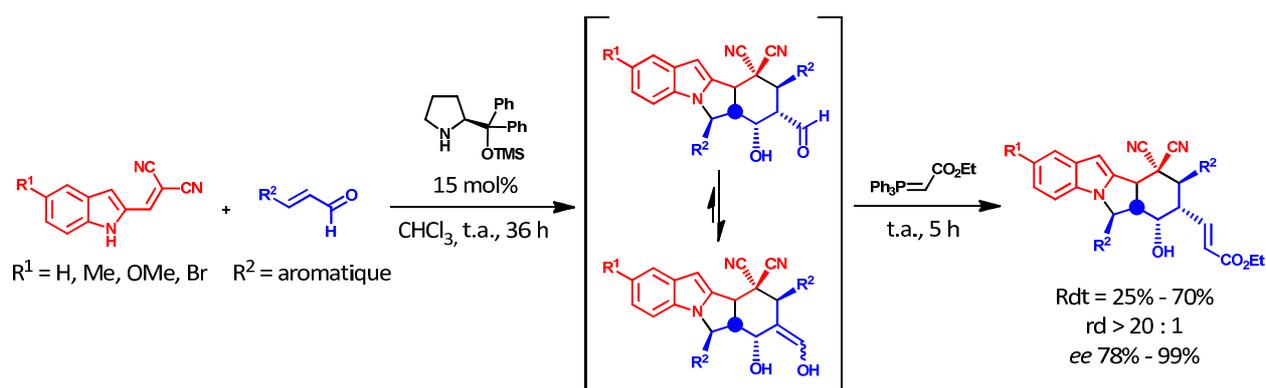


Finalement, Enders usa d'une activation séquentielle iminium – énamine – iminium – énamine dans une réaction domino aza-Michael – Michael – Michael – Aldol afin de synthétiser de manière hautement stéréosélective des structures tétracycliques retrouvées dans des alcaloïdes tels que les borreverines (Schéma 105). La première étape consista en une addition d'aza-Michael énantiosélective pourtant difficile avec des catalyseurs dérivés d'amines en raison de la faible nucléophilicité de l'atome d'azote de l'indole. Les aldéhydes obtenus étant en équilibre avec leur forme énol, le produit fut converti en l'ester α,β -insaturé de configuration bien définie grâce à une oléfination de Wittig.¹⁴⁴

¹⁴³ Enders, D.; Urbanietz, G.; Cassens-Sasse, E.; Keeb, S.; Raabe, G. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 1481.

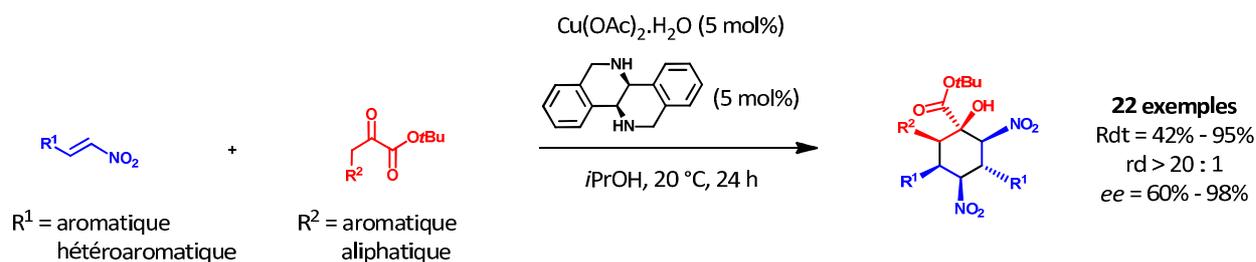
¹⁴⁴ Enders, D.; Greb, A.; Deckers, K.; Selig, P.; Merckens, C. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 10226

Schéma 105 : Synthèse énantiosélective de structures tétracycliques via une réaction domino aza-Michael – Michael – Michael – Aldol



A notre connaissance, notre groupe a été le premier à avoir synthétisé des cyclohexanes hexasubstitués optiquement actifs à partir de composés 1,2-dicarbonylés *via* une transformation domino Michael – Michael – Henry organocatalysée.¹⁴⁵ Depuis, la seule synthèse asymétrique de cyclohexanes polyfonctionnalisés faisant intervenir une réaction domino Michael – Michael – Aldol à partir de dérivés 1,2-dicarbonylés a été très récemment rapportée par le groupe de Huang par le biais d'un complexe de cuivre mononucléaire chiral (Schéma 106).¹⁴⁶

Schéma 106 : Synthèse domino énantiosélective de cyclohexanols à partir de 1,2-cétoesters via une catalyse métallique



Le développement de cette transformation domino organocatalysée Michael – Michael – Henry et les tentatives effectuées dans ce domaine vont être abordés dans la suite de ce manuscrit.

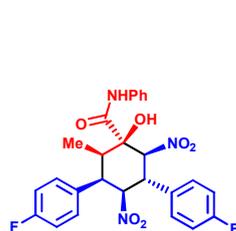
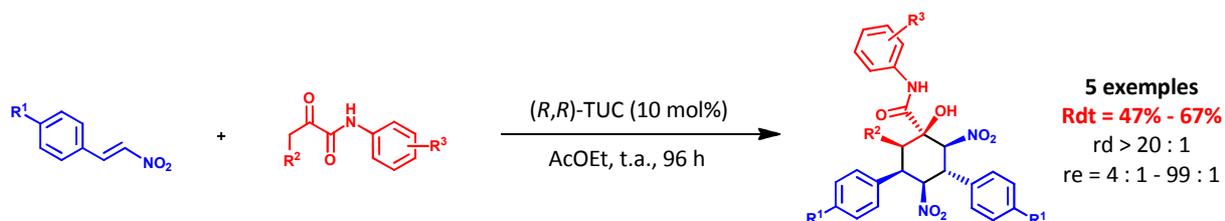
¹⁴⁵ Baslé, O.; Raimondi, W.; Sanchez Duque, M. M.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5246.

¹⁴⁶ Shi, D.; Xie, Y.; Zhou, H.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1248.

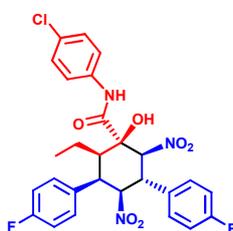
b. Synthèse des cyclohexanes polyfonctionnalisés

Les précédents résultats expérimentaux semblaient nous indiquer que la formation des produits issus de la séquence Michael – Michael – Henry était favorisée lors de l'emploi de nitroalcènes et de cétoamides respectivement électroniquement appauvris et enrichis. Afin de maximiser les rendements en cyclohexanes, nous avons donc sélectionné différents 1,2-cétoamides et nitrooléfines aromatiques répondant à ces critères (Schéma 107).

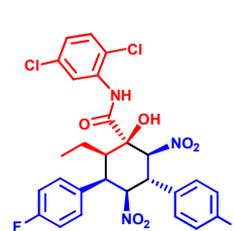
Schéma 107 : Synthèse énantiosélective de cyclohexanes polyfonctionnalisés via une séquence Michael – Michael – Henry



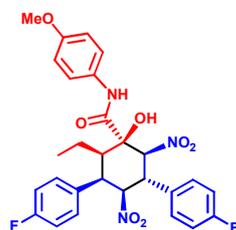
CY1
Rdt = 62%
 rd > 20 : 1
 re = 99 : 1



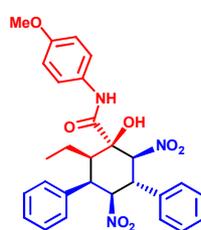
CY2
Rdt = 51%
 rd = 20 : 1
 re = 19 : 1



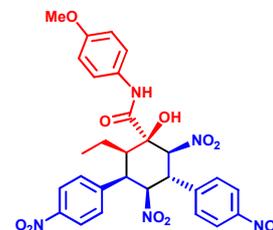
CY3
Rdt = 47%
 rd > 20 : 1
 re = 4 : 1



CY4
Rdt = 67%
 rd > 20 : 1
 re = 28 : 1



CY5
Rdt = 53%
 rd > 20 : 1
 re = 28 : 1

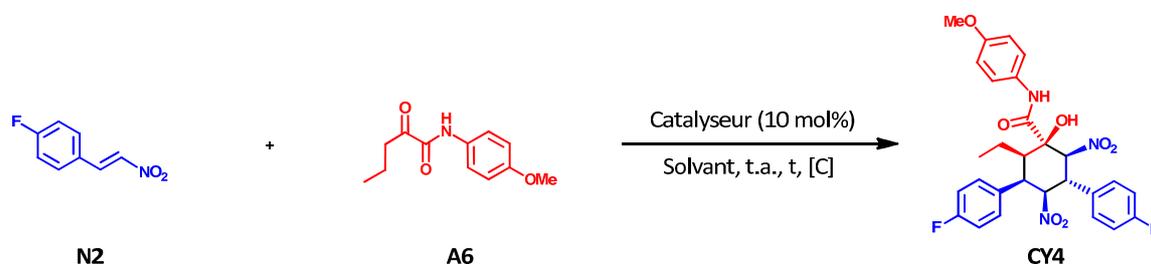
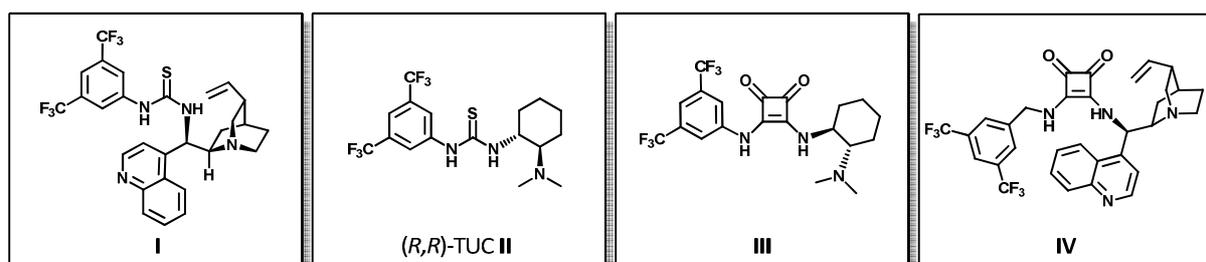


7% de conversion

Le premier essai effectué implique le pro-nucléophile électroniquement neutre **A1** en présence de deux équivalents du 4-fluoro- β -nitrostyrène **N2** et aboutit au cyclohexane **CY1** désiré avec un rendement prometteur de 63%. Nous avons été extrêmement étonnés de l'excellent stéréocontrôle de cette séquence puisqu'un unique stéréoisomère sur les soixante-quatre possibles a été obtenu. L'utilisation du cétoamide électroniquement appauvri **A7** aboutit également à la formation du carbocycle attendu **CY2** avec une diastéréosélectivité toujours aussi élevée et un rendement et une énantiosélectivité cependant légèrement inférieurs. La substitution du noyau aromatique du pro-nucléophile par un atome de chlore en position *ortho* influence négativement le ratio énantiomérique qui chute à 4 : 1. A ce stade, nous ne savons toujours pas si cette perte de sélectivité est imputable à une interaction hydrogène parasite entre l'atome d'halogène et le proton amidique lui conférant une plus grande acidité ou à une gêne stérique trop importante au niveau de l'atome d'azote. La meilleure réactivité est atteinte lors de l'emploi du cétoamide électroniquement enrichi **A6**

qui donne le cyclohexane optiquement actif **CY4** avec un rendement de 67% et une stéréosélectivité toujours aussi bonne. Nous avons ensuite modifié le caractère électronique de l'électrophile. La réaction de **A6** avec le trans- β -nitrostyrène électroniquement neutre diminue légèrement la réactivité tandis qu'une faible conversion est obtenue lors de l'utilisation du 4-nitro- β -nitrostyrène insoluble dans l'acétate d'éthyle. Malheureusement, les réactions ont été réalisées à maintes reprises et bien que les stéréosélectivités aient été retrouvées, les rendements ne se sont jamais montrés reproductibles. Afin d'identifier la cause de ce phénomène, nous avons entrepris une étude des conditions réactionnelles dans l'espoir de pouvoir reproduire les résultats obtenus (Schéma 108).

Schéma 108 : Optimisation de la séquence Michael – Michael – Henry



Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps	Concentration	Conversion	dr	re
1	I	AcOEt	96 h	0.5 M	trace	n.d.	n.d.
2	II	AcOEt	96 h	0.5 M	67%	> 20 : 1	28 : 1
3	III	AcOEt	96 h	0.5 M	trace	n.d.	n.d.
4	IV	AcOEt	96 h	0.5 M	trace	n.d.	n.d.
5	II	CH ₂ Cl ₂	96 h	0.5 M	45%	2 : 3 ^a	n.d.
6	II	DMSO	48 h	0.5 M	Décomposition	-	-
7	II	MTBE	96 h	0.5 M	Trace	n.d.	n.d.
8	II	Xylènes	96 h	0.5 M	72%	20 : 1	28 : 1
9	II	Xylènes	144 h	0.1 M	Trace	n.d.	n.d.

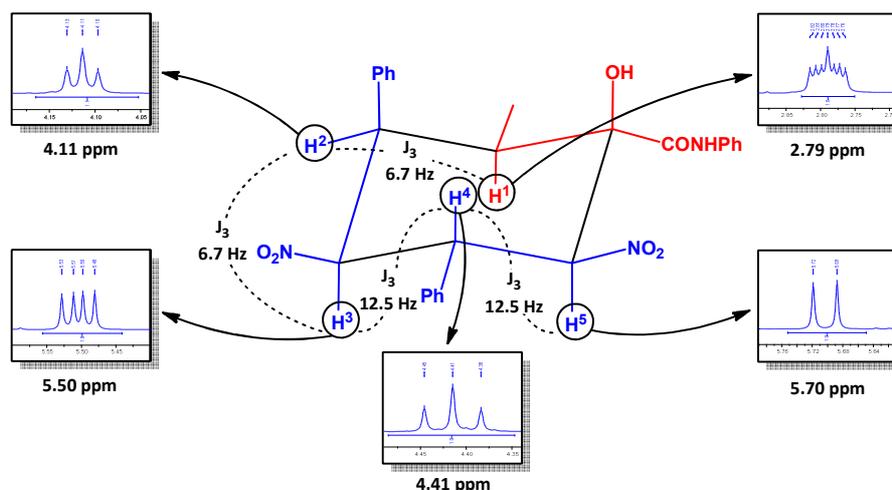
a) un autre diastéréomère majoritaire fut obtenu

Nous avons dans un premier temps essayé de promouvoir cette réaction domino avec trois autres catalyseurs faisant intervenir un mode d'activation par liaisons hydrogène. Néanmoins, la thiourée **I** (entrée 1) et les squaramides **III** et **IV** (entrées 3 et 4) ne fournissent le produit issu de la séquence Michael – Michael – Henry qu'à l'état de trace. Nous avons ensuite fait varier la nature du solvant. De manière surprenante, l'utilisation du dichlorométhane provoque une chute importante de la diastéréosélectivité (rd = 2 : 3, entrée 5). Tandis que le DMSO et le MTBE ne conduisent pas ou peu efficacement au cyclohexane désiré (entrées 6 et 7), les xylènes permettent d'améliorer le rendement tout en conservant une excellente stéréosélectivité (entrée 8). Lors de ses travaux sur la synthèse de cyclohexènes *via* une quadruple réaction domino, Rueping souligna l'importance de la concentration des substrats sur l'avancement de la réaction. Une augmentation de la concentration résulte ici en une mauvaise solubilisation des réactifs et de l'espèce catalytique ce qui est préjudiciable pour la cinétique de la réaction et la stéréo-induction. La diminution de la concentration du milieu réactionnel ralentit considérablement la transformation et le cyclohexane désiré n'est formé qu'à l'état de trace même après six jours de réaction (entrée 9). Malgré ces résultats encourageants, cette étude a une nouvelle fois été marquée

d'un manque de reproductibilité. La répétition de la réaction dans les xylènes n'a redonné le cyclohexane qu'avec des rendements compris entre 25% et 35% et l'emploi de conditions strictement anhydres et d'additifs (AcONa, pyrrolidine, Et₃N) n'y a rien changé. Si nous supposons qu'un ou plusieurs paramètres sont encore à maîtriser, nous ne pouvons exclure l'éventualité d'une réaction de rétro-Michael amenant à un équilibre. Ceci expliquerait pourquoi les réactifs de départ, l'adduit de Michael et le cyclohexane ont toujours été en présence après de longs temps de réaction et que la conversion n'a jamais été totale.

Nous ne sommes pas parvenus à obtenir des cristaux de qualité suffisante pour une analyse par diffraction des rayons X. En conséquence, la configuration relative a été assignée grâce à l'étude des constantes de couplage des protons du carbocycle **CY4** en RMN du proton (Schéma 109).

Schéma 109 : Représentation de la conformation chaise du cyclohexane **CY4** et assignation de la stéréochimie relative



Le doublet correspondant au proton H⁵ résonnant à 5.70 ppm possède une constante de couplage $J_3 = 12.5$ Hz, caractéristique de deux protons vicinaux en position diaxiale. La présence d'un triplet à 4.41 ppm ($J_3 = 12.5$ Hz) pour le proton H⁴ souligne la position diaxiale des protons 3 et 4 tandis que le doublet de doublet à 5.50 ppm assigné au proton H³ ($J_3 = 12.5$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz) est caractéristique d'un couplage axial – équatorial entre les protons H² à 4.11 ppm et H³. Cette constante de couplage axial – équatorial ($J_3 = 6.7$ Hz) est également retrouvée dans le doublet de doublet de doublet assigné au proton H¹ à 2.79 ppm. Les configurations relatives impliquant l'atome de carbone portant l'alcool ont été attribuées par comparaison des spectres RMN avec ceux des carbocycles obtenus par Sodeoka.¹¹³

Au cours de cette première partie des travaux de thèse, nous avons élaboré la première addition de Michael organocatalysée stéréosélective de 1,2-cétoamides sur des nitrooléfines. Les adduits **AA1** – **AA17** ont pu être obtenus avec de bons rendements (46% – 94%) et de très hautes diastéro- et énantiosélectivités (rd = 10 : 1 – > 20 : 1, re = 12 : 1 – > 200 : 1). Nous avons valorisé cette méthodologie par la construction de cyclohexanes polyfonctionnalisés portant six centres stéréogènes contigus parfaitement contrôlés (rd ≥ 20 : 1, re = 4 : 1 – 99 : 1) *via* une transformation domino Michael – Michael – Henry.

Nous avons également mis en évidence le rôle crucial joué par le proton porté par l'atome d'azote des 1,2-cétoamides dans la faisabilité de cette réaction. Celui-ci permettrait, grâce à une liaison hydrogène intramoléculaire, de diminuer le pKa du site réactif nucléophile qui atteindrait ainsi une valeur similaire à celui des 1,2-cétoesters. Ces derniers constitueraient ainsi des substrats adaptés pour notre méthodologie. L'étude de leur réactivité dans l'addition de Michael organocatalysée sera l'objet de la suite de ce manuscrit.

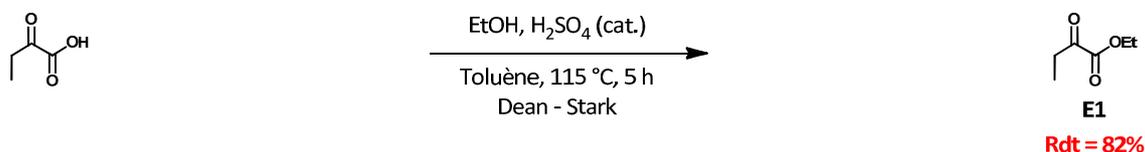
IV. Extension de l'addition de Michael aux 1,2-cétoesters

A. Synthèse des 1,2-cétoesters

Les méthodes de synthèse des 1,2-cétoesters sont au moins aussi nombreuses que celles des 1,2-cétoamides parmi lesquelles l'oxydation d' α -hydroxyesters,¹⁴⁷ l'addition d'un Grignard sur les glyoxalates¹⁴⁸ et l'estérification des 1,2-cétoacides correspondants sont les plus courantes.¹⁴⁹ Si la deuxième méthode donne accès à une vaste série de composés en raison du nombre important de réactifs de Grignard disponibles, la présence au laboratoire des 1,2-cétoacides précédemment utilisés dans le cadre de la synthèse des 1,2-cétoamides nous fit opter pour l'estérification.

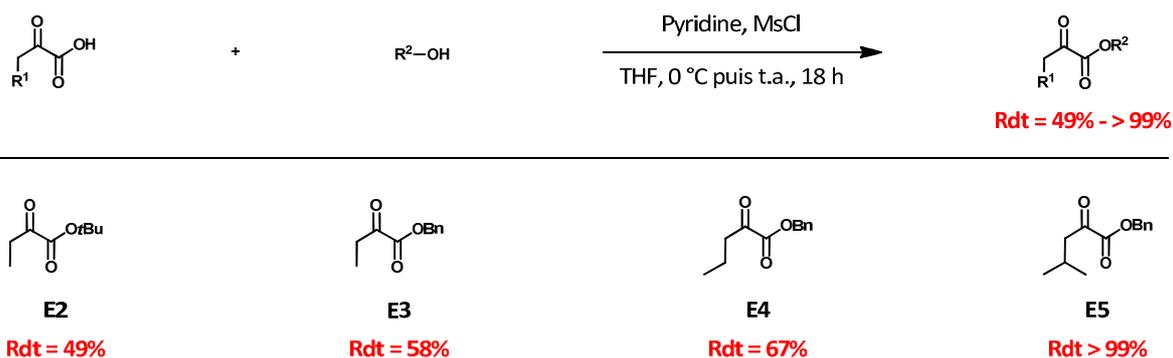
Nous avons dans un premier temps employé les conditions usuelles d'estérification d'acides carboxyliques. La réaction de l'acide 2-oxobutyrique avec l'éthanol catalysée par l'acide sulfurique au reflux du toluène dans un montage Dean-Stark donne accès au 2-oxobutanoate d'éthyle **E1** avec un rendement de 82% (Schéma 110).

Schéma 110 : Synthèse du 2-oxo-butanoate d'éthyle **E1**



Néanmoins, les tentatives de synthèse des analogues *ter*-butylique et benzylique dans ces conditions résultent en un échec. Nous nous sommes alors inspirés d'une procédure utilisée par List davantage adaptée à la synthèse de 1,2-cétoesters aliphatiques.^{149b} La combinaison de la pyridine et du chlorure de mésyle permet d'obtenir avec des rendements acceptables quatre pro-nucléophiles différant par la nature de l'ester, mais aussi par celle de la chaîne aliphatique (Schéma 111).

Schéma 111 : Synthèse de divers 1,2-cétoesters



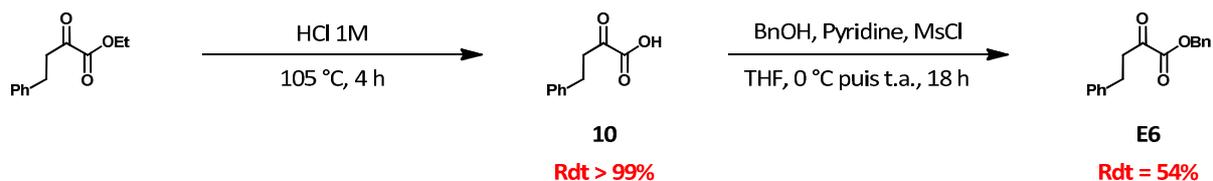
Le 1,2-cétoester benzylique **E6** est quant à lui obtenu à partir de l'ester éthylique commercial correspondant. Celui-ci est saponifié afin de fournir le cétoacide intermédiaire **10** de façon quantitative avant d'être engagé dans les conditions d'estérification précédentes (Schéma 112).

¹⁴⁷ Chang, A. S.; Woo, J. C.; Lee, K. M.; Ko, Y. K.; Moon, S.-S.; Kim, D.-W. *Synthetic Commun.*, **2002**, 32, 31 et références mentionnées.

¹⁴⁸ Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4036.

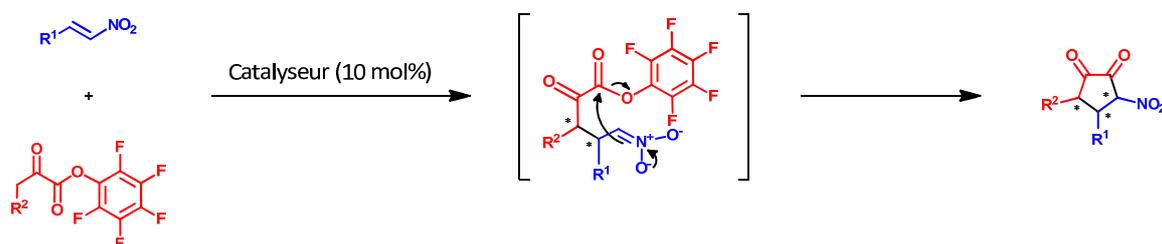
¹⁴⁹ a) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8563. b) Yang, J. W.; List, B. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5653.

Schéma 112 : Synthèse du 2-oxo-4-phénylbutanoate de benzyle **E7**



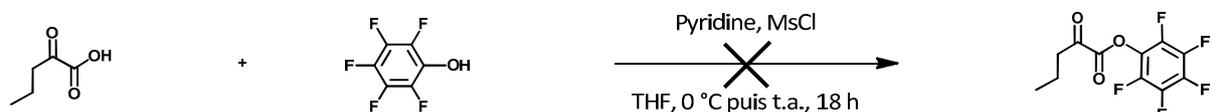
Le 2-oxobutanoate de perfluorophényle aurait été un substrat aux propriétés électroniques très intéressantes. L'addition de Michael de ce pro-nucléophile aurait conduit à l'obtention de l'adduit dont la forme nitronate intermédiaire aurait pu profiter du fort caractère nucléofuge du noyau aromatique fluoré afin d'aboutir à la formation de cyclopentane-1,2-diones chirales (Schéma 113).

Schéma 113 : Principe de la formation énantiosélective de cyclopentanediones



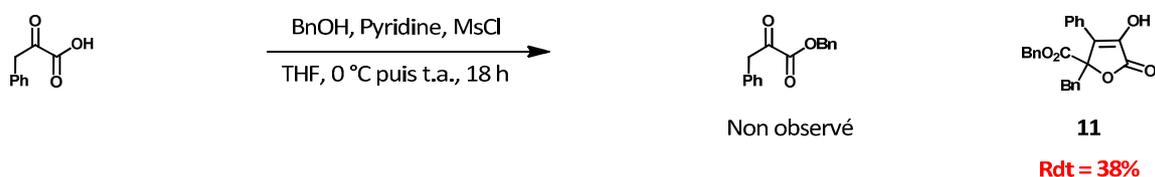
Malheureusement, la faible nucléophilie du pentafluorophénol ne permet pas d'aboutir à la formation du cétoester souhaité (Schéma 114).

Schéma 114 : Tentative infructueuse de synthèse du 2-oxobutanoate de perfluorophényle



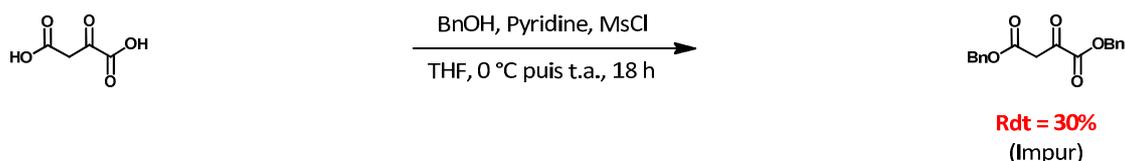
Au contraire, le 2-oxo-3-phénylpropanoate de benzyle se forme mais est d'une telle réactivité qu'il s'auto-condense spontanément et ne donne que le dérivé d'acide isotétronique **11** (Schéma 115). Cette réactivité particulière des 1,2-cétoesters fut déjà rapportée et exploitée quelques années auparavant par Dondoni.¹¹⁶

Schéma 115 : Echec de la synthèse du 2-oxo-3-phénylpropanoate de benzyle



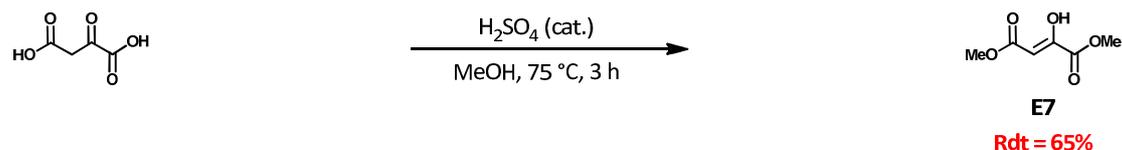
Nous avons également pensé à introduire une seconde fonctionnalité sur notre pro-nucléophile afin de l'exploiter lors de la valorisation de la méthodologie. L'acide succinique commercial nous a paru être particulièrement intéressant dans la mesure où la présence d'une seconde fonction ester nous aurait permis de vérifier la régiosélectivité de la lactamisation subséquente à la réduction du groupement nitro. Cependant, les conditions de List ne donnent le produit désiré qu'avec un faible rendement de 30% accompagné d'un produit parasite inconnu qu'il est impossible d'éliminer, rendant le diester inexploitable (Schéma 116).

Schéma 116 : Synthèse du 2-hydroxyfumarate de benzyle



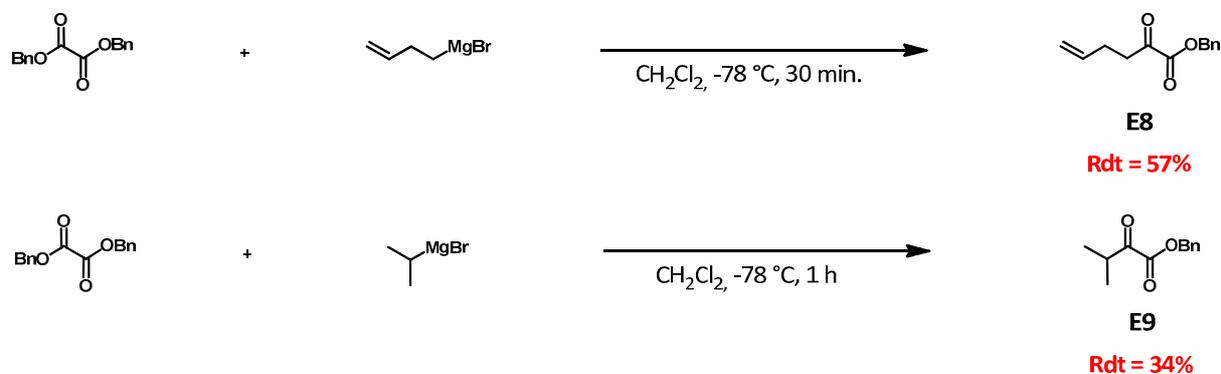
Des conditions plus classiques donnent tout de même accès au 2-hydroxyfumarate de diméthyle **E7** avec un rendement de 65% (schéma 117).¹⁵⁰

Schéma 117 : Synthèse du 2-hydroxyfumarate de diméthyle **E7**



L'acide succinique étant le seul 1,2-cétoacide commercialement disponible possédant une seconde fonctionnalité exploitable lors d'une éventuelle post-fonctionnalisation, nous avons contourné cette limitation en adoptant la stratégie de synthèse du groupe de Sodeoka.¹¹³ L'addition du bromure de buténylmagnésium sur l'oxalate de benzyle dans le dichlorométhane à -78 °C donne accès au cétoester **E8** possédant une fonction alcène avec un rendement 57% (Schéma 118). Cette procédure a également été appliquée avec succès à la synthèse du 3-méthyl-2-oxobutanoate de benzyle.

Schéma 118 : Synthèses du 2-oxohex-5-énoate de benzyle **E8** et du 3-méthyl-2-oxobutanoate de benzyle **E9**



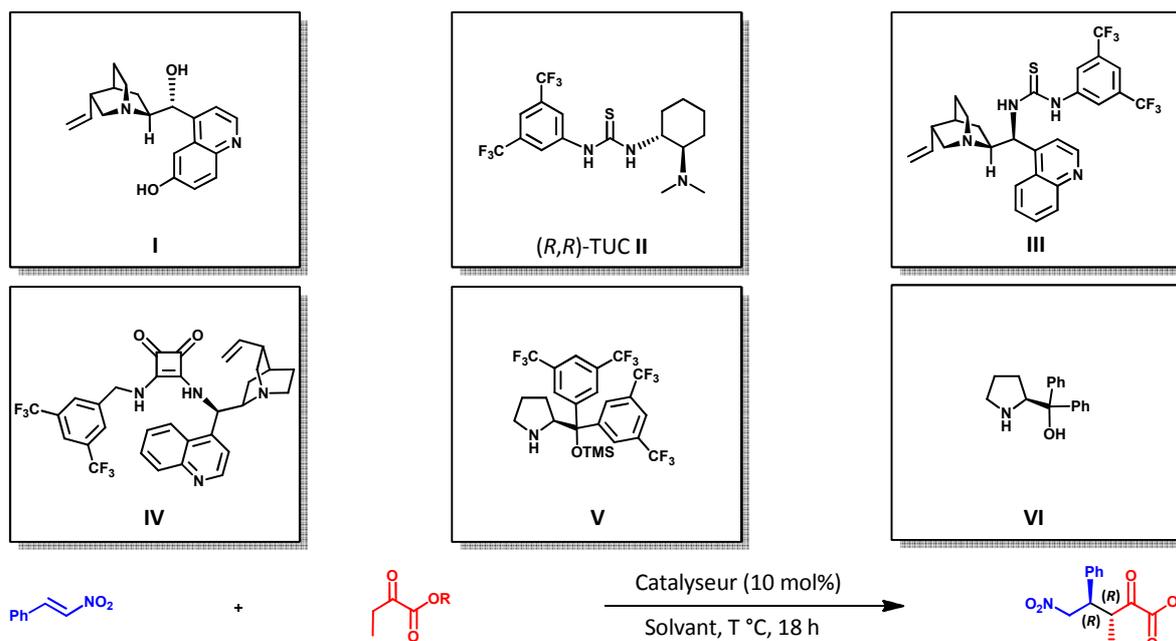
Malgré les quelques 1,2-cétoesters dont nous avons été privés et pour lesquels l'étude aurait pu être enrichissante, nous disposons d'une série suffisamment conséquente pour débiter nos travaux d'optimisation.

B. Choix des conditions opératoires

L'optimisation des conditions réactionnelles a été menée à partir de la réaction entre le *trans*- β -nitrostyrène et le cétoester **E1** (Schéma 119).

¹⁵⁰ Cavalli, F.; Barnes, I.; Becker, K. H. *Int. J. Chem. Kinet.*, **2001**, *33*, 431.

Schéma 119 : Optimisation de l'addition de Michael des 1,2-cétoesters sur les nitroalcènes



Entrée	Catalyseur	Température	Solvant	R	Rendement	rd	re
1	I	t.a.	Toluène	Et	18%	2 : 1	n.d.
2	II	t.a.	Toluène	Et	77%	2 : 1	17 : 1
3	III	t.a.	Toluène	Et	82%	4 : 1	8 : 1
4	IV	t.a.	Toluène	Et	75%	9 : 1	14 : 1
5	V	t.a.	Toluène	Et	10%	7 : 1	n.d.
6	VI	t.a.	Toluène	Et	15%	10 : 1	n.d.
7	II	t.a.	Toluène	<i>t</i> -Bu	73%	1.5 : 1	28 : 1
8	II	t.a.	Toluène	Bn	75%	5.5 : 1	28 : 1
9 ^a	II + acide benzoïque	t.a.	Toluène	Bn	53%	6 : 1	n.d.
10 ^b	II + acide benzoïque	t.a.	Toluène	Bn	72%	13 : 1	n.d.
11	II	t.a.	<i>i</i> -PrOH	Bn	88%	6 : 1	16 : 1
12	II	t.a.	H ₂ O	Bn	77%	3.5 : 1	8 : 1
13	II	t.a.	AcOEt	Bn	90%	7 : 1	16 : 1
14	II	0 °C	AcOEt	Bn	85%	9 : 1	24 : 1
15	II	-35 °C	AcOEt	Bn	75%	8 : 1	28 : 1

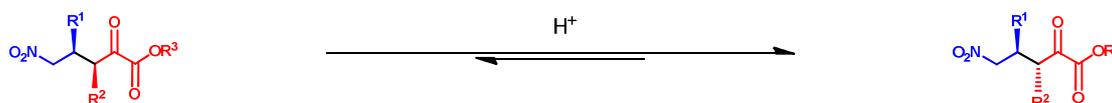
a) Acide benzoïque introduit avec II et réaction stoppée après 48 h b) Acide benzoïque introduit après totale conversion

La cupréine I, efficace dans l'addition de Michael organocatalysée de malonates, aboutit dans ce cas à la formation de peu de produit et avec une faible diastéréosélectivité (entrée 1). Le catalyseur de Takemoto s'avère être quant à lui particulièrement actif puisqu'il permet d'obtenir l'adduit souhaité avec un très bon rendement et une excellente énantiosélectivité, malgré une diastéréosélectivité toujours aussi faible (entrée 2). Les catalyseurs dérivés d'alcaloïdes de cinchona III et IV portant respectivement une unité squaramide et thiourée montrent une bonne activité, les adduits étant obtenus avec de bons rendements et des sélectivités honorables (entrées 3 et 4). Le catalyseur d'Hayashi – Jørgensen V s'avère être inadapté pour cette transformation, ne fournissant l'adduit qu'à hauteur de 10% bien qu'un bon ratio diastéréomérique soit obtenu (entrée 5). Finalement, l'emploi du (*S*)-diphénylprolinol VI possédant un site donneur de liaison hydrogène supplémentaire donne le produit avec un rendement légèrement supérieur mais une moins bonne diastéréosélectivité (entrée 6).

Nous avons ensuite pensé que l'augmentation de la taille de l'ester amènerait à une meilleure stéréodifférentiation. De manière surprenante, l'utilisation de l'ester *ter*-butylique résulte en une moindre diastéréosélectivité (entrée 7). Toutefois, l'ester benzylique fournit le produit désiré avec un ratio *like* / *unlike* prometteur de 5.5 : 1 et un ratio énantiomérique de 28 : 1 pour le diastéromère majoritaire (entrée 8).

Après avoir remarqué l'augmentation significative de la valeur du ratio diastéromérique suite à la purification sur colonne de gel de silice, nous avons réalisé la réaction en incorporant dès le départ 10 mol% d'acide benzoïque. Dans ce cas, la transformation est plus lente et la diastéréosélectivité similaire à celle conduite sans présence d'acide (entrée 9). En revanche, l'ajout d'acide benzoïque une fois la réaction terminée résulte en une augmentation considérable de la diastéréosélectivité qui passe de 5.5 : 1 à 13 : 1 (entrée 10). Le diastéromère de configuration relative *unlike* pourrait subir en milieu acide une épimérisation en α de la cétone pour donner le diastéromère de configuration relative *like* thermodynamiquement plus stable (Schéma 120).

Schéma 120 : Equilibre entre les configurations relatives *unlike* et *like* des adduits de Michael en milieu acide

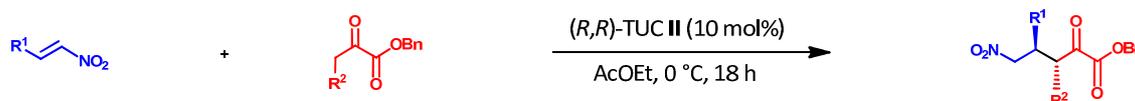


Une brève étude des solvants de réaction révèle que l'addition de Michael est promue de manière efficace dans les solvants protiques polaires tels que l'*iso*-propanol et l'eau (entrées 11 et 12) bien que la sélectivité soit moins importante dans ce dernier cas. La réaction conduite dans l'acétate d'éthyle permet de gagner en réactivité et d'augmenter davantage la diastéréosélectivité malgré un ratio énantiomérique légèrement amoindri (entrée 13).

Finalement, un abaissement de la température résulte en une diminution des rendements mais possède un effet positif sur les sélectivités, le meilleur compromis étant trouvé à 0 °C (entrée 14).

En conclusion de ces travaux d'optimisation, l'utilisation des 1,2-cétoesters benzyliques en présence d'une charge catalytique de 10 mol % du catalyseur de Takemoto dans l'acétate d'éthyle à 0 °C pendant 18 heures ont semblé être les conditions les plus efficaces dans l'addition de Michael des 1,2-cétoesters sur les nitrooléfines (Schéma 121).

Schéma 121 : Condition optimales pour l'addition organocatalysée des 1,2-cétoesters sur les nitrooléfines

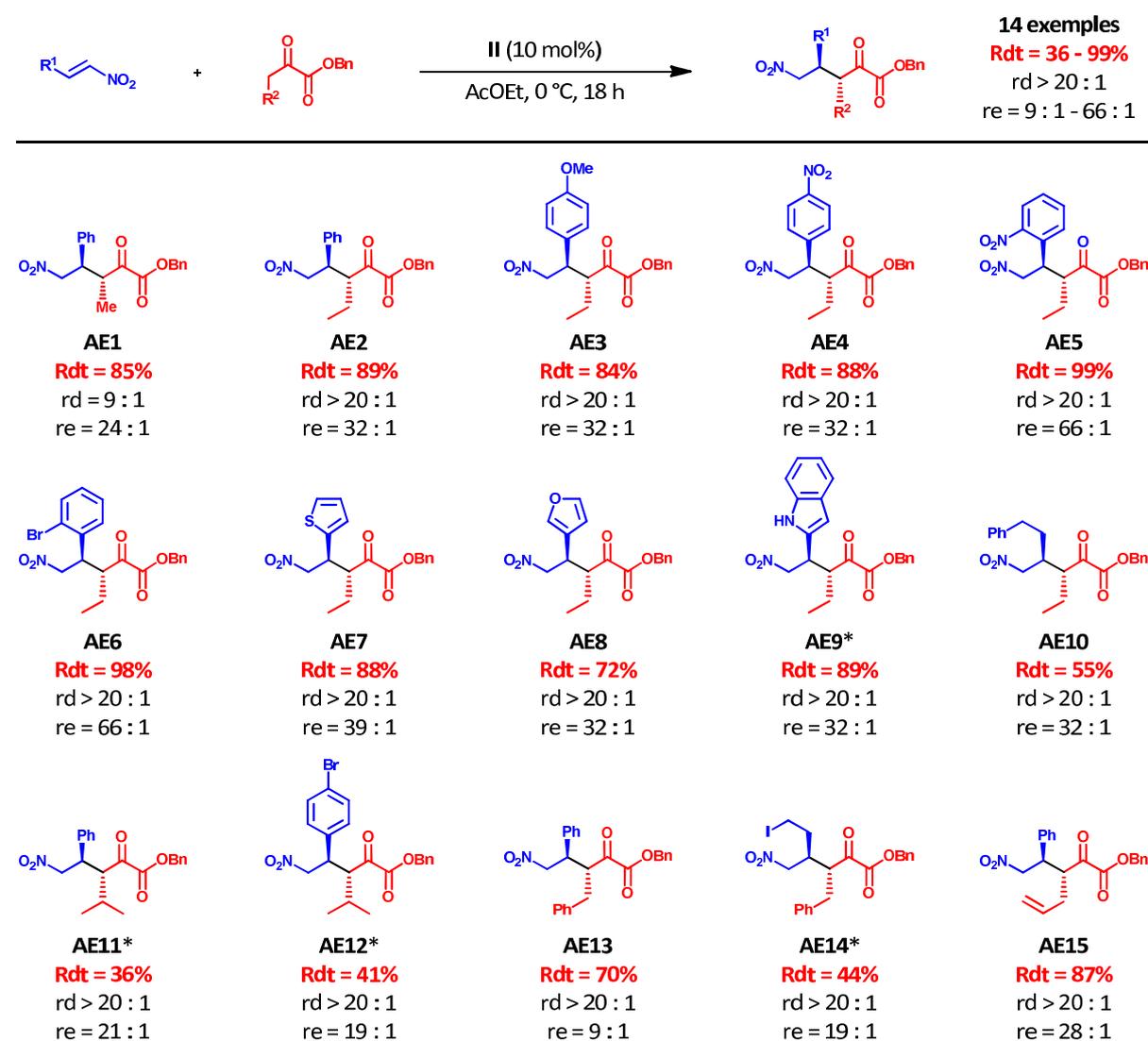


C. Développement de la méthodologie

Notre méthodologie a ensuite été appliquée à divers nitroalcènes et 1,2-cétoesters *via* l'utilisation des conditions précédemment optimisées (Schéma 122).¹⁵¹

¹⁵¹ Raimondi, W.; Baslé, O.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 563.

Schéma 122 : Généralisation de l'addition de Michael organocatalysée énantiosélective des 1,2-cétoesters sur les nitrooléfines



* AE9, AE11, AE12 et AE14 furent obtenus après respectivement 72h, 36h, 72h et 96h de réaction

A rendements et énantiosélectivités similaires, l'homologation de la chaîne hydrocarbonée greffée au carbonyle du pro-nucléophile ($R^2 = Et$ au lieu de Me) résulte en une augmentation considérable de la diastéréosélectivité (rd > 20 : 1, **AE2**). Les nitroalcènes aromatiques et hétéroaromatiques donnent les adduits avec d'excellents rendements et sélectivités (**AE3 – AE9**) indépendamment de la nature et de la position de la substitution, bien qu'un temps de réaction plus long soit requis lors de l'emploi de **N6** possédant le motif indolye (72 heures, **AE9**). De manière intéressante et contrairement à d'autres méthodologies, les nitroalcènes aliphatiques pourtant moins réactifs fournissent les adduits de Michael avec des sélectivités similaires malgré des rendements globalement plus faibles et des temps de réaction allongés (**AE10** et **AE14**). De même, l'encombrement de l'atome de carbone nucléophile par l'introduction d'un méthyle sur la position β (**AE11** et **AE12**) ou d'un phényle en position γ (**AE13** et **AE14**) ralentit la réaction et a un effet préjudiciable sur les rendements. Néanmoins, les diastéreo- et énantiosélectivités demeurent excellentes dans ces quatre cas. L'utilisation du 2-oxohex-5-énoate de benzyle conduit à la formation de l'adduit de Michael fonctionnalisé par une chaîne allyle avec un très bon rendement et de hautes stéréosélectivités (**AE15**). Si l'adduit de Michael **AE14** obtenu à partir du nitroalcène aliphatique iodé a été synthétisé de manière plutôt efficace, nous avons été toutefois déçus dans la mesure où nous espérons que celui-ci subisse consécutivement une alkylation

intramoléculaire à l'image des travaux rapportés par Enders sur ce sujet.¹⁵² Néanmoins, ce résultat démontre aussi la grande tolérance de notre méthodologie au niveau de la fonctionnalité des produits de départ.

Nos tentatives d'obtention de cristaux exploitables en analyse cristallographique s'étant soldées par des échecs, la configuration relative *like* de nos adduits de Michael a été assignée par comparaison de leurs spectres RMN du proton avec ceux des produits synthétisés par Sodeoka.¹¹³

D. Utilisation de nitroalcènes α,β -disubstitués

L'intérêt des nitrooléfinés substitués en position α dans les additions conjuguées asymétriques est important dans la mesure où les adduits de Michael correspondants constituent des plateformes très intéressantes vers des pyrrolidines, aminoacides ou lactames chiraux possédant trois centres stéréogènes. Toutefois, leur utilisation dans de telles réactions est plutôt limitée en raison de leur plus faible réactivité et de la difficulté du contrôle de la configuration absolue de l'atome de carbone portant le groupement nitro. Généralement, les seules nitrooléfinés α,β -disubstitués exploitées dans des additions conjuguées énantiosélectives sont soit cycliques,¹⁵³ soit activées par une liaison hydrogène intramoléculaire.¹⁵⁴ Récemment, Wennemers et Duschmalé justifièrent la réactivité réduite de ces nitrooléfinés particulières par une demande stérique plus élevée associée à un effet stéréo-électronique (Schéma 123).¹⁵⁵ Comme l'illustre ces clichés, les nitrooléfinés β -substitués telles que le *trans*- β -nitrostyrène sont parfaitement planes. En revanche, les nitroalcènes substitués en position α tels que le (*E*)-(2-nitroprop-1-èn-1-yl)benzène ont leur noyau aromatique tordu d'un angle d'environ 32° par rapport au plan du nitroalcène. Une telle torsion géométrique n'est pas seulement responsable d'une plus importante demande stérique, elle gêne par la même occasion la délocalisation des électrons dans les orbitales π , rendant ainsi ces nitrooléfinés moins réactives.

Schéma 123 : Analyse par diffraction des rayons X du *trans*- β -nitrostyrène et du (*E*)-(2-nitroprop-1-èn-1-yl)benzène



Notre méthodologie a ensuite été appliquée à deux nitroalcènes α,β -disubstitués précédemment synthétisés au laboratoire, aboutissant à la formation des adduits correspondants avec trois centres stéréogènes contigus. L'emploi du 3-nitro-2*H*-chromène donne l'adduit désiré un rendement de 80% sous la forme d'un unique diastéréomère avec une stéréotriade *unlike* / *like*, et un ratio énantiomérique de 66 : 1. La nitrooléfine α -chlorée présente une réactivité similaire, amenant à la formation de deux diastéréomères sur quatre possibles avec un excellent ratio énantiomérique pour chacun d'entre eux (Schéma 124).

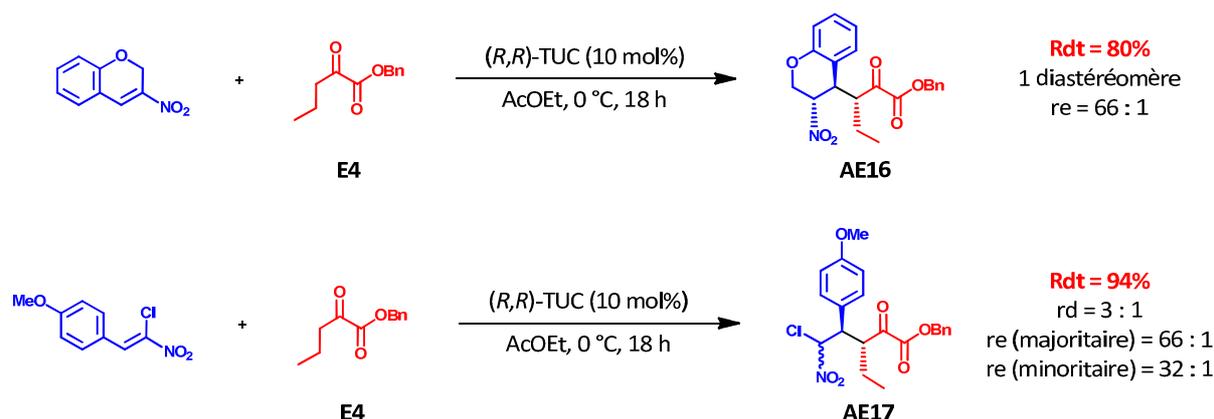
¹⁵² Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7539.

¹⁵³ Guo, L.; Chi, Y.; Almeida, A. M.; Guzei, I. A.; Parker, B. K.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16018.

¹⁵⁴ a) Chandrasekhar, S.; Mallikarjun, K.; Pavankumarreddy, G.; Rao, K. V.; Jagadeesh, B. *Chem. Commun.*, **2009**, 4985. b) Wu, Y.; Lu, A.; Liu, Y.; Yu, X.; Wang, Y.; Wu, G.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2988.

¹⁵⁵ Duschmalé, J.; Wennemers, J. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 1111.

Schéma 124 : Additions de Michael de nitrooléfines α,β -disubstituées

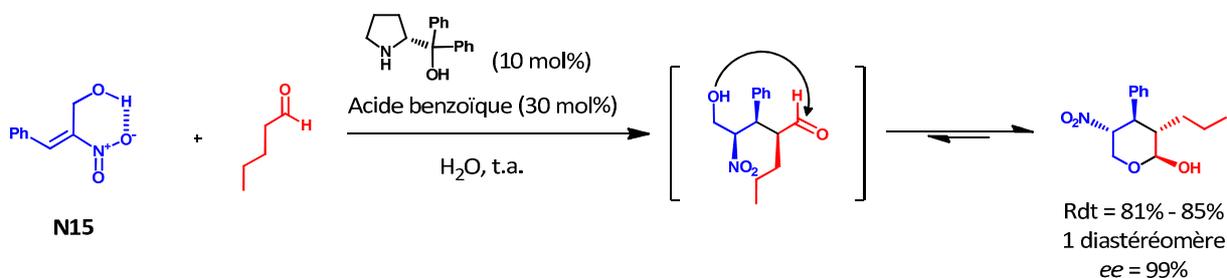


E. Limitations

a. Emploi du (*E*)-2-nitro-3-phénylprop-2-èn-1-ol

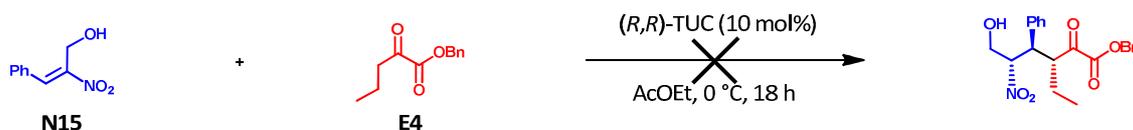
Le nitroalcène **N15** fut employé avec succès par l'équipe de Wang dans l'addition de Michael organocatalysée d'aldéhydes conduisant à la formation de pyranes optiquement actifs après une ultime réaction d'acétalisation.¹⁵⁶ Le rétablissement de la réactivité de la nitrooléfine serait dû à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'alcool vinylique et la fonction nitro amenant à une augmentation de son caractère électrophile, mais aussi grâce à la cyclisation subséquente qui favoriserait l'addition de Michael (Schéma 125).

Schéma 125 : Synthèse énantiosélective de tétrahydropyran-2-ols



Ce substrat ne présente toutefois aucune réactivité vis-à-vis des 1,2-cétoesters (Schéma 126). Nous supposons que l'alcool libre situé sur l'électrophile interagirait avec le catalyseur et déstabiliserait l'état de transition, inhibant l'addition de Michael. La protection de cet alcool sous forme d'acétate ou d'éther silylé pourrait résoudre ce problème et rétablir la réactivité.

Schéma 126 : Echec de l'addition de Michael avec le β -hydroxyméthyl-trans- β -nitrostyrène **N15**

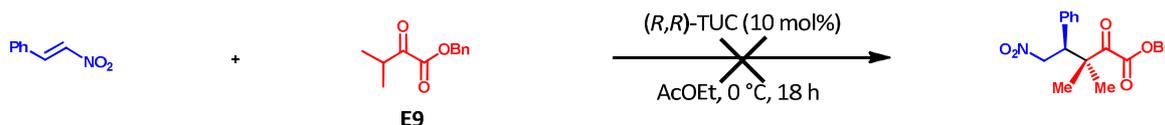


¹⁵⁶ Wang, Y.; Zhu, S.; Ma, D. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1602.

b. Encombrement stérique du pro-nucléophile

Nous avons précédemment montré que l'encombrement du site nucléophile réactif influençait grandement la réactivité du dérivé 1,2-dicarbonylé allant jusqu'à l'annihiler dans le cas des 1,2-cétoamides. Néanmoins, l'augmentation de la demande stérique des 1,2-cétoesters est compensée par leur réactivité supérieure résultant en l'obtention des adduits désirés malgré de plus faibles rendements (Cf **AE11** – **AE14**). Encouragés par ces résultats, nous avons souhaité substituer la position nucléophile du cétoester afin de générer un centre quaternaire. Néanmoins, l'encombrement stérique est dans ce cas trop important et le produit désiré n'est pas formé (Schéma 127).

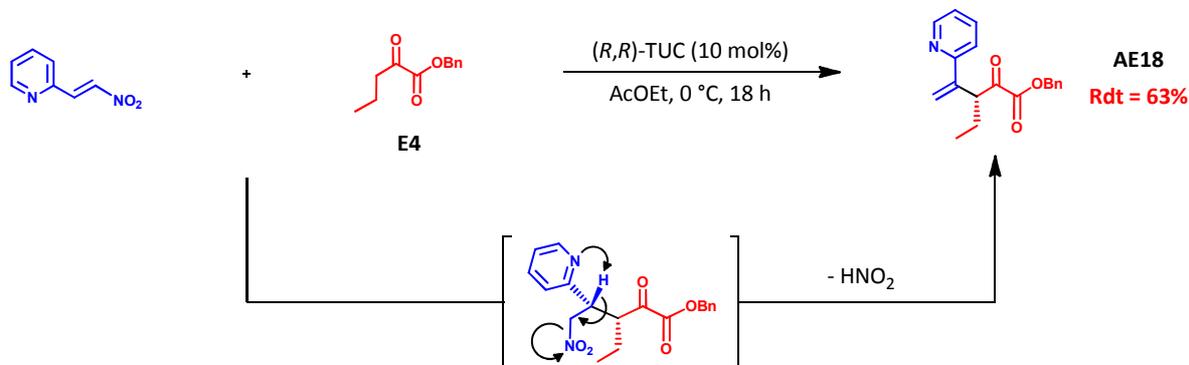
Schéma 127 : Echec de l'addition de Michael avec le 2-oxo-3-méthylbutanoate de benzyle



c. Utilisation de la (*E*)-2-(2-nitrovinyl)pyridine

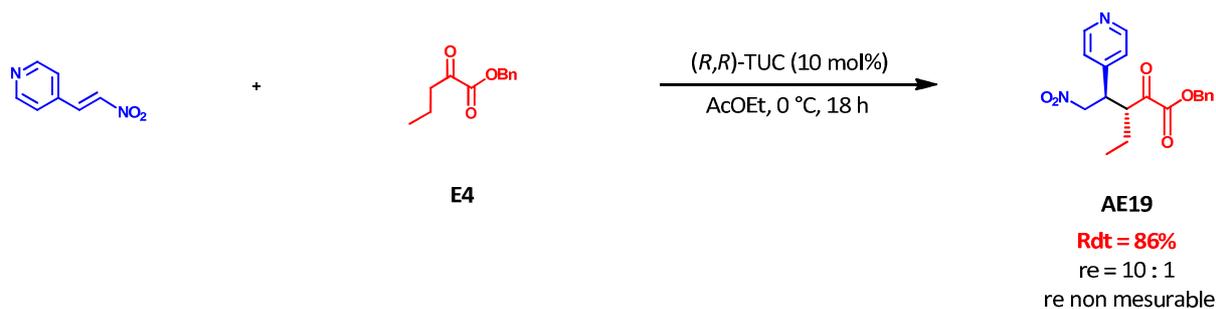
Si l'emploi de nitroalcènes hétéroaromatiques donne généralement les adduits de Michael correspondants très efficacement, un résultat inattendu a été obtenu à partir de la (*E*)-2-(2-nitrovinyl)pyridine. L'adduit de Michael attendu est effectivement formé mais subit ensuite une perte d'acide nitreux aboutissant à l'oléfine **AE18** avec un rendement de 63% (Schéma 128).

Schéma 128 : Formation de l'oléfine **AE18** à partir de la (*E*)-2-(2-nitrovinyl)pyridine



Afin d'identifier les causes de ce phénomène, nous avons tenté d'effectuer l'addition conjuguée de **E4** sur la (*E*)-4-(2-nitrovinyl)pyridine. L'obtention du produit désiré **AE19** nous a amené à la conclusion que la réactivité excédentaire observée précédemment serait due à la position de l'atome d'azote sur le cycle hétéroaromatique, et plus particulièrement à sa proximité du site benzylique. Cette surréactivité pourrait également s'expliquer par une acidité plus conséquente du proton benzylique. Malheureusement, le ratio énantiomérique n'a pas pu être mesuré suite à l'impossibilité de séparer les deux énantiomères en HPLC chirale (Schéma 129).

Schéma 129: Synthèse de l'adduit de Michael attendu à partir de la (*E*)-4-(2-nitrovinyl)pyridine

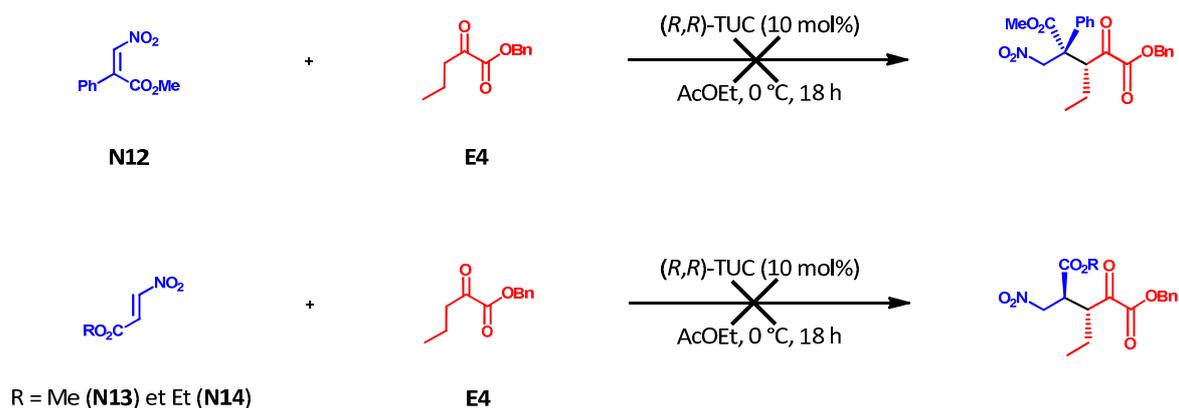


d. Utilisation des 3-nitroacrylates

Les 3-nitroacrylates constituent une classe émergente d'oléfines hautement réactives doublement activées par les groupements nitro et ester principalement exploitées en tant que diénophiles dans des réactions de Diels – Alder,¹⁵⁷ et en tant qu'accepteurs de Michael.¹⁵⁸

Dans notre cas, l'addition du 2-oxobutanoate de benzyle sur les 3-nitroacrylates **N12**, **N13** et **N14** n'a pas lieu même après 36 heures de réaction et ne conduit qu'à la dégradation des électrophiles (Schéma 130).

Schéma 130 : Echecs des additions de Michael sur les 3-nitroacrylates

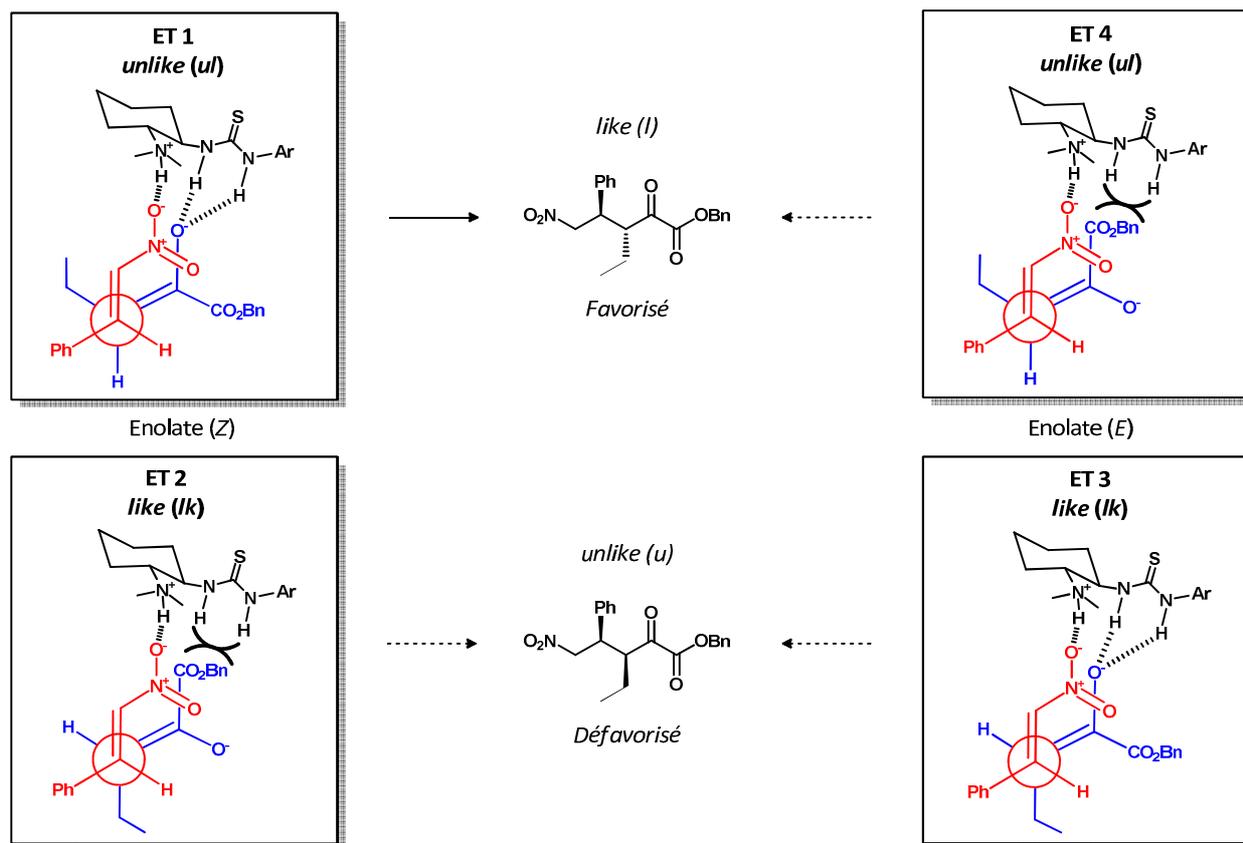


F. Etat de transition

L'absence de proton amidique nous a amené à imaginer un autre état de transition pour expliquer la stéréochimie obtenue. Conformément au modèle proposé par Pápai, nous avons dessiné quatre états de transition dans lesquels les faces *Ré* et *Si* des formes énolates (*Z*) et (*E*) du 1,2-cétoester seraient activées par le motif thiourée tandis que l'électrophile interagirait avec l'ammonium (Schéma 131).

¹⁵⁷ Bunnage, M. E.; Ganesh, T.; Masesane, I. B.; Orton, D.; Steel, P. G. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 239.

¹⁵⁸ Ballini, R.; Gabrielli, S.; Palmieri, A. *Current Organic Chemistry*, **2010**, 14, 65.



La formation du diastéréomère majoritaire de configuration *like* se justifierait par une orientation des substrats favorisant l'approche *unlike* de la face *Si* de l'énolate (Z) par la face *Ré* de la nitrooléfine malgré la présence de trois interactions *gauche* déstabilisantes (**ET1**). L'approche de la face *Si* de l'énolate (E) serait quant à elle compromise en raison de l'existence d'une forte interaction stérique entre l'ester benzylique et le motif thiourée du catalyseur (**ET4**).

Le diastéréomère minoritaire de configuration *unlike* pourrait en revanche s'expliquer par l'approche *like* de la face *Ré* de l'énolate par la face *Ré* du nitroalcène. Si les mêmes raisons stériques que celles précédemment invoquées déstabiliseraient l'état de transition impliquant la forme (Z) du nucléophile (**ET2**), les interactions hydrogène entre le catalyseur et l'énolate (E) seraient optimales (**ET3**) à l'image de **ET1**. Toutefois, **ET3** n'impliquerait que deux interactions *gauche* et serait donc plus stable que **ET1**. Nous avons alors supposé que la formation de l'adduit minoritaire de configuration *like* serait empêchée en raison d'un équilibre déplacé en faveur de la forme (Z) de l'énolate. Des calculs théoriques semi-empiriques (AM1/RHF, AMPAC) montrèrent effectivement une préférence de 1.1 à 2.0 kcal/mol pour l'énolate (Z) ce qui correspondrait à un mélange de diastéréomères dont le ratio *like* / *unlike* serait approximativement compris entre 8 : 2 et 9 : 1 en cas d'équilibre thermodynamique.

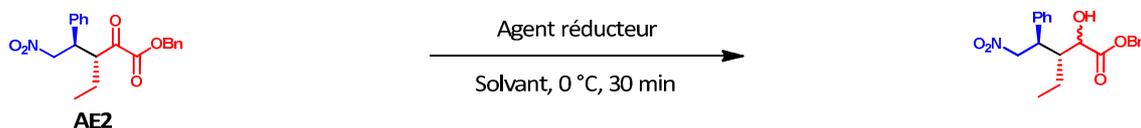
G. Post-fonctionnalisations des adduits de Michael

a. Tentatives de réduction du groupement carbonyle

Les premières transformations effectuées sur les adduits de Michael ont consisté en la réduction du groupement carbonyle adjacent à l'ester benzylique. L'emploi du borohydrure de sodium résulte en une totale

conversion de l'adduit de Michael en l' α -hydroxyester correspondant mais sans aucune diastéréosélectivité. La sélectivité est significativement améliorée avec le L-Selectride qui donne accès à l'alcool désiré avec un ratio diastéréomérique supérieur à 20 : 1 (Schéma 131). Cependant, les sels de lithium générés au cours du processus ne permettent pas d'isoler le produit qui est perdu au cours des différentes extractions. D'autre part, la purification du résidu sur colonne de gel de silice entraîne une épimérisation de l'alcool secondaire faisant chuter le ratio diastéréomérique.

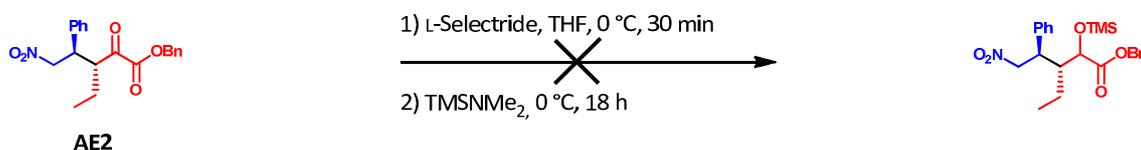
Schéma 131 : Réduction du groupement carbonyle



Entrée	Agent réducteur	Solvant	Conversion	rd
1	NaBH ₄	MeOH	> 99%	1 : 1
2	L-Selectride	THF	> 99%	> 20 : 1

Afin de résoudre ces inconvénients pratiques, nous avons essayé de convertir l'alcool formé en éther silylé *via* l'introduction dans le milieu réactionnel d'un équivalent de *N,N*-diméthyltriméthylsilylamine une fois la réduction achevée. L'idée était d'éliminer les alcoolates de lithium responsables des soucis rencontrés pendant les extractions et de diminuer la polarité du produit de manière à minimiser ainsi son temps de contact sur la silice et donc le phénomène d'épimérisation. Cependant, la réactivité recherchée n'a pas lieu et l'hydroxyester est le seul composé observé après 18 heures de réaction (Schéma 132).

Schéma 132 : Tentative de conversion de AE2 en éther silylé



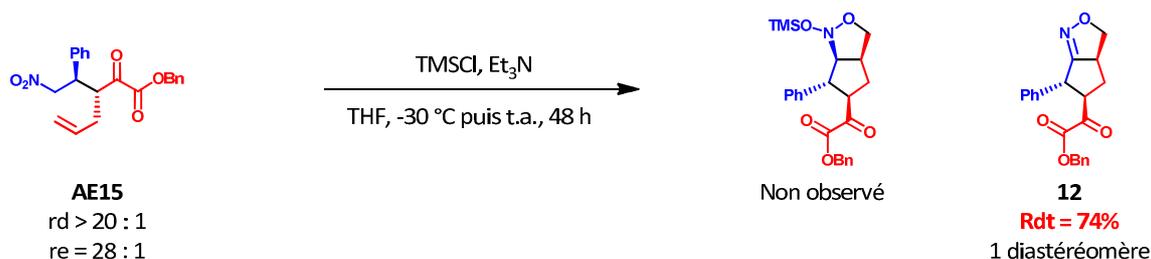
b. Construction de carbo- et d'hétérocycles à cinq chaînons

Tandis que nos travaux sur les 1,2-cétoamides ont été valorisés par la conversion des adduits de Michael correspondant en cyclohexanes hautement fonctionnalisés, nous avons souhaité transformer nos produits issus de l'addition conjuguée des 1,2-cétoesters en carbo- et hétérocycles à cinq chaînons en jouant respectivement sur la fonctionnalisation du nucléophile et de l'électrophile.

Le développement de méthodologies pour la synthèse asymétrique de cyclopentanes fonctionnalisés suscite depuis de nombreuses années l'intérêt des organiciens en raison principalement de leur haute fréquence d'apparition dans des molécules bioactives.¹⁵⁹ La présence de l'alcène terminal au sein de l'adduit **AE15** nous a permis de l'employer dans les conditions d'hétérocyclisation [3+2] précédemment élaborées afin de former le cyclopentane silylé portant quatre centres stéréogènes. De manière surprenante, ces conditions n'aboutissent pas à l'isoxazolidine désirée mais à l'isoxazoline **12** probablement en raison de la triéthylamine présente dans le milieu. Le carbocycle **12** est obtenu avec un bon rendement sous la forme d'un unique diastéréomère (Schéma 133). L'instabilité du produit dans les conditions de séparation en HPLC chirale ne permet pas de vérifier la conservation du ratio énantiomérique.

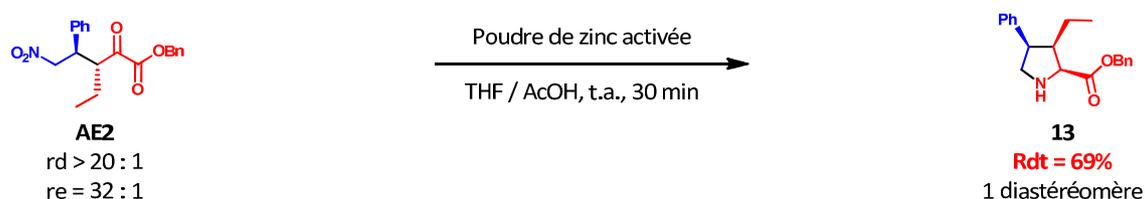
¹⁵⁹ Silva, L. F. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9137.

Schéma 133 : Synthèse de l'isoxazoline **12** via une hétérocyclisation [3+2] diastéréosélective



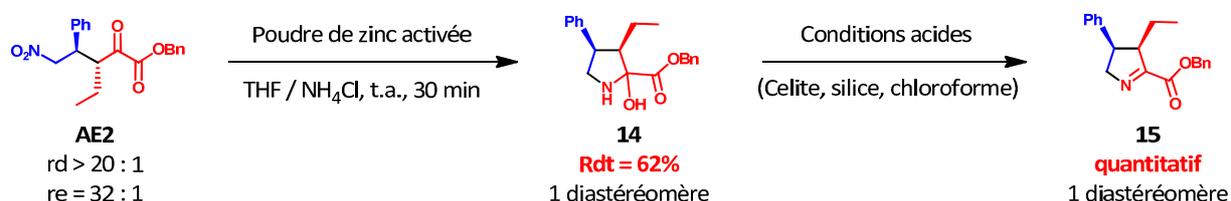
Préalablement, les groupes de Shibasaki et Sodeoka montrèrent que les adduits de Michael soumis à une hydrogénation sur Nickel de Raney étaient aisément réduits et convertis en pyrrolidines.^{113,114} Dans notre cas, l'utilisation de zinc activé en milieu acide a été privilégiée afin d'éviter l'hydrogénolyse de l'ester benzylique. La pyrrolidine **13** est obtenue sous la forme d'un unique diastéréomère avec un rendement de 69% après seulement quarante-cinq minutes de réaction (Schéma 134). La configuration relative des différents centres asymétriques de **13** a été assignée par comparaison de son spectre RMN du proton avec ceux des pyrrolidines synthétisées par Shibasaki et Sodeoka.^{113,114}

Schéma 134 : Conversion de l'adduit **AE2** en pyrrolidine via une réduction sur zinc activé



De manière fortement intéressante, le remplacement de l'acide acétique par le chlorure d'ammonium n'aboutit pas à la formation attendue de l'imine mais à celle d'un composé différent à hauteur de 62% de manière hautement diastéréosélective que nous suspectons être l'hémiaminal **14** (Schéma 135). La majorité des analyses tendent à confirmer la structure à l'exception de la spectrométrie de masse. Nous n'avons cependant pas réussi à obtenir de cristal exploitable de ce composé en vue d'une analyse par diffraction des rayons X qui puisse définitivement confirmer ou infirmer l'identité de cette molécule. Toutefois, des conditions acides (Célite, silice et chloroforme) ont permis de transformer cet hémiaminal en l'imine **15** de manière quantitative.

Schéma 135 : Formation suspectée de l'hémiaminal **14** et de l'imine **15**

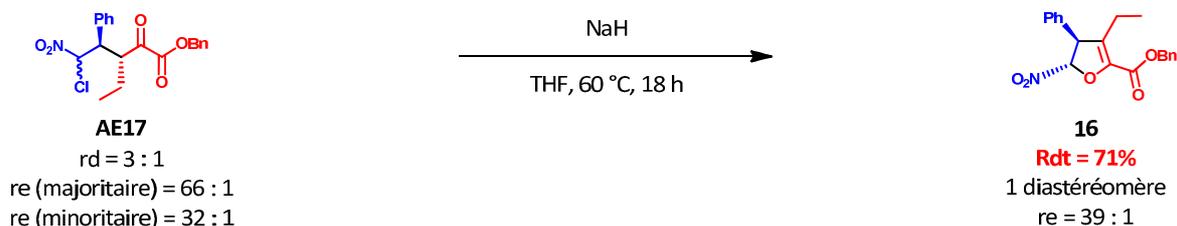


Nous nous sommes ensuite inspirés des travaux séminaux de Dauzonne et de ceux plus récents de Rueping qui utilisèrent les composés 1,3-dicarbonylés et des nitrooléfinés α -halogénés dans la synthèse d'oxacycles à cinq chaînons.¹⁶⁰ L'adduit de Michael chloré **AE17** en conditions basiques forme l'énolate qui est ensuite engagé dans une *O*-cyclisation intramoléculaire donnant accès au dihydrofurane **16** avec un total stéréocontrôle

¹⁶⁰ a) Dauzonne, D.; Dermerseman, P. *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, 27, 1581. b) Rueping, M.; Parra, A.; Uria, U.; Besselièvre, F.; Merino, E. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5680.

(Schéma 136). Nous pensons que le diastéréocontrôle serait dû à l'épimérisation thermodynamique du centre asymétrique portant le groupement nitro au niveau du furane.

Schéma 136 : Synthèse du dihydrofurane **16** via une *O*-cyclisation intramoléculaire



L'obtention du dihydrofurane **16** nous a amené à nous interroger sur la possibilité de former des 2-carbonylfuranes dont les méthodes de synthèse dans la littérature sont peu abondantes, en comparaison avec leurs homologues carbonylés en position 3. En théorie, un second équivalent de base serait susceptible d'éliminer une molécule d'acide nitreux de manière à rendre l'oxacycle aromatique. Le cas échéant, l'ajout de deux équivalents de base dès le début de la réaction engendrerait, à partir d' α -chloro- α -nitroalcènes et de dérivés 1,2-dicarbonylés, une transformation domino Michael – *O*-alkylation – Elimination donnant accès très rapidement aux 2-carbonylfuranes désirés.

V. Synthèse monotope de 2-carbonyl- et 2-phosphorylfuranes

Depuis sa première préparation décrite par Limpricht en 1870,¹⁶¹ le furane a grandement suscité l'intérêt des chimistes. Il représente un motif récurrent dans un nombre important de produits naturels biologiquement actifs et utilisés dans les industries pharmaceutique et agrochimique.^{162,163} Les furanes sont également des briques moléculaires très utiles notamment en synthèse organique¹⁶⁴ ou en chimie supramoléculaire par exemple.¹⁶⁵ En conséquence, le développement de voies de synthèse de furanes fonctionnalisés à partir de substrats simples et peu onéreux constitue un domaine de recherche particulièrement actif. Si les procédures de Feist – Benary¹⁶⁶ et de Paal – Knorr¹⁶⁷ sont les voies d'accès les plus classiques, les conditions relativement dures qui y sont associées et leur faible variabilité fonctionnelle peuvent parfois apparaître comme des limitations. Des méthodes plus douces impliquant des réactions métallocatalysées¹⁶⁸ ainsi que des réactions multicomposés et domino ont alors été élaborées.¹⁶⁹ Toutefois, malgré les efforts réalisés et le nombre important de méthodologies rapportées, peu d'entre elles concernent la synthèse de furanes acylés en position 2. En comparaison, les articles traitant de la synthèse de furanes acylés en position 3 sont plus courants dans la mesure où le caractère nucléophile aujourd'hui bien connu de leurs précurseurs 1,3-dicarbonylés fut généralement exploité.¹⁷⁰

¹⁶¹ Limpricht, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1870**, 3, 90.

¹⁶² Saito, Y.; Matsuo, S.; Sutoyo, S.; Tori, M. *Helv. Chim. Act.*, **2011**, 94, 313.

¹⁶³ Pan, Y.-m.; Zhao, S.-y.; Ji, W.-h.; Zhan, Z.-p. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11 103.

¹⁶⁴ Wong, H. N. C.; Yeung, K.-S.; Yang, Z. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 3 (Eds.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, 2008, 407.

¹⁶⁵ Yoon, D. W.; Hwang, H.; Lee, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1757.

¹⁶⁶ a) Feist, F. *Chem. Ber.*, **1902**, 35, 1537. b) Benary, E. *Chem. Ber.*, **1911**, 44, 489.

¹⁶⁷ a) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 2756. b) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 2863.

¹⁶⁸ a) Moran, W. J.; Rodriguez, A. *Organic Preparations and Procedures International*, **2012**, 44, 103. b) Huang, X.; Peng, B.; Luparia, M.; Gomes, L. F. R.; Veiros, L. F.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 8886.

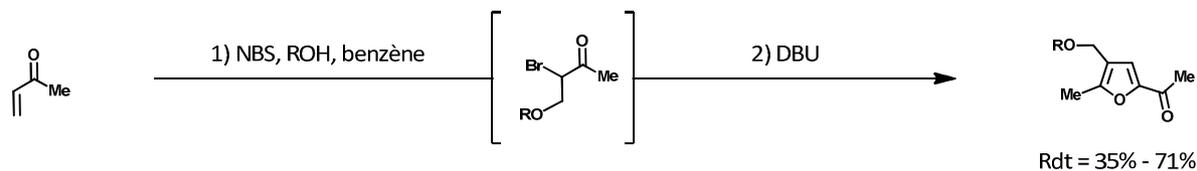
¹⁶⁹ a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Shubashree, S.; Sadashiv, K.; Naidu, J. J. *Synthesis*, **2004**, 2376. b) Albrecht, T.; Ransborg, L. K.; Gschwend, B.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 17886. c) Rueping, M.; Parra, A. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5281. d) Hu, J.; Wei, Y.; Tong, X. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3068. e) Tejedor, D.; Cotos, L.; García-Tellado, F. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4422. f) Yu, C.; Lu, J.; Li, T.; Wang, D.; Qin, B.; Zhang, H.; Yao, C. *Synlett*, **2011**, 2420. g) Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 7562.

¹⁷⁰ a) Duan, X.-H.; Liu, X.-Y.; Guo, L.-N.; Liao, M.-C.; Liu, W.-M.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6980. b) Liu, W.; Jiang, H.; Zhang, M.; Qi, C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 966. c) Tsuhi, H.; Yamagata, K.-I.; Ueda, Y.; Nakamura, E. *Synlett*, **2011**, 1015. d) Vicente, R.; Gonzales, J.; Riesgo, L.; Gonzales, J.; Lopez, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 8063. e) Mothe, S. R.; Lauw, S. J. L.; Kothandaraman, P.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 6937.

A. Rappels bibliographiques

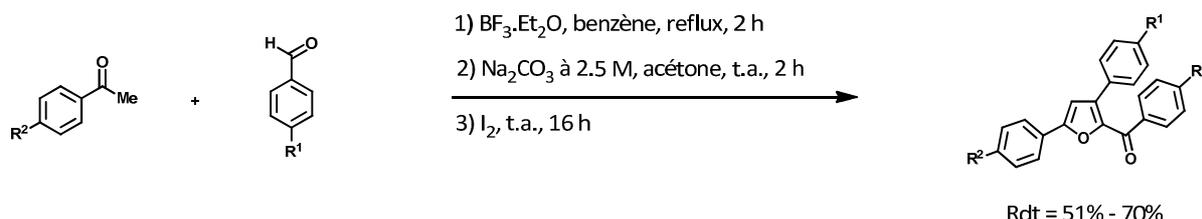
L'une des plus anciennes méthodologies pour la synthèse de 2-carbonylfuranes fut décrite par notre groupe dès 1992.¹⁷¹ Elle consista en une séquence monotope initiée par une étape de co-halogénéation de la méthylvinylcétone aboutissant à la formation de β -alkoxy- α -bromobutanones qui furent ensuite déhydrohalogénées à l'aide de DBU afin d'obtenir une série de furanes acylés en position 2 (Schéma 137).

Schéma 137 : Synthèse monotope de 2-carbonylfuranes à partir de la méthylvinylcétone



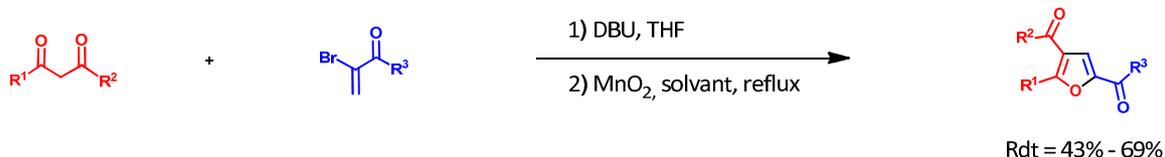
En 1999, le groupe de Boykin s'inspira des travaux de Balaban,¹⁷² Dilthey¹⁷³ et Pedersen¹⁷⁴ afin de synthétiser de manière régiosélective ces 2-carbonylfuranes à partir d'aldéhydes et de cétones aromatiques.¹⁷⁵ Dans un premier temps, les réactifs furent convertis en sels de pyrilium en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Le traitement de ces sels dans l'acétone avec une solution aqueuse de carbonate de sodium suivi de l'incorporation de diiode donna accès aux furanes désirés avec des rendements compris entre 51 et 70% (Schéma 138). Cette stratégie fut reprise quelques années plus tard par Kotra.¹⁷⁶

Schéma 138 : Synthèse de 2-carbonylfuranes à partir de benzaldéhydes et de cétones aromatiques



Le groupe d'Hagiwara développa en 2001 une réaction domino Michael – O-alkylation – Oxydation à partir de composés 1,3-dicarbonylés et de bromovinylcarbonyles. Différents agents oxydants (DDQ, DBU / CCl_3Br) furent testés mais ne donnèrent pas de résultats concluants. Finalement, les dihydrofuranes intermédiaires furent convenablement oxydés grâce au dioxyde de manganèse et les hétérocycles désirés obtenus avec de bons rendements (Schéma 139).¹⁷⁷

Schéma 139 : Synthèse séquentielle Michael – O-alkylation – Oxydation de 2-carbonylfuranes



¹⁷¹ Dulcère, J.-P.; Faure, R.; Rodriguez, J. *Synlett*, **1992**, 737.

¹⁷² a) Balaban, A. T.; Nenitzescu, C. D. *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 599. b) Balaban, A. T. *Org. Prep. Proced.* **1**, **1969**, 63.

¹⁷³ Quint, F.; Pütter, R.; Dilthey, W. *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1938**, 71, 356.

¹⁷⁴ Pedersen, C. L. *Acta Chem. Scand. B*, **1975**, 29, 791.

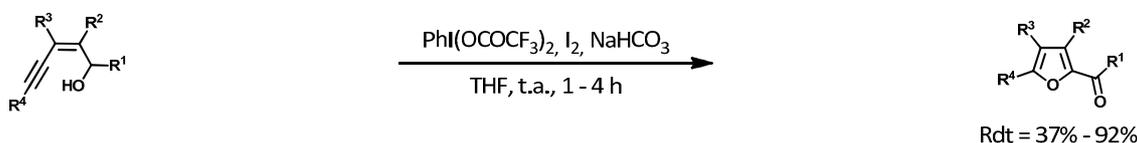
¹⁷⁵ Francesconi, I.; Patel, A.; Boykin, D. W. *Synthesis*, **1999**, 61.

¹⁷⁶ Bello, A. M.; Kotra, L. P. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 9271.

¹⁷⁷ Hagiwara, H.; Sato, K.; Nishino, D.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2946.

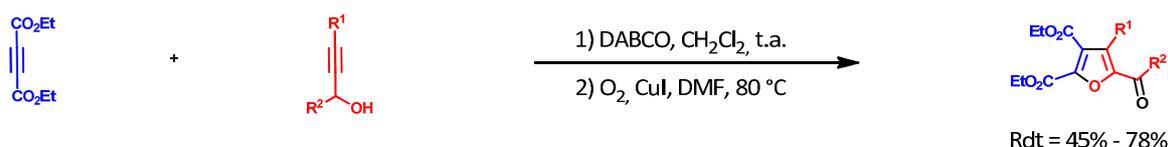
En 2008, Liu développa une nouvelle méthodologie de synthèse de ces furanes acylés en position 2 consistant en une cascade Oxydation – Cyclisation de *cis*-2-èn-4-yn-1-ols promue par l'IBX.^{178a} Cette méthode fut rendue plus efficace trois ans plus tard *via* l'utilisation de bis(trifluoroacétatoxy)iodobenzène en présence de diiode et d'hydrogénocarbonate de sodium.^{165b} Elle fut applicable à divers ényngols et un éventail d'hétérocycles tétra-substitués fut obtenu avec des rendements compris entre 37% et 92% (Schéma 140).

Schéma 140 : Formation de 2-carbonylfuranes *via* une cascade Oxydation – Cyclisation



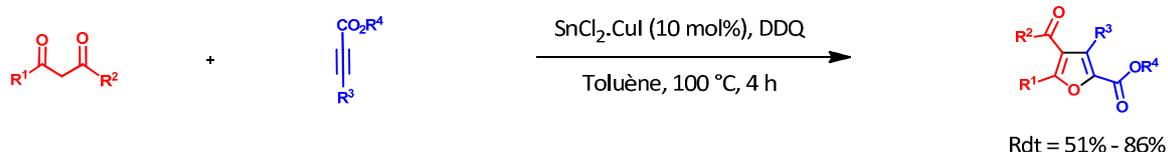
Cette même année, Barluenga utilisa des esters propargyliques en présence d'une quantité catalytique de cuivre (I) pour accéder à divers furanes polysubstitués. Toutefois, les deux seuls 2-carbonylfuranes décrits ne furent obtenus qu'à hauteur de 40%.¹⁷⁹ En 2009, le groupe de Jiang élaborera une nouvelle méthodologie monotope catalysée avec du cuivre (I) pour la formation régiosélective de 2-carbonylfuranes.¹⁸⁰ L'addition d'oxa-Michael d'alcools propargyliques sur le but-2-ynedioate de diéthyle engendra les ényngols correspondants. Ceux-ci furent ensuite engagés dans le cycle métallocatalysé à l'issue duquel les hétérocycles désirés furent obtenus avec de bons rendements (Schéma 141).

Schéma 141 : Synthèse monotope de 2-carbonylfuranes *via* une catalyse au cuivre (I)



En 2010, le groupe de Jiang développa une voie de synthèse de 2,4-dicarbonylfuranes *via* l'utilisation de chlorure de cuivre (I) et de chlorure d'étain activant respectivement un composé 1,3-dicarbonylé et un alcynoate.¹⁸¹ L'adduit de Michael intermédiaire fut ensuite oxydé grâce à la présence de DDQ et aboutit à la formation des hétérocycles recherchés (Schéma 142).

Schéma 142 : Synthèse de 2-carbonylfuranes *via* un complexe métallique cuivre (I) / étain



Simultanément, Zhang employa le chlorure d'or (III) en présence d'eau oxygénée afin de réaliser la cyclisation oxydante de 3-(1-alkynyl)-2-alcèn-1-ones.¹⁸² Une série de furanes acylés en position 2 furent synthétisés dans une fenêtre de rendements similaire à celle de Jiang.

¹⁷⁸ a) Du, X.; Chen, H.; Liu, Y. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9495. b) Du, X.; Chen, H.; Chen, Y.; Chen, J.; Liu, Y. *Synlett*, **2011**, 7, 1010.

¹⁷⁹ Barluenga, J.; Riesgo, L.; Vicente, R.; Lopez, L. A.; Tomas, M. *J Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13528.

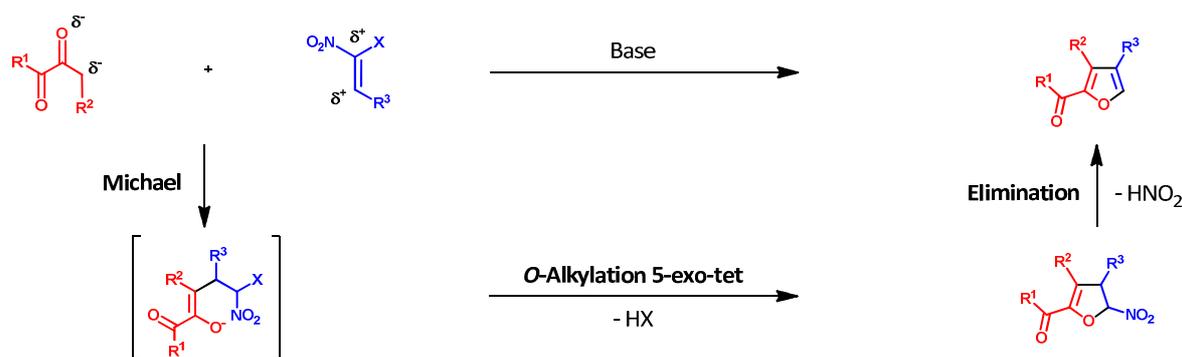
¹⁸⁰ Cao, H.; Jiang, H.; Yao, W.; Liu, X. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1931.

¹⁸¹ Liu, W.; Jiang, H.; Zhang, M.; Qi, C. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 966.

¹⁸² Wang, T.; Zhang, J. *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 4270.

Etant donné notre intérêt pour le développement de méthodologies impliquant les dérivés 1,2-dicarbonylés comme pro-nucléophiles, nous avons pensé que des furanes trisubstitués pouvaient être aisément accessibles grâce à l'utilisation de composés 1,2-dicarbonylés en tant que bis-nucléophiles et de β -nitroalcènes β -halogénés comme bis-électrophiles *via* une hétéro-annulation [3+2] formelle. Cette transformation domino anionique serait initiée par une addition de Michael suivie d'une substitution intramoléculaire pour finalement s'achever par une aromatisation thermodynamiquement favorisée impliquant une élimination d'acide nitreux (Schéma 143).

Schéma 143 : Mécanisme réactionnel de la formation domino de 2-carbonylfuranes

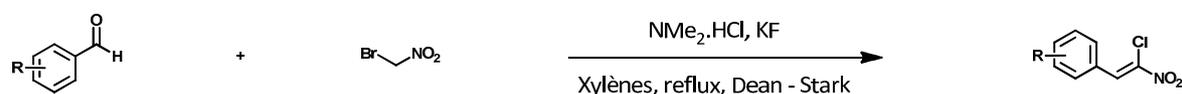


B. Préparation des nitroalcènes halogénés

L'utilisation des α -chloro- α -nitroalcènes débuta dans les années 90 par le groupe de Dauzonne qui élaborait la synthèse de nombreux hétérocycles tels que des benzopyranes et des pyrimidinones.^{160a,183} Leurs analogues bromés furent plus récemment exploités par Rueping en organocatalyse asymétrique qui les associa aux composés 1,3-dicarbonylés pour la synthèse de dihydrofuranes optiquement actifs.^{160b}

Les α -chloro- α -nitroalcènes peuvent être préparés selon la procédure mise au point par Dauzonne. La synthèse commence par une substitution de l'atome de brome par l'atome de chlore, suivie d'une réaction de Henry du chloronitrométhane sur l'aldéhyde aromatique. Le nitrochloroalcool est alors déshydraté par la diméthylamine afin de former les α -chloro- α -nitroalcènes désirés (Schéma 144). Ces composés n'ont toutefois pas été synthétisés au laboratoire et le vaste éventail ayant été par la suite utilisé nous a généreusement été offert par le Dr. Dauzonne de l'Institut Curie à Paris.

Schéma 144 : Voie d'accès aux α -chloro- α -nitroalcènes



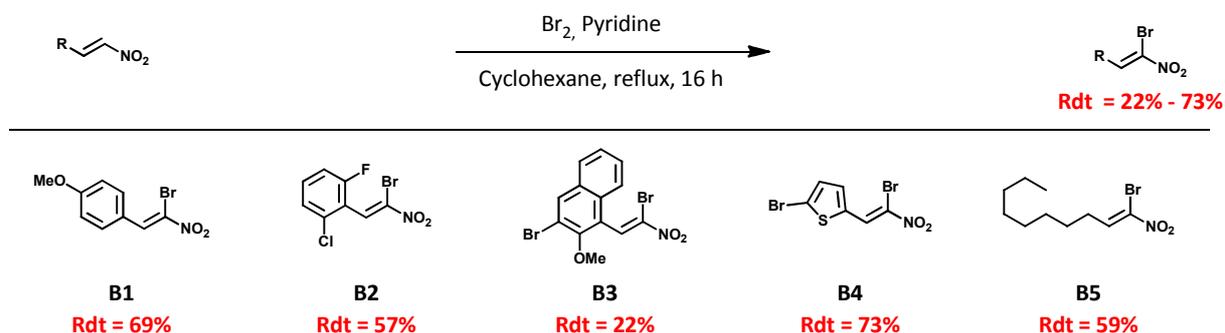
Nous nous sommes en revanche intéressés à la synthèse de quelques-uns de leurs homologues bromés selon la procédure rapportée par Ganesh et Namboothiri.¹⁸⁴ Divers nitroalcènes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques sont portés au reflux du cyclohexane en présence de dibrome et de pyridine et donnent les produits désirés avec de modestes rendements. Le composé **B2** est obtenu avec un rendement

¹⁸³ a) Dauzonne, D.; Dermerseman, P. *Synthesis*, **1990**, 66. b) Dauzonne, D.; Grandjean, C. *Synthesis*, **1992**, 677. c) Dauzonne, D.; Adam-Launay, A. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 3069.

¹⁸⁴ Ganesh, M.; Namboothiri, I. N. N. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11963.

plus faible en raison de l'importante dégradation de la nitrooléfine de départ suite à sa faible solubilité dans le cyclohexane (Schéma 145).

Schéma 145 : Synthèse des α -bromo- α -nitroalcènes

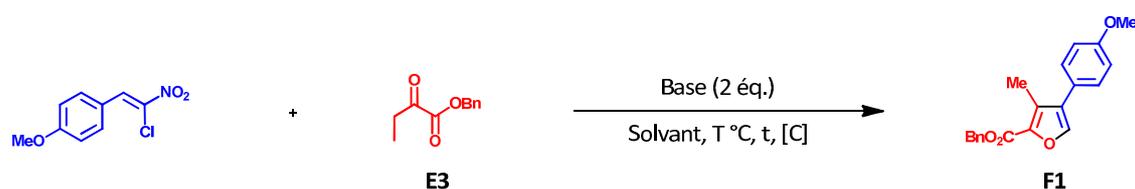


L'étape suivante de nos travaux a consisté en l'optimisation des conditions opératoires.

C. Optimisation des conditions opératoires

La réaction modèle entre le (Z)-1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-méthoxybenzène et le 2-oxobutanoate de benzyle a été conduite en présence de différentes bases et dans divers solvants afin d'identifier les conditions optimales de formation du furane **F1** (Schéma 146).

Schéma 146 : Optimisation des conditions de réaction



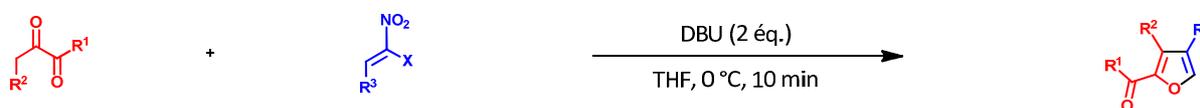
Entrée	Base	Solvant	Température	Concentration	Temps	Rendement
1	K ₂ CO ₃	THF	t.a.	0.5 M	18 h	10%
2	Pyridine	THF	t.a.	0.5 M	18 h	Pas de réaction
3	DMAP	THF	t.a.	0.5 M	18 h	31%
4	DABCO	THF	t.a.	0.5 M	18 h	26%
5	DBU	THF	t.a.	0.5 M	5 min	61%
6	DBU	MeOH	t.a.	0.5 M	5 min	Décomposition
7	DBU	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0.5 M	5 min	42%
8	DBU	Toluène	t.a.	0.5 M	5 min	45%
9	DBU	CH ₃ CN	t.a.	0.5 M	5 min	42%
10	DBU	Dioxane	t.a.	0.5 M	5 min	53%
11	DBU	THF	0 °C	0.1 M	10 min	82%

Les bases inorganiques telles que le carbonate de potassium se montrent inadaptées pour cette transformation puisque le produit n'est obtenu qu'à hauteur de 10% après dix-huit heures de réaction (entrée 1). Aucune

réactivité n'est observée avec la pyridine probablement en raison de sa plus faible basicité (entrée 2) tandis que l'utilisation de bases plus fortes comme le DMAP et le DABCO fournissent le furane **F1** avec les rendements respectifs 31 et 26% (entrées 3 et 4). L'emploi du DBU quant à lui aboutit à la formation du produit désiré avec le plus haut rendement en seulement cinq minutes (entrées 5). Nous nous sommes ensuite focalisé sur l'effet du solvant qui n'a que peu d'influence sur l'efficacité de la réaction. La majorité des solvants testés tels que le dichlorométhane, le toluène, l'acétonitrile ou le dioxane donne l'hétérocycle avec des rendements moyens (entrées 7-10), à l'exception du méthanol pour lequel seule la décomposition des réactifs est observée (entrée 6). Le THF est finalement le meilleur choix résultant en l'obtention de **F1** à hauteur de 61% (entrée 5). Au cours de cette étude, un important phénomène de dégradation des substrats est remarqué qui peut être limité grâce à une diminution simultanée de la température et de la concentration du milieu réactionnel, formant le furane désiré avec un excellent rendement de 82% (entrée 11).

Les conditions opératoires optimales pour la synthèse domino de 2-carbonylfuranes trisubstitués ont ainsi été identifiées (Schéma 147).¹⁸⁵

Schéma 147: Conditions optimales pour la réaction domino amenant à la formation de 2-carbonylfuranes

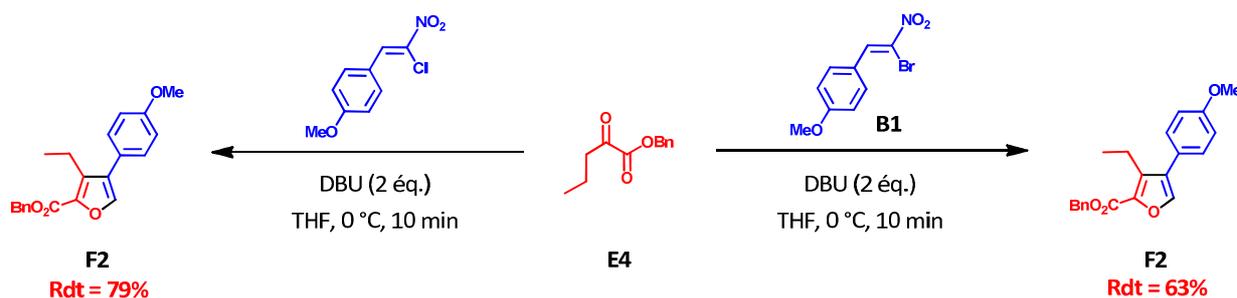


D. Développement de la méthodologie

a. Synthèse de 2-carbonylfuranes

La généralisation de la méthodologie a été précédée d'une courte étude comparative des réactivités du (Z)-1-(2-bromo-2-nitrovinyl)-4-méthoxybenzène **B1** et de son analogue chloré. Ces deux bis-électrophiles ont été engagés avec le 2-oxopentionate de benzyle et ont fourni le furane **F2** avec des rendements du même ordre de grandeur, démontrant ainsi l'adéquation des α-bromo-α-nitroalcènes pour cette transformation (Schéma 148).

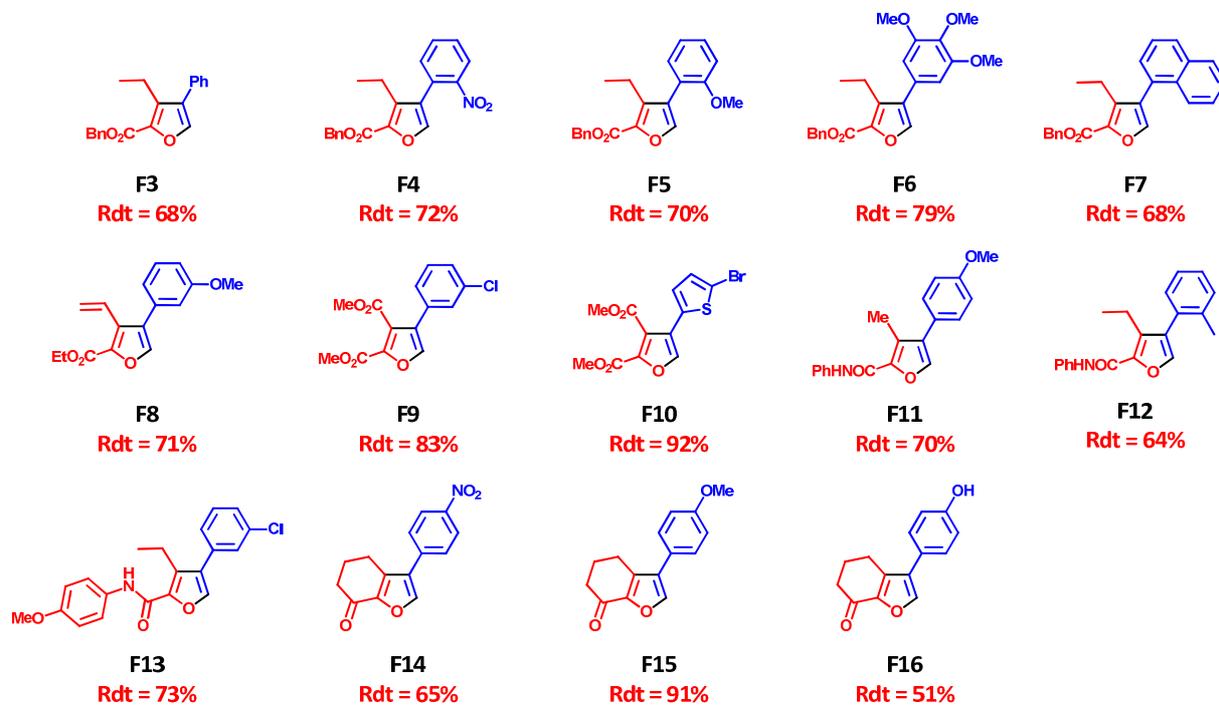
Schéma 148 : Comparaison des réactivités de **B1** et de son analogue chloré



La méthodologie a dès lors été étendue à divers dérivés 1,2-dicarbonylés et α-halo-α-nitroalcènes (Schéma 149).

¹⁸⁵ Raimondi, W.; Dauzonne, D.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, DOI: 10.1002/ejoc.201201192.

Schéma 149 : Généralisation de la méthodologie



Comme l'illustre ce schéma, des 1,2-cétoesters diversement fonctionnalisés ($R^1 = \text{OEt}$ ou OBn , $R^2 = \text{vinyl}$ ou Et) réagissent avec une série d' α -chloro- α -nitroalcènes électroniquement appauvris (**F4**) ou enrichis (**F5-F8**) fournissant les hétérocycles aromatiques désirés de manière très efficace (68 – 79%). Le 2-hydroxyfumarate de diméthyle **E7** se trouve être un substrat adéquat pour cette transformation puisqu'il donne accès au furane **F9** possédant une fonction ester en position 3 avec un rendement de 83%. Il se montre également extrêmement réactif avec le dérivé du thiophène **B4** amenant au produit **F10** bis-hétéroaromatique avec un excellent rendement. Au même titre que les cétoesters, les 1,2-cétoamides peuvent être utilisés comme bis-nucléophiles et permettent la synthèse des furanes présentant un motif amide en position 2 avec des efficacités similaires (**F11-F13**). Finalement, quelques α -chloro- α -nitroalcènes aux propriétés électroniques variées ont été engagés avec la 1,2-cyclohexanedione conduisant à la formation de 2-carbonylfuranes bicycliques avec de bons rendements (**F14-F16**). L'hétérocycle **F16** est toutefois obtenu avec un rendement légèrement plus faible en raison d'une dégradation plus importante de l'oléfine phénolique de départ probablement due à la présence de la fonction alcool libre.

b. Extension de la méthodologie aux 2-phosphorylfuranes

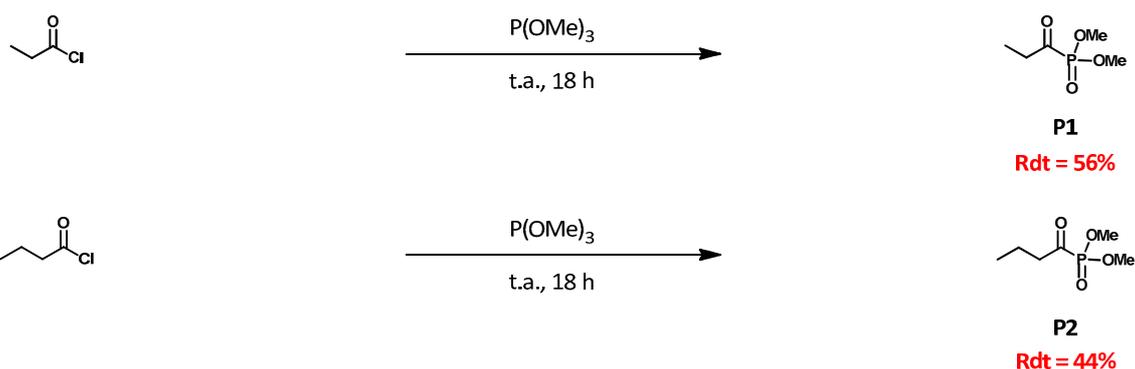
La méthodologie s'étant montrée généralisable à un éventail conséquent de dérivés 1,2-dicarbonylés, nous avons voulu l'étendre à la synthèse de 2-phosphorylfuranes accessibles *via* l'utilisation de 2-cétophosphonates en tant que bis-nucléophiles. Les produits obtenus pourraient être d'une grande importance

en termes d'activité biologique dans la mesure où ils furent récemment exploités dans la conception d'inhibiteurs potentiels de la 1,6-bisphosphatase, le motif furanique mimant l'unité ribose des nucléosides.¹⁸⁶

i. Formation de 1,2-cétophosphonates

Les 1,2-cétophosphonates peuvent facilement être synthétisés par une réaction du type Michaelis – Arbuzov consistant à faire réagir des phosphites d'alkyle avec un chlorure d'acyle. Cette transformation est applicable à de nombreux chlorures d'acide et phosphites donnant généralement les produits voulus avec de bons rendements.¹⁸⁷ Cette réactivité a été utilisée dans la synthèse des propionyl- et butyrylphosphonates de diméthyle **P1** et **P2**, obtenus avec les rendements respectifs de 56% et 44% (Schéma 150).

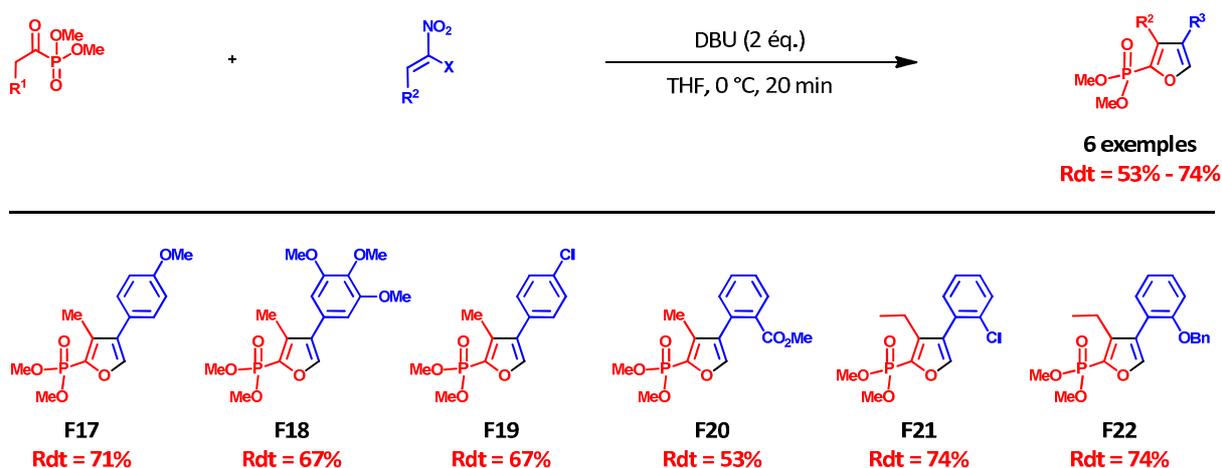
Schéma 150 : Formation de 1,2-cétophosphonates grâce à une réaction d'Arbuzov



ii. Synthèse des 2-phosphorylfuranes

Les deux 1,2-cétophosphonates **P1** et **P2** nouvellement synthétisés ont ensuite été engagés avec diverses nitrooléfinnes α -halogénées et les furanes correspondants ont été obtenus avec de bons rendements indépendamment de la nature et de la position des substituants sur le noyau aromatique des nitroalcènes (Schéma 151).

Schéma 151 : Extension de la méthodologie aux 2-phosphorylfuranes



¹⁸⁶ a) Erion, M. D.; Dang, Q.; Reddy, M. R.; Kasibhalta, S. R.; Huang, J.; Lipscomb, W. N.; van Poelje, P. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15491. b) Dang, Q.; Kasibhalta, S. R.; Reddy, K. R.; Jiang, T.; Reddy, M. R.; Potter, S. C.; Fujitaki, J. M.; van Poelje, P. D.; Huang, J.; Lipscomb, W. N.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15491.

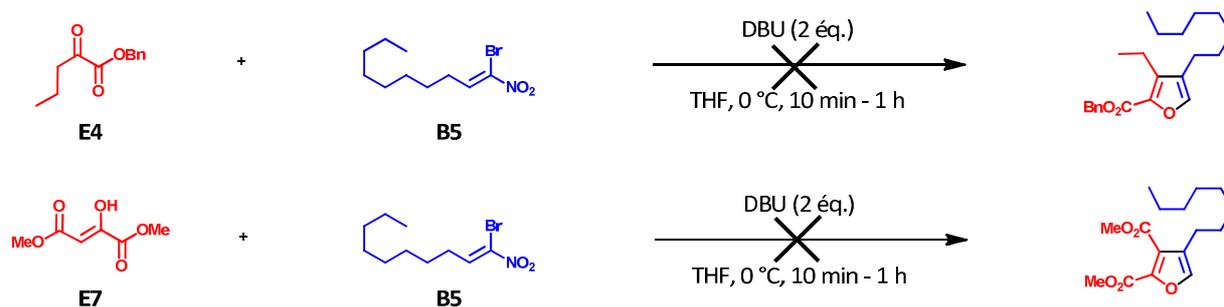
¹⁸⁷ Yamashita, M.; Kojima, M.; Yoshida, H.; Ogata, T.; Inokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 1625.

E. Limitations

a. Nitroalcènes aliphatiques

L'utilisation de nitrostyrènes halogénés en position α donne accès à divers 2-carbonyl- et 2-phosphorylfuranes portant un noyau aromatique différemment substitué en position 4. L'introduction d'une chaîne aliphatique sur cette position grâce à l'utilisation du (Z)-1-bromo-1-nitrodec-1-ène permet pas la formation des hétérocycles désirés et seule la dégradation des substrats est observée (Schéma 152). Nous ne pouvons toutefois pas exclure une éventuelle influence de la taille de la chaîne aliphatique sur la réactivité et il serait intéressant d'essayer cette réaction avec des nitrooléfines de chaîne aliphatique plus courte.

Schéma 152 : Tentatives d'accès aux furanes alkylés en position 4

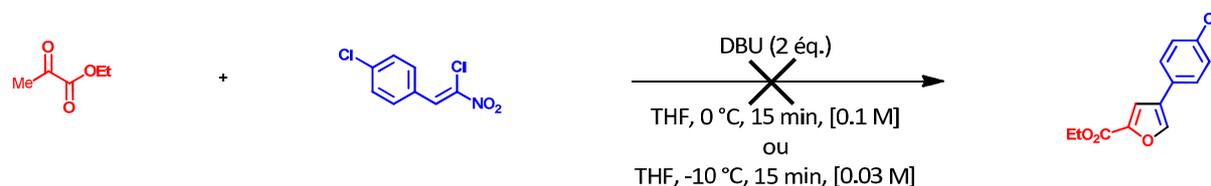


b. Variation du d\u00e9riv\u00e9 1,2-dicarbonyl\u00e9

i. Utilisation du pyruvate d'\u00e9thyle

Au cours de la g\u00e9n\u00e9ralisation de la m\u00e9thodologie, nous avons pu mettre en \u00e9vidence la possibilit\u00e9 de fonctionnaliser la position 3 des furanes diff\u00e9remment selon la nature des bis-nucl\u00e9ophiles. Nous avons alors pens\u00e9 que l'utilisation du pyruvate d'\u00e9thyle permettrait d'acc\u00e9der \u00e0 des furanes 2,4-disubstitu\u00e9s ne poss\u00e9dant qu'un simple proton en position 3. Cependant, les conditions pr\u00e9c\u00e9demment \u00e9tablies ne conduisent \u00e0 la formation du produit qu'\u00e0 l'\u00e9tat de trace et s'accompagnent d'\u00e9norm\u00e9ment de d\u00e9gradation. Suspectant une auto-condensation parasite du pyruvate en raison probablement d'une moindre demande st\u00e9rique du site nucl\u00e9ophile r\u00e9actif, nous avons diminu\u00e9 la concentration et la temp\u00e9rature de la r\u00e9action mais le r\u00e9sultat est rest\u00e9 identique \u00e0 l'exp\u00e9rience pr\u00e9c\u00e9dente (Sch\u00e9ma 153).

Sch\u00e9ma 153 : Utilisation du pyruvate d'\u00e9thyle en tant que bis-nucl\u00e9ophile

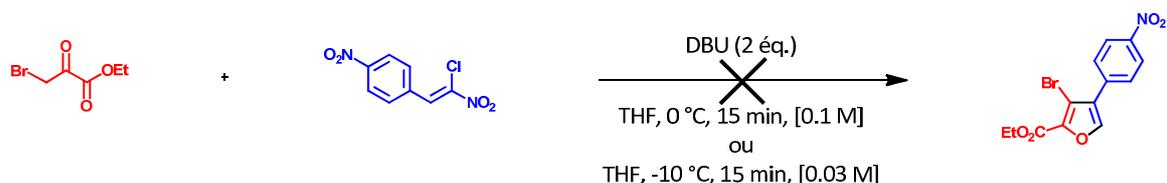


ii. Utilisation du bromopyruvate d'\u00e9thyle

Suite \u00e0 cet \u00e9chec, nous nous sommes int\u00e9ress\u00e9s au bromopyruvate d'\u00e9thyle dont l'emploi aurait permis en cas de succ\u00e8s la formation de furanes brom\u00e9s en position 3, ouvrant ainsi la porte \u00e0 un \u00e9ventuel

couplage en guise de post-fonctionnalisation. Cependant, la trop grande réactivité de ce bis-nucléophile ne résulte qu'en sa décomposition et aucune trace du 3-bromofurane n'est observée (Schéma 154).

Schéma 154 : Echec de formation de 2-carbonyl-3-bromofuranes



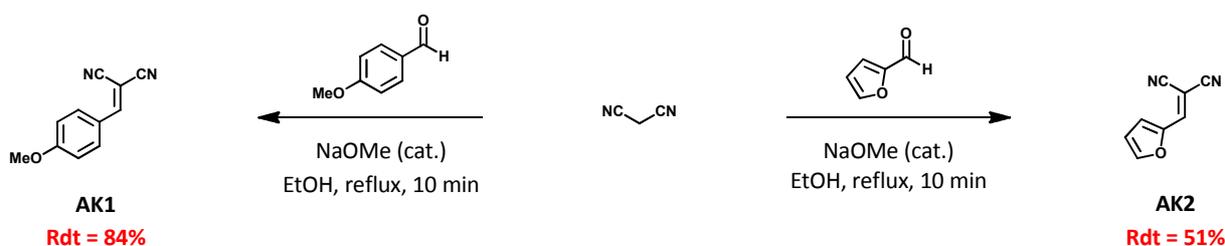
c. Alkylidènes malononitriles

Les alkylidènes malononitriles sont des composés particulièrement exploités en tant qu'accepteurs de Michael en raison du caractère électrophile de la double liaison C=C fortement activée par les deux fonctions nitriles, ainsi que dans certaines réactions domino en raison de la réactivité électrophile du groupement cyano.¹⁸⁸ Ils constituent de ce fait des analogues synthétiques des nitroalcènes et sont principalement accessibles par condensation de Knoevenagel du malononitrile sur des aldéhydes. Le mécanisme réactionnel de la transformation monotope nous amena à envisager ces substrats comme de potentiels candidats qui représenteraient une alternative à certains α-halo-α-nitroalcènes en cas d'échec.

i. Synthèse des substrats

L'utilisation d'une quantité catalytique de méthanolate de sodium au reflux du méthanol permet d'obtenir très rapidement les alkylidènes **AK1** et **AK2** de manière efficace (Schéma 155).¹⁸⁹ L'intérêt de ces deux molécules résiderait respectivement dans l'établissement d'un point de comparaison avec le bromonitrostyrène **B1** et dans l'accès au motif difurane.

Schéma 155 : Synthèse des alkylidènes malononitriles **AK1** et **AK2** par condensation de Knoevenagel



ii. Utilisation des alkylidènes malononitrile

Si les α-halo-α-nitroalcènes se sont révélés être des bis-électrophiles de choix pour la synthèse de 2-carbonyl- et 2-phosphorylfuranes, l'usage de leurs analogues synthétiques a été davantage problématique. Les conditions appliquées au 2-(4-méthoxybenzylidène)malononitrile **AK1** n'amènent en effet qu'à une dégradation des substrats quelle que soit la nature du bis-nucléophile (Schéma 156).

¹⁸⁸ Chen, W.-B.; Wu, Z.-J.; Pei, Q.-L.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3132.

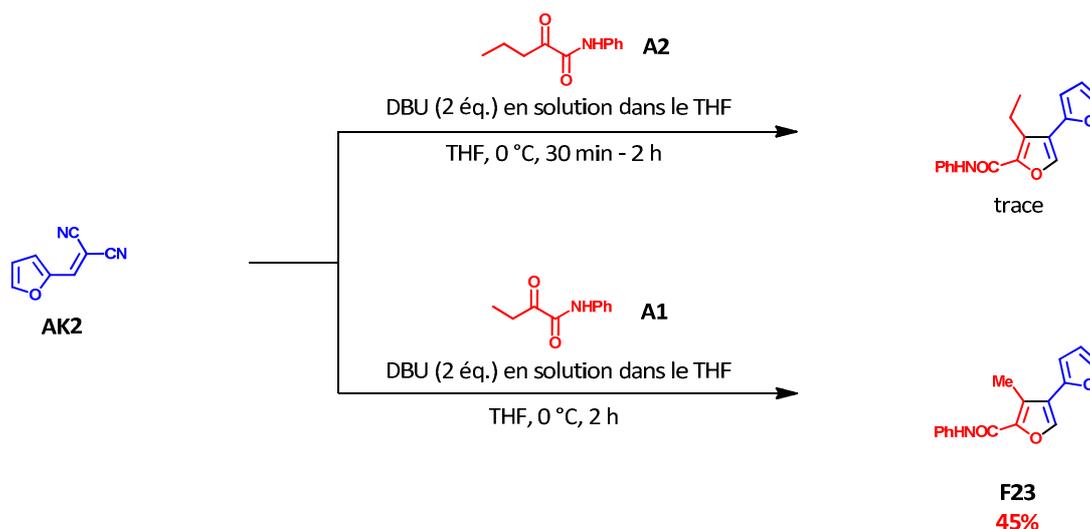
¹⁸⁹ Abdelrazek, F. M.; Metz, P.; Farrag, E. K. *Arch. Pharm.*, **2004**, *337*, 482.

Schéma 156 : Utilisation du 2-(4-méthoxybenzylidène)malononitrile AK1



La réaction du cétoamidé **A2** avec le 2-(furan-2-ylméthylène)malononitrile **AK2** ne résulte qu'en l'obtention du produit correspondant à l'état de trace. De manière intéressante, l'emploi du cétoamidé **A1** possédant un chaîne hydrocarbonée plus courte aboutit au furané désiré à hauteur de 45% (Schéma 157).

Schéma 157 : Synthèses du difurane F23



F. Atropoisomérisation

L'atropoisomérisation est une source de chiralité importante tant en chimie que pour l'industrie pharmaceutique puisqu'elle est présente dans de nombreux antibiotiques tels que la tétracycline ou la vancomycine par exemple.¹⁹⁰ Les atropoisomères constituent une classe particulière de conformères possédant les mêmes caractéristiques que des énantiomères.¹⁹¹ Ils doivent leur existence à une restriction de la rotation autour d'une simple liaison C-C et peuvent être isolés lorsque la barrière de rotation empêchant leur interconversion est suffisamment élevée. En 1983, Oki établit que la valeur de cette barrière devait être au moins égale à 93.3 kJ/mol pour que deux atropoisomères puissent être séparés, ce qui correspondrait à un demi-vie d'environ 16 minutes à 300 K.¹⁹² Néanmoins, il est communément admis que cette barrière doit être supérieure à 110 kJ/mol afin d'éviter une racémisation des produits à température ambiante. Si l'on ne considère que l'atropoisomérisation dans les composés aromatiques, une des solutions pour maximiser cette barrière de rotation consiste à substituer les positions *ortho* et *ortho'* des noyaux aromatiques de manière à augmenter la demande stérique autour de la liaison C-C impliquée.

La présence d'un noyau aromatique en position 3 de nos furanes nous a amené à nous interroger sur la possibilité de création d'atropoisomères. Le cas échéant, nous pourrions envisager de réaliser l'addition de Michaël énantio- et diastéréosélective de dérivés 1,2-dicarbonylés sur les nitrooléfinés α -halogénés afin de former les adduits chiraux correspondants. Ceux-ci seraient ensuite engagés en présence d'un base dans

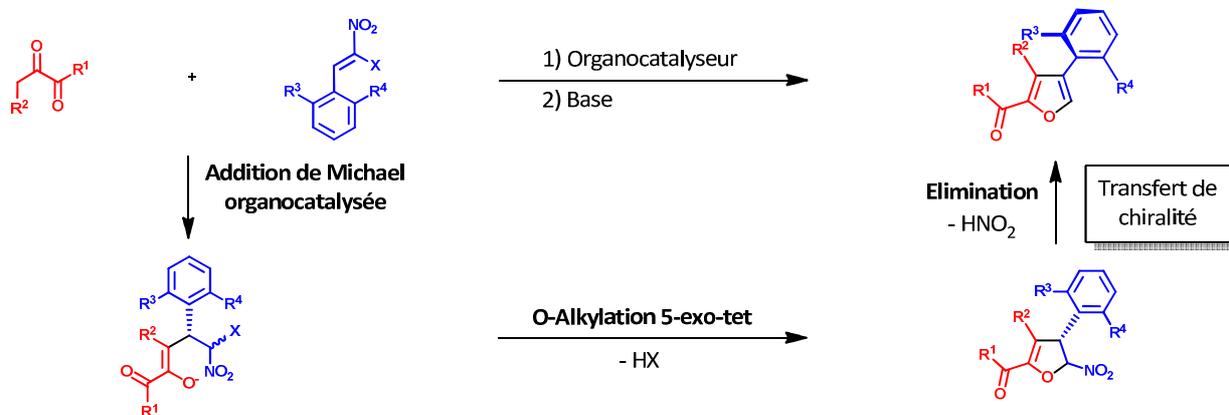
¹⁹⁰ Claydon, J.; Moran, W. J.; Edwards, P. J.; LaPlant, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6398.

¹⁹¹ Alkorta, I.; Elguero, J.; Roussel, C.; Vanthuyne, N.; Piras, P. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2012**, *105*, 1.

¹⁹² Oki, M. *Topics in Stereochemistry*, **1983**, *1*.

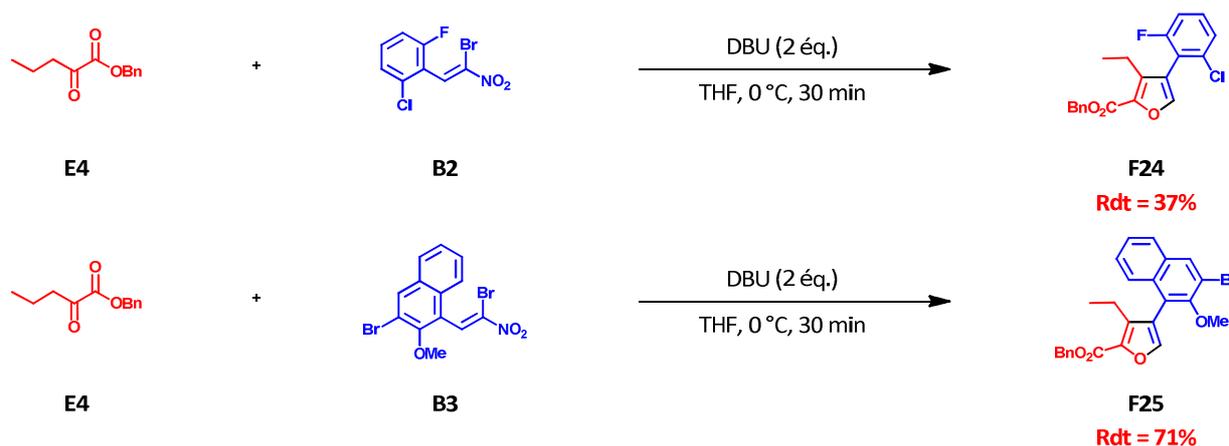
l'étape de substitution nucléophile suivie de celle d'élimination afin d'aboutir aux furanes désirés. L'intérêt d'une telle transformation réside dans le transfert potentiel de la chiralité centrale établie lors de l'addition conjuguée à la chiralité axiale créée à l'issue de la séquence, donnant ainsi accès à des furanes atropoisomères optiquement actifs (Schéma 158).

Schéma 158 : Synthèse monotope de 2-carbonylfuranes optiquement actifs



Les travaux précédemment réalisés nous ont permis de valider la première étape d'addition de Michael organocatalysée, donnant accès aux adduits avec d'excellents rendements et de hautes stéréosélectivités. D'autre part, nous avons pu mettre en évidence sur un exemple la conservation de la sélectivité lors de la synthèse du dihydrofurane intermédiaire après l'étape de substitution nucléophile intramoléculaire. En revanche, la formation d'atropoisomères à l'issue de la dernière étape demeurerait à ce stade une incertitude. Les premiers essais de ce projet ont consisté en l'identification des substrats les plus adéquats afin de maximiser la barrière de rotation et ainsi d'éviter les phénomènes d'inter-conversion. A cette fin, les α-bromo-α-nitroalcènes **B2** et **B3** substitués en position *ortho* et *ortho'* ont été engagés avec le 1,2-cétoester **E4** dans les conditions précédemment développés et ont abouti respectivement aux furanes **F24** et **F25** (Schéma 166).

Schéma 166 : Application de la méthodologie à la synthèse d'atropoisomères

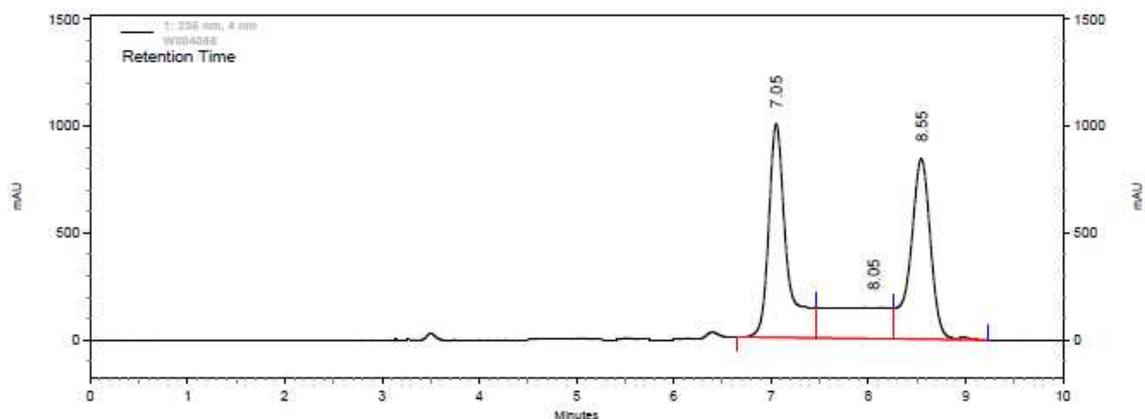


Ces deux hétérocycles ont ensuite été analysés en HPLC chirale. La présence d'un unique pic sur le chromatogramme correspondant au furane **F24** est caractéristique d'une absence d'atropoisomérisation en raison d'une barrière de rotation trop faible. De manière plus intéressante, le chromatogramme du furane **F25** révèle la présence de deux pics de polarités opposées séparés par un plateau, confirmant ainsi la coexistence de deux atropoisomères. La valeur de la barrière de rotation a été mesurée grâce à l'équation proposée par Trapp et

Schurig.¹⁹³ Celle-ci s'avère être égale à 86.6 kJ/mol ce qui n'est pas suffisant pour empêcher une inter-conversion des deux énantiomères (Schéma 167).

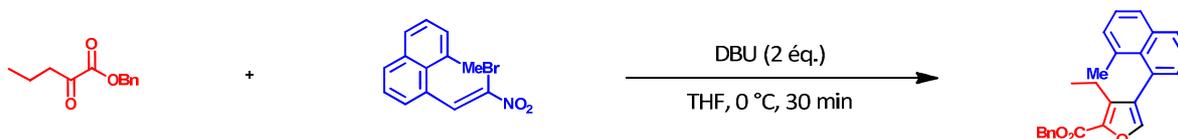
Schéma 167 : Chromatogramme de F25

Method description : Lux-Cellulose-2, Hexane/Ethanol 80/20, 1 ml/min, DAD and CD 254nm, 10°C



Ce résultat est tout de même prometteur dans la mesure où cette valeur est proche des 93.3 kJ/mol nécessaires à l'isolement des atropoisomères. Cette valeur devrait être atteignable en travaillant davantage sur la structure de la nitrooléfine. Actuellement, les travaux sont portés sur l'introduction d'un méthyle en position 9 du groupement naphthyle afin de davantage restreindre la libre rotation de la liaison C–C liant les deux noyaux aromatiques (Schéma 168).

Schéma 168 : Formation espérée de furanes atropoisomères stables



Ces travaux séminaux sur la construction de furanes atropoisomères constituent un projet de recherche en cours de développement et sera réalisé en collaboration avec le Dr. Vanthuyne, spécialisé dans la séparation de composés optiquement actifs en HPLC chirale. Son expérience dans ce domaine nous permettra d'entretenir des discussions enrichissantes qui orienteront nos travaux vers la construction de structures appropriées au blocage de cette rotation, maximisant ainsi les chances de succès de la méthodologie envisagée.

¹⁹³ Trapp, O.; Schurig, A. *J. Chromatogr., A*, **2001**, *911*, 167.

VI. Conclusion et perspectives

Les dérivés 1,2-dicarbonylés sont des substrats particulièrement attrayants qui ont été jusqu'à présent principalement employés comme électrophiles. Leur intérêt est d'autant plus grand que leur nombre élevé de sites réactifs en fait des composés de choix en vue d'une application dans des MBFT's. Cependant, au début de ces travaux de thèse, peu de réactions organo- et métallo-catalysées exploitant leur potentiel pro-nucléophile étaient rapportées.

Nous avons saisi l'opportunité de révéler ce potentiel en élaborant les premières additions de Michael organocatalysées hautement stéréosélectives de 1,2-cétoamides et de 1,2-cétoesters sur des nitrooléfinés à l'aide d'une thiourée chirale. La simplicité et la généralité de la méthodologie permet d'accéder efficacement à des adduits de Michael optiquement actifs constituant des plateformes synthétiques vers la construction de carbo- et d'hétérocycles à cinq et six chaînons polyfonctionnalisés.

Dans le cas des 1,2-cétoamides, la présence et l'acidité du proton amidique sont des paramètres importants dans la faisabilité de l'addition conjuguée. En comparaison avec les 1,2-cétoesters, la réactivité des 1,2-cétoamides est amoindrie en raison de la plus forte valeur du pKa des protons du méthylène adjacent au carbonyle. L'abaissement du pKa grâce à l'établissement d'un équilibre entre les formes amide et acide imidique déplacé en faveur de cette dernière restaurerait la réactivité de ces pro-nucléophiles particuliers. Celle-ci demeure néanmoins insuffisante pour compenser une augmentation de la demande stérique qui apparaît comme une limitation à notre méthodologie.

La richesse structurale des composés 1,2-dicarbonylés ainsi que celle des α -halo- α -nitroalcènes a été exploitée au maximum lors de la synthèse domino rapide et efficace de 2-carbonylefuranes. Si différents pro-nucléophiles tels que les pyruvates s'avèrent inadaptés pour cette transformation, la méthodologie peut être étendue à l'utilisation des 1,2-cétophosphonates afin d'accéder aux 2-phosphorylfuranes correspondants potentiellement bioactifs.

Cette stratégie est actuellement orientée vers la synthèse de furanes chiraux *via* un transfert de chiralité centrale à axiale. Si les premiers résultats obtenus permettent de vérifier la formation d'atropoisomères, nous ne pouvons à l'heure actuelle pas encore empêcher leur inter-conversion. Néanmoins, la valeur de la barrière de rotation nous laisse très optimistes et un travail sur la structure de la nitrooléfine devrait permettre d'aboutir à la formation d'atropoisomères stables.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

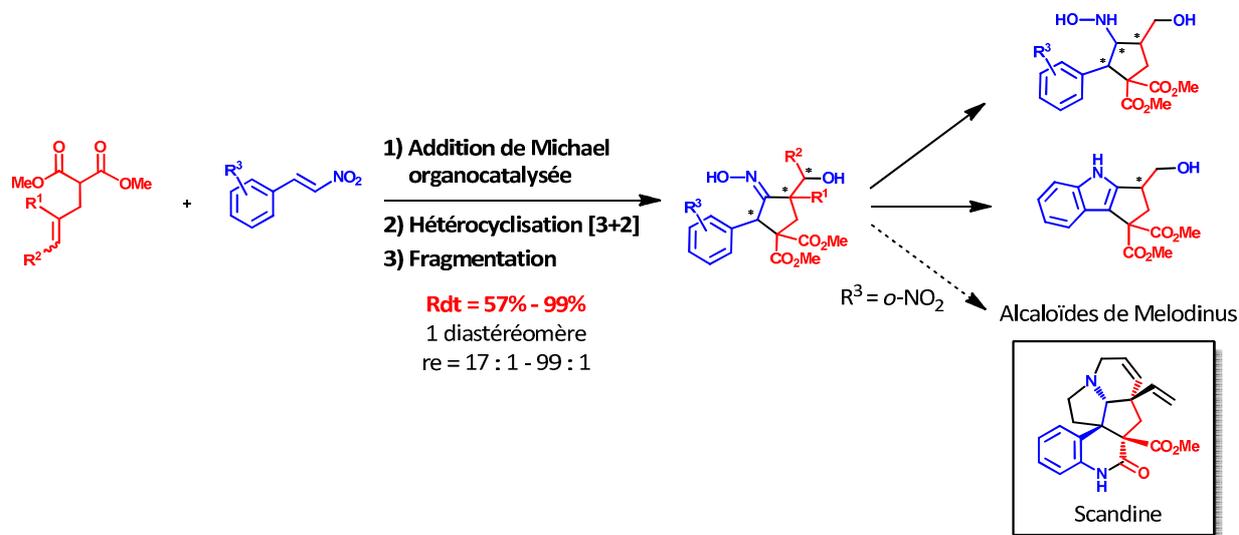
Le développement simultané des MBFT's et de l'organocatalyse est probablement l'une des plus importantes avancées de la chimie organique moderne et un pilier majeur de l'économie en synthèse. La combinaison de ces deux concepts donne accès en peu de temps, d'étapes, de matière première, de main d'œuvre et d'énergie à des molécules complexes, hautement fonctionnalisées et de manière très stéréosélective, respectant ainsi les principes fondateurs de la chimie verte.

Bien que très ancienne, l'addition de Michael demeure aujourd'hui l'une des méthodes les plus utilisées pour la création de liaisons C-C en conditions douces. Si la version asymétrique de cette addition conjuguée a été largement exploitée, la recherche de substrats originaux et d'une grande richesse fonctionnelle représente à l'heure actuelle un défi important, notamment en vue d'une application dans des MBFT's.

Dans ce contexte, les nitrooléfines et les dérivés dicarboxylés constituent des familles de composés particulièrement intéressantes. Si l'attrait des nitroalcènes réside principalement dans l'utilité synthétique subséquente du groupement nitro, la richesse des espèces dicarboxylés en sites réactifs les rend particulièrement indiqués vis-à-vis d'une exploitation dans des transformations multicomposés, domino ou consécutives.

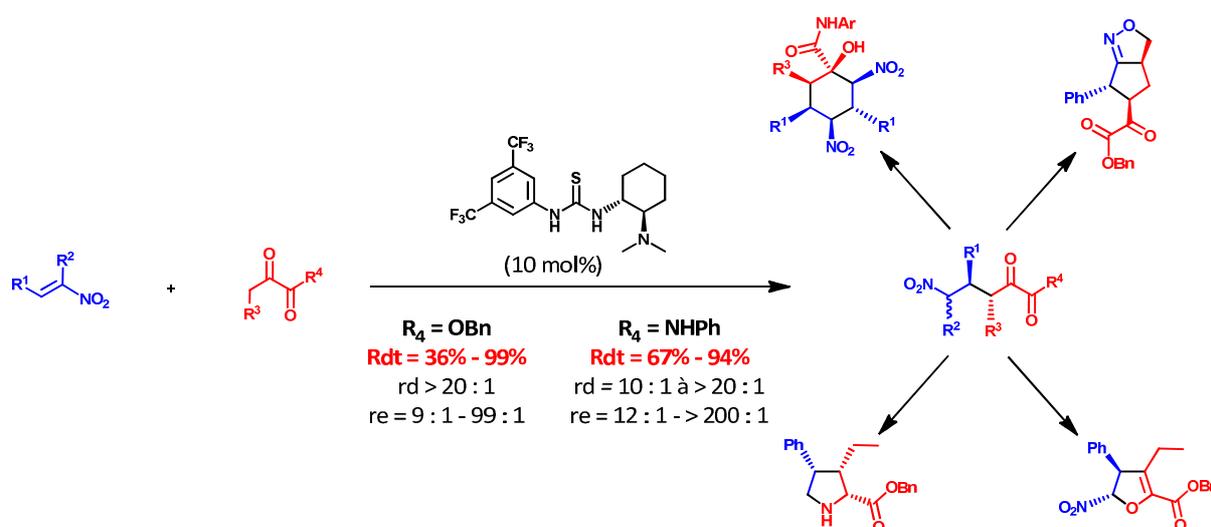
Nous nous sommes inspirés des précédents travaux décrits dans la littérature quant à l'addition de Michael organocatalysée de dérivés 1,3-dicarboxylés et des travaux préalablement effectués au laboratoire afin de développer une réaction monotope de carbocyclohydroxylation hautement stéréosélective. Cette séquence est initiée par une addition de Michael organocatalysée énantiosélective, suivie d'une cycloaddition 1,3-dipolaire de type ISOC diastéréosélective permettant un total transfert de chiralité pour finalement s'achever par une étape de fragmentation. Les cyclopentanoximes correspondants portant jusqu'à trois centres stéréogènes parfaitement contrôlés sont obtenus de manière très efficaces et avec un haut degré de complexité fonctionnelle à partir de molécules simples, achirales et acycliques. De plus, ces cyclopentanes peuvent être convertis en indoles chiraux et en hydroxylamines et seraient susceptibles de constituer une plateforme synthétique vers la synthèse de molécules naturelles telles que les alcaloïdes de Melodinus (Schéma 169).

Schéma 169 : Transformation consécutif organocatalysée Michael – Hétérocyclisation [3+2] – Fragmentation



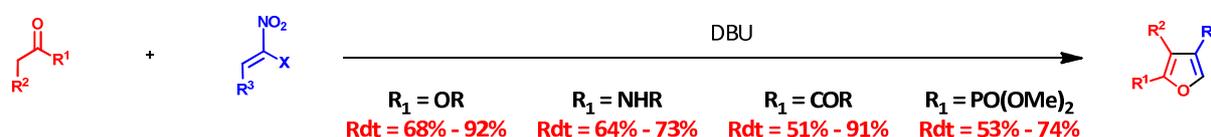
En comparaison avec leurs homologues 1,3-dicarbonylés, l'utilisation des dérivés 1,2-dicarbonylés dans des transformations asymétriques organocatalysées est globalement limitée à la réactivité électrophile de la cétone accrue par la présence en position α d'une fonction carbonyle. Leur tendance à effectuer de l'auto-condensation plutôt que de la condensation croisée résulte en un désintérêt plus ou moins important des chimistes quant à leur potentiel pro-nucléophile. Nous avons alors souhaité exploiter cette réactivité particulière des dérivés 1,2-dicarbonylés et avons développé les premières additions de Michael organocatalysées hautement stéréosélectives de 1,2-cétoamides et de 1,2-cétoesters sur des nitroalcènes. Les adduits obtenus portant jusqu'à trois centres stéréogènes constituent des briques moléculaires intéressantes dont la multitude de sites réactifs présents a été exploitée lors de la formation de carbo- et d'hétérocycles à cinq et six chaînons polyfonctionnalisés (Schéma 170).

Schéma 170 : Addition de Michael organocatalysée de dérivés 1,2-dicarbonylés sur des nitroalcènes et post-fonctionnalisations



Ces travaux nous ont amenés à nous intéresser à la synthèse monotope de 2-carbonylfuranes dont les procédures de préparation sont peu abondantes dans la littérature en comparaison avec leurs homologues acylés en position 3. La réaction de dérivés 1,2-dicarbonylés avec des α -halo- α -nitroalcènes en présence de DBU donne accès très rapidement et efficacement aux 2-carbonylfuranes désirés trisubstitués. Cette méthodologie a été étendue à la formation de 2-phosphorylfuranes récemment utilisés dans la conception d'inhibiteurs de la 1,6-bisphosphatase et donc dans l'élaboration d'agents antidiabétiques (Schéma 171).

Schéma 171 : Synthèse monotope de 2-carbonyl- et 2-phosphorylfuranes



Les travaux de recherche du laboratoire sont désormais axés vers la synthèse asymétrique de furanes *via* une séquence Michael organocatalysée – Substitution nucléophile – Elimination au cours de laquelle un transfert de la chiralité centrale vers la chiralité axiale permettrait l'obtention des hétérocycles optiquement actifs. Les premiers essais effectués nous ont permis de valider la formation d'atropoisomères. Il reste toutefois à optimiser la structure des substrats afin d'obtenir une barrière de rotation suffisamment élevée pour éviter une inter-conversion des deux énantiomères.

Partie expérimentale

All reagents were weighed and handled in air at room temperature.

¹H NMR spectra were measured on a *Brucker AC 300* (300 MHz) or *AC 400* (400 MHz) spectrometer. Data were reported as follows: chemical shifts in parts per million (ppm) referenced to the internal solvent signal (peak at 7.26 ppm in the case of CDCl₃; peak at 5.32 in the case of CH₂Cl₂, peak at 3.31 in the case of CD₃OD, peak at 3.58 in the case of THF-D₆), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qu = quintuplet, h = hexuplet, dd = double-doublet, ddd = doublet-doublet-doublet, dddd = doublet-doublet-doublet-doublet, m = multiplet, br = broad), coupling constants (*J*) in Hertz (Hz), and assignment.

¹³C NMR spectra were measured on a *Brucker AC 300* (75 MHz) or *AC400* (100 MHz) spectrometer with complete proton decoupling. Chemical shifts were reported ppm from the internal solvent signal (peak at 77 ppm in the case of CDCl₃; peak at 53.8 in the case of CH₂Cl₂, peak at 49.0 in the case of CD₃OD, peak at 67.6 in the case of THF-D₆).

High performance liquid chromatography (HPLC) was performed on VWR Hitachi (pump L-2130/Diode Array detector L-2455) instrument using Daicel Chiralpak AD-H, IA, IB, IC, Sepapak, and Chiralcel OD-H columns.

High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a *QStar Elite* (Applied Biosystems SCIEX) spectrometer equipped with atmospheric pressure ionization source (API) pneumatically assisted. Samples were ionized by positive electrospray mode as follows: electrospray tension (ISV): 5500 V ; opening tension (OR): 50 V ; nebulization gas pressure (air): 20 psi. Low resolution mass spectra were recorded on ion trap *Brucker Esquire 6000*, equipped with an electrospray source (methanolic sodium chloride solution).

Optical rotations were measured with a Perkin Elmer 241 micropolarimeter.

Thin layer chromatography (TLC) were developed on silica *Merck 60F₂₅₄*. Visualization was achieved under a UVP mineralight UVGL-58 lamp, and by developing the plates with *p*-anisaldehyde reagent, ninhydrin reagent, phosphomolybdic acid reagent or potassium permanganate reagent.

Melting points (mp) were determined with a Büchi Melting-point B-450 apparatus and were not corrected.

The products were purified by flash column chromatography on silica gel 60 (Merck 1.09386.9025, 230-400 mesh).

All commercially available compounds were purchased from Aldrich, Acros, TCI, Alfa Aesar or Strem Chemicals and used without further purification.

Catalyst (*R,R*)-TUC was purchased from Strem Chemicals. Racemic samples as references were prepared by equimolar catalytic amount of (*R,R*)-5 and (*S,S*)-TUC catalyst.

Chapitre I

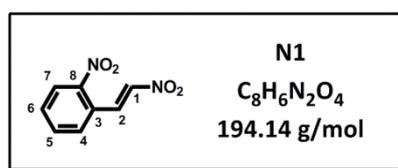
<u>SYNTHESIS OF NITROALKENES N1 – N16</u>	132
<u>SYNTHESIS OF ALLYLMALONATES M1 – M4</u>	151
<u>SYNTHESIS OF ALLYLMALONATES C1 – C3</u>	156
<u>SYNTHESIS OF MICHAEL ADDUCT 6</u>	158
<u>SYNTHESIS OF CYCLOPENTANOXIMES O1 – O17</u>	159
<u>SYNTHESIS OF HYDROXYLAMINES H1 – H5</u>	176
<u>SYNTHESIS OF ISOXAZOLINE 7</u>	181
<u>SYNTHESIS OF INDANE 9</u>	182

Synthesis of nitroalkenes N1 – N16

General procedure for the synthesis of nitroalkenes N1 – N6

In a round-bottom flask was introduced the corresponding aldehyde (1.00 eq.) which was solubilized in acetic acid (1 M). Ammonium acetate (1.20 eq.) was added followed by nitromethane (5.00 eq.) and the reaction mixture was stirred at 105 °C for 18 h. The solution was cooled down, poured into iced water and the resulting aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified either by flash column chromatography on silica gel or by recrystallization to afford the pure desired nitroalkenes.

Synthesis of 1-nitro-2-(2-nitrovinyl)benzene N1



The nitroalkene **N1** was synthesized according to the above procedure starting from 2-nitrobenzaldehyde (26.5 mmol) and was isolated after flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 20:80) as a brown solid (4.116 g, 80%).

R_f (EtOAc/PE, 82 : 80) = 0.40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 8.53 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHNO₂), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.78 – 7.66 (m, 2H, ArH), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.42 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, ArCH).

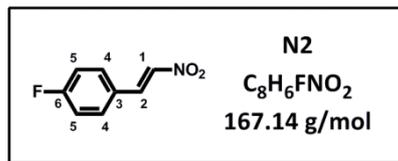
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 148.2 (s, C8), 139.8 (s, C1), 135.3 (s, C2), 134.1 (s, C5), 131.9 (s, C6), 129.5 (s, C4), 126.2 (s, C3), 125.6 (s, C7).

MS = m/z (ES⁺) 217 [(M+Na)⁺, 100%], 349 (20)

mp = 92 – 93 °C

Synthesis of 1-fluoro-4-(2-nitrovinyl)benzene **N2**



The nitroalkene **N2** was synthesized according to the above procedure starting from 4-fluorobenzaldehyde (10.0 mmol) and was isolated after flash chromatography (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 10:90) as a yellow solid (952 mg, 57%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.6

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.98 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHNO₂), 7.59 – 7.54 (m, 2H, ArH), 7.54 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, ArCH), 7.18 – 7.13 (m, 2H, ArH).

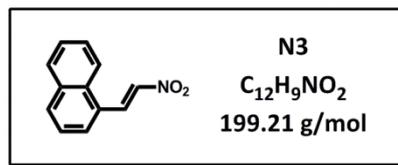
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 164.9 (d, *J*_{C-F} = 255.0 Hz, C6), 137.7 (s, C1), 136.8 (s, C2), 131.2 (d, *J*_{C-F} = 9.0 Hz, C4), 126.3 (d, *J*_{C-F} = 3.5 Hz, C3), 116.7 (d, *J*_{C-F} = 22.3 Hz, C5).

MS = m/z (ES⁺) 190 [(M+Na)⁺, 100%]

mp = 99 – 100 °C

Synthesis of 1-(2-nitrovinyl)naphthalene **N3**



The nitroalkene **N3** was synthesized according to the above procedure starting from 1-naphthaldehyde (3.2 mmol) and was obtained after flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/toluene, 2:98) as an orange solid (539 mg, 85%).

R_f (EtOAc/toluene, 2 : 98) = 0.57

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) =

δ 8.83 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHNO₂), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, ArCH), 7.65 – 7.60 (m, 1H, ArH), 7.59 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH).

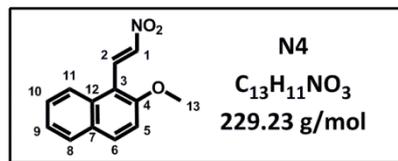
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 138.4 (s), 136.0 (s), 133.7 (s), 132.5 (s), 131.5 (s), 129.0 (s), 127.7 (s), 126.9 (s), 126.7 (s), 126.3 (s), 125.3 (s), 122.9 (s).

MS = m/z (ES⁺) 222 [(M+Na)⁺, 100%]

mp = 82 – 83 °C

Synthesis of 2-methoxy-1-(2-nitrovinyl)naphthalene **N4**



The nitroalkene **N4** was synthesized according to the above procedure starting from 2-methoxy-1-naphthaldehyde (10.0 mmol) and was isolated by recrystallization (ethanol) as an orange solid (1.961 g, 86%).

R_f (pure toluene) = 0.50

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 8.85 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHNO₂), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, ArCH), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.62 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.45 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, ArH), 4.11 (s, 3H, OCH₃).

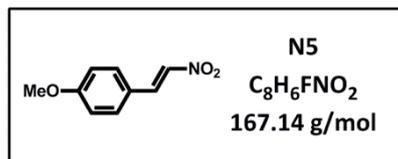
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 158.9 (s, C4), 140.3 (s, C1), 134.5 (s, C2), 133.5 (s, C12), 131.0 (s, C6), 129.1 (s, C8), 129.0 (s, C7), 128.6 (s, C10), 124.6 (s, C9), 122.3 (s, C11), 112.4 (s, C5), 111.8 (s, C3), 56.4 (s, C13).

MS = *m/z* (ES⁺) 352 [(M+Na)⁺, 100%], 384 (10)

mp = 140 – 141 °C

Synthesis of 1-methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzene **N5**



The nitroalkene **N5** was synthesized according to the above procedure starting from 4-methoxybenzaldehyde (180.0 mmol) and was isolated after flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 10:90) as an orange solid (4.162 g, 78%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.61

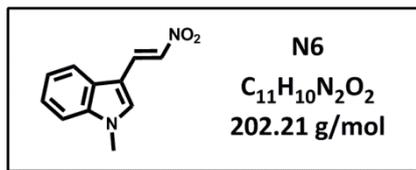
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CHNO₂), 7.55 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, ArCH), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 163.1 (s), 139.2 (s), 135.2 (s), 131.3 (s, 2C), 122.7 (s), 115.1 (s), 55.7 (s).

MS = *m/z* (ES⁺) 190 [(M+Na)⁺, 100%], 222 (30)

mp = 86 – 87 °C

Synthesis of 1-methyl-3-(2-nitrovinyl)-1H-indole N6



In a round-bottom flask was dissolved 1H-indole-3-carbaldehyde (2.002 g, 13.6 mmol, 1.00 eq.) in THF (30 mL). Sodium hydride (490 mg, 20.4 mmol, 1.50 eq.) was added and the solution was stirred at room temperature for 10 minutes. Methyl iodide (1.25 mL, 20.4 mmol, 1.50 eq.) was then added and the reaction was allowed to run for 18 hours. The resulting dark orange solution was poured into cold water and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated affording the intermediary 1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (2.200 g, > 99%) as an orange solid which was engaged in the general procedure without purification on a 6.0 mmol scale.

The desired nitroalkene **N6** was isolated after recrystallization (ethanol) as an orange solid (822 mg, 73%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.26 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $CHNO_2$), 7.80 – 7.77 (m, 1H, ArH), 7.77 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, ArCH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.44 – 7.32 (m, 3H, ArH), 3.88 (s, 3H, NCH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 138.4 (s), 136.6 (s), 133.3 (s), 132.1 (s), 125.5 (s), 123.9 (s), 122.5 (s), 120.6 (s), 110.5 (s), 108.1 (s), 33.5 (s).

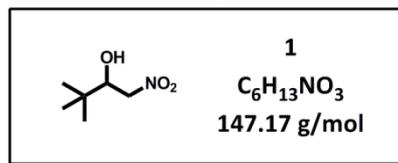
MS = m/z (ES+) 203 [(M+H) $^+$, 100%], 225 (40)

mp = 166 – 167 °C

Synthesis of 3,3-dimethyl-1-nitrobut-1-ene N7

Step 1: Synthesis of 3,3-dimethyl-1-nitrobutan-2-ol **1**

To a solution of pivalaldehyde (1.89 mL, 17.4 mmol, 1.00 eq.) and nitromethane (0.96 mL, 17.6 mmol, 1.01 eq.) in ethanol (14 mL) cooled to 0 °C was added dropwise a 10M NaOH solution (1.75 mL, 17.4 mmol, 1.00 eq.). The reaction was run for 20 minutes at 0 °C and acetic acid was added (1 mL). The solution was stirred for 5 more minutes at 0 °C and then extracted with diethyl ether (2 x 200 mL). The combined organic layers were washed with water until pH = 6, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude resulting oil was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 10:90) affording **1** as a yellow liquid (1.627 g, 64%).



R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.83

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

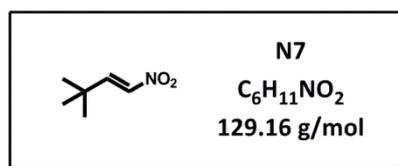
δ 4.51 (dd, *J* = 12.9, 2.2 Hz, 1H, CH₂), 4.36 (dd, *J* = 12.9, 10.1 Hz, 1H, CH₂), 4.02 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H, CH), 3.12 (br s, 1H, OH), 0.97 (s, 9H, 3 x CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 78.2 (s), 77.4 (s), 77.0 (s), 76.5 (s), 76.1 (s), 34.2 (s), 25.5 (s).

Step 2: Synthesis of (E)-3,3-dimethyl-1-nitrobut-1-ene N7

The nitro-alcohol **1** (1.627 g, 11.1 mmol, 1.00 eq.) was solubilized in dichloromethane (22 mL). The solution was cooled to 0 °C and trifluoroacetic anhydride was added (1.70 mL, 12.2 mmol, 1.10 eq.), followed by triethylamine 3.25 mL, 23.2 mmol, 2.10 eq.). White fumes appeared and the resulting orange solution was stirred at -5 °C for 30 minutes. The reaction mixture was then poured into dichloromethane (100 mL) and the organic layer was washed with a saturated aqueous ammonium chloride solution (50 mL). The water phase was extracted with dichloromethane (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The compound **N7** was isolated by flash chromatography (silica gel, eluent: diethyl ether/petroleum ether, 5:95) as a light yellow oil (953 mg, 67%)



R_f (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.67

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 7.26 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, *t*BuCH), 6.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CHNO₂), 1.15 (s, 9H, 3 x CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 151.7 (s), 136.9 (s), 32.4 (s), 28.2 (s).

MS = m/z (ES⁺) 152 [(M+Na)⁺, 100%]

Typical procedures for the preparation of nitroalkenes N8 – N11

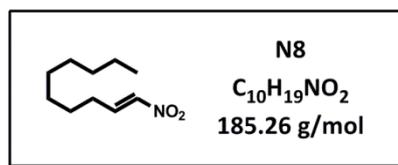
Procedure A:

To a solution of aldehyde (1.00 eq.) and nitromethane (1.00 eq.) in ethanol (0.6 M) cooled to 0 °C was added dropwise a 10M NaOH solution (1.00 eq.). A white precipitation occurred. The solution was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The solution was poured into a cold aqueous solution of HCl (50:50 v/v). A precipitate appeared which was filtered and washed with cold water several times and dried under vacuum, affording the desired nitroalkenes that did not need any further purification.

Procedure B:

To a solution of aldehyde (1.00 eq.) and nitromethane (1.00 eq.) in ethanol (0.6 M) cooled to 0 °C was added dropwise a 10M NaOH solution (1.00 eq.). A white precipitation occurred. The solution was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The solution was poured into a cold aqueous solution of HCl (50:50 v/v). The aqueous solution was extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was then purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 5:95).

Synthesis of 1-nitrodec-1-ene N8



The nitroalkene **N8** was synthesized according procedure B starting from nonanaldehyde (25.0 mmol) and was isolated as a light yellow liquid (3.251 g, 70%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.63

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

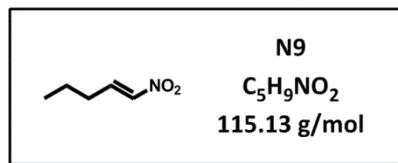
δ 7.27 (dt, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1H, CH=CHNO₂), 6.97 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHNO₂), 2.26 (td, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, CH₂CH=), 1.51 (qu, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH=), 1.38 – 1.21 (m, 10H, 5 x CH₂), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 142.7 (s), 139.5 (s), 31.7 (s), 29.1 (s), 29.0 (s, 2C), 28.4 (s), 27.7 (s), 22.5 (s), 14.0 (s).

MS = m/z (ES⁺) 208 [(M+Na)⁺, 100%]

Synthesis of 1-nitropent-1-ene N9



The nitroalkene **N9** was synthesized according procedure B starting from butanaldehyde (25 mmol) and was isolated as a light yellow liquid (1.247 g, 44%).

Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.77

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

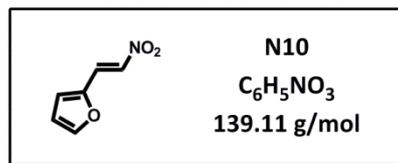
δ 7.25 (dt, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H, CH=CHNO₂), 6.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CHNO₂), 2.24 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.54 (td, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 142.4 (s), 139.6 (s), 30.2 (s), 20.9 (s), 13.4 (s).

MS = m/z (ES+) 138 [(M+Na)⁺, 100%]

Synthesis of 2-(2-nitrovinyl)furan N10



The nitroalkene **N10** was synthesized according procedure A starting from 2-furylcarboxaldehyde (25.0 mmol) and was isolated as a yellow solid (2.781 g, 80%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.46

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

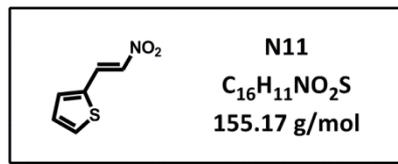
δ 7.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CHNO₂), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, ArCH), 6.89 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, ArH), 6.58 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 113.1 (s), 119.9 (s), 125.2 (s), 134.6 (s), 146.7 (s, 2C).

MS = m/z (ES+) 162 [(M+Na)⁺, 100%]

mp = 72 -73 °C

Synthesis of 2-(2-nitrovinyl)thiophene **N11**



The nitroalkene **N11** was synthesized according procedure A starting from 2-thienylcarboxaldehyde (25.0 mmol) and was isolated as a yellow solid (2.270 g, 59%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.44

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.15 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $CHNO_2$), 7.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, ArCH), 7.46 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, ArH), 7.15 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 135.3 (s), 134.5 (s), 133.7 (s), 132.0 (s), 131.5 (s), 128.8 (s).

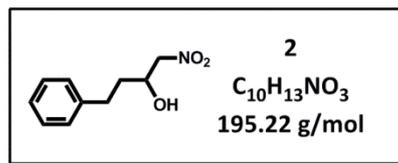
MS = m/z (ES+) 178 [(M+Na) $^+$, 100%]

mp = 80 – 81 °C

Synthesis of (E)-(4-nitrobut-3-en-1-yl)benzene **N12**

Step 1: Synthesis of 1-nitro-4-phenylbutan-2-ol **2**

To a solution of 3-phenylpropanal (1.47 mL, 10.0 mmol, 1.00 eq.) in THF (10 mL) and *ter*-butanol (10 mL) was added at 0 °C nitromethane (1.62 mL, 30.0 mmol, 3.00 eq.) followed by potassium *ter*-butoxide (112 mg, 1.0 mmol, 0.10 eq.). A slow precipitation occurred and the heterogeneous solution was stirred at first at 0 °C for 30 minutes and then at room temperature for 18 hours. Dichloromethane (30 mL) was added and the organic layer was washed with water (30 mL). Diethyl ether was added to break the emulsion and the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 5:95) gave the nitro-alcohol **2** as a white solid (1.392 g, 71%).



R_f (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.57

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.25 – 7.19 (m, 3H, ArH), 4.41 – 4.39 (m, 2H, CH₂NO₂), 4.34 – 4.28 (m, 1H, CH), 2.89 – 2.83 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 2.79 – 2.71 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 2.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, OH), 1.90 – 1.79 (m, 2H, ArCH₂CH₂).

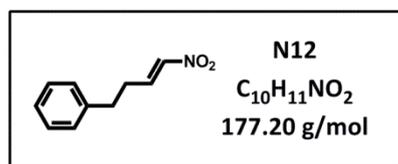
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 140.6 (s), 128.6 (s, 2C), 128.4 (s, 2C), 126.3 (s), 80.5 (s), 67.7 (s), 35.1 (s), 31.3 (s).

mp = 86 – 87 °C

Step 2: Synthesis of (E)-(4-nitrobut-3-en-1-yl)benzene N12

To a solution of nitro-alcohol **2** (390 mg, 2.0 mmol, 1.00 eq.) in dichloromethane (15 mL) cooled was added dropwise at 0 °C mesyl chloride (1.55 mL, 2.0 mmol, 1.00 eq.), followed by triethylamine (2.22 mL, 8.0 mmol, 4.00 eq.). After 20 minutes of stirring at 0 °C, water was added and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether, 10:90) afforded **N12** as a yellow liquid (319 mg, 93%) which decomposes rapidly at room temperature.



R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.67

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 7.39 – 7.15 (m, 6H, CHNO₂ + ArH), 6.96 (dt, *J* = 13.4, 1.5 Hz, 1H, CH=CHNO₂), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH₂CH₂), 2.60 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, ArCH₂CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

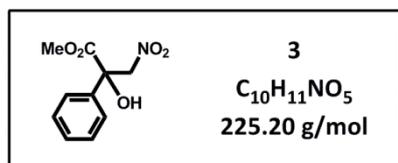
δ 141.3 (s), 139.9 (s), 139.5 (s), 128.7 (s, 2C), 128.2 (s, 2C), 126.6 (s), 33.9 (s), 30.0 (s).

MS = m/z (ES⁺) 200 [(M+Na)⁺, 100%], 232 (10)

Synthesis of methyl 3-nitro-2-phenylacrylate N13

Step 1: Synthesis of methyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate **3**

To a solution of methyl 2-oxo-2-phenylacetate (0.86 mL, 6.1 mmol, 1.00 eq.) in THF (6 mL) and *ter*-butanol (6 mL) was added at 0 °C nitromethane (1.00 mL, 18.3 mmol, 3.00 eq.) followed by potassium *ter*-butoxide (68.4 mg, 0.61 mmol, 0.10 eq.). A slow precipitation occurred and the heterogeneous solution was stirred at first at 0 °C for 30 minutes and then at room temperature for 18 hours. Dichloromethane (20 mL) was added and the organic layer was washed with water (20 mL). Diethyl ether was added to break the emulsion and the organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 5:95) gave the desired nitro-alcohol **3** as a white solid (1.305 g, 96%).



Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.37

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.61 – 7.56 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.38 (m, 2H, ArH), 5.26 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.68 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.23 (s, 1H, OH), 3.91 (s, 3H, OCH_3)

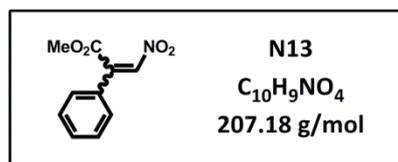
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.2 (s), 136.2 (s), 129.2 (s), 128.9 (s, 2C), 125.2 (s, 2C), 80.8 (s), 76.1 (s), 54.1 (s).

mp = 81 – 82 °C

Step 2: Synthesis of (*E*)-(4-nitrobut-3-en-1-yl)benzene **N13**

To a solution of nitro-alcohol **3** (450.4 mg, 2.0 mmol, 1.00 eq.) in DMSO (7 mL) was added acetic anhydride (0.06 mL, 6.0 mmol, 3.00 eq.) and the solution was stirred at room temperature for 18 hours. The resulting yellow solution was poured into water (25 mL) and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the nitroalkene **N13** as a yellow solid (207 mg, 50%) in a 8:1 ratio of the two isomers *E* and *Z*.



Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.48

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

(*Z*) isomer: δ 7.56 – 7.44 (m, 5H, ArH), 7.36 (s, 1H, CH), 3.99 (s, 3H, OCH_3)

(*E*) isomer: δ 7.56 – 7.44 (m, 5H, ArH), 7.33 (s, 1H, CH), 3.98 (s, 3H, OCH_3)

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

(*Z*) isomer: δ 165.2 (s), 143.0 (s), 134.6 (s), 132.1 (s), 129.5 (s, 2C), 127.4 (s, 2C), 53.4 (s).

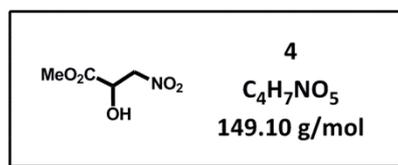
(*E*) isomer (2 peaks are invisible): δ 134.9 (s), 132.4 (s), 130.0 (s, 2C), 128.8 (s, 2C), 127.8 (s), 52.7 (s).

Synthesis of (E)-methyl 3-nitroacrylate N14

Step 1: Synthesis of methyl 2-hydroxy-3-nitropropanoate 4

A 10M NaOH solution (6.3 mL, 1.05 eq.) was added to a solution of glyoxylic acid (5.725 g, 62.2 mmol, 1.0 eq.) in water (20 mL), followed by nitromethane (13.6 mL, 250.0 mmol, 5.0 eq.). The solution was stirred at first at room temperature for 24 hours, then at 70 °C for 2 more hours. The brown reaction mixture was cooled down, acidified with a 6N H₂SO₄ solution and extracted with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give a crude dark brown residue which was engaged in the following step without purification.

The previous crude product was dissolved in methanol (30 mL) and five drops of concentrated sulfuric acid were added. After 12 hours of heating at reflux, the solution was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), brine (30 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 45:55) affording the nitro-alcohol 4 as an orange solid (3.059 g, 41%).



R_f (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.6

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.77 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, CH₂), 4.66 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, CH), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (br s, 1H, OH).

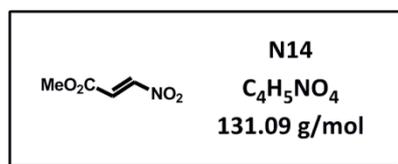
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 171.2 (s), 76.8 (s), 67.6 (s), 53.7 (s).

mp = 45 – 46 °C

Step 2: Synthesis of (*E*)-methyl 3-nitroacrylate **N14**

In a round-bottom flask was solubilized the nitro-alcohol **4** (745 mg, 5.0 mmol, 1.00 eq.) in dichloromethane (14 mL). The solution was cooled to -78 °C and a solution of mesyl chloride (0.45 mL, 6.0 mmol, 1.20 eq.) in dichloromethane (3 mL) was added dropwise, followed by a solution of diisopropylethylamine (1.30 mL, 7.5 mmol, 1.50 eq.) in dichloromethane (3 mL). The dark orange solution was stirred at -70 °C for 1 hour and then warmed to room temperature over 1 hour. The reaction mixture was poured into ice-cold water and extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated, affording a crude residue that was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 10:90). The nitroalkene **N14** was isolated as a yellow sticky solid (201 mg, 31%).



R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.67

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.68 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHNO₂), 7.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHCO), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

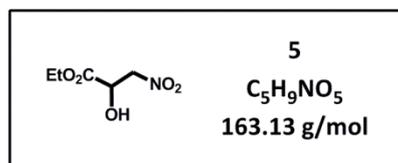
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 163.2 (s), 149.2 (s), 127.3 (s), 53.2 (s).

Synthesis of (E)-ethyl 3-nitroacrylate N15

Step 1: Synthesis of ethyl 2-hydroxy-3-nitropropanoate 5

Neutral alumina (10.0 g, 38.0 mmol, 2.00 eq.) was added to a solution of ethyl 2-oxoacetate (9.5 mL, 48.0 mmol, 1.00 eq.) in nitromethane (8 mL) and the heterogeneous solution was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then heated at 105 °C for 5 hours. After completion of the reaction (monitored by ^1H NMR analysis of the crude mixture), the solution was filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 30:70), giving the desired nitro-alcohol **5** as a light yellow solid (4.501 g, 58%).



R_f (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.57

RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃):

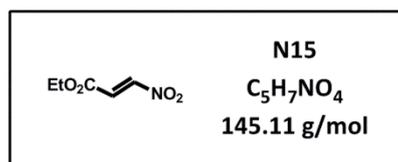
δ 4.76 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH₂), 4.63 (dd, J = 4.8, 4.2 Hz, 1H, CH), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂O), 3.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OH), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃):

δ 170.8 (s), 76.8 (s), 67.6 (s), 63.2 (s), 14.1 (s).

Step 2: Synthesis of (*E*)-ethyl 3-nitroacrylate **N15**

In a round-bottom flask was solubilized the nitro-alcohol **5** (1.00 eq.) in dichloromethane (70 mL). The solution was cooled to -78 °C and a solution of mesyl chloride (2.60 mL, 33.1 mmol, 1.20 eq.) in dichloromethane (15 mL) was added dropwise, followed by a solution of diisopropylethylamine (6.8 mL, 41.4 mmol, 1.5 eq.) in dichloromethane (15 mL). The dark orange solution was stirred at -70 °C for 1 hour and then warmed to room temperature over 1 hour. The reaction mixture was poured into ice-cold water and extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated, affording a crude residue that was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 10:90). The nitroalkene **N15** was isolated as a yellow sticky solid (1.347 g, 34%).



R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.60

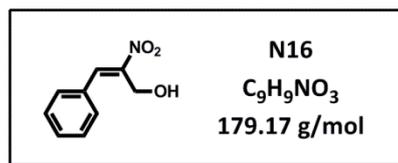
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.68 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHNO₂), 7.08 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CHCO), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂O), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 162.7 (s), 149.0 (s), 127.8 (s), 62.5 (s), 14.1 (s).

Synthesis of (E)-2-nitro-3-phenylprop-2-en-1-ol N16



To a solution of *trans*- β -nitrostyrene (2.001 g, 13.4 mmol, 1.00 eq.) in THF (21 mL) was added imidazole (0.913 g, 13.4 mmol, 1.00 eq.) followed by a 37% aqueous solution of formaldehyde (21 mL, 280.0 mmol, 21.00 eq.). The solution was stirred at room temperature for 48 hours and the extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (25 mL), brine (25 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 10:90) to give the product as a yellow liquid (335 mg, 14%).

Rf (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.67

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.20 (s, 1H, ArCH), 7.59 – 7.53 (m, 2H, ArH), 7.50 – 7.45 (m, 3H, ArH), 4.70 (d, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂OH), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

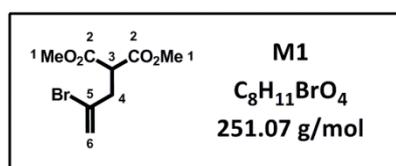
δ 149.3 (s), 137.6 (s), 131.2 (s), 130.9 (s), 130.1 (s, 2C), 129.0 (s, 2C), 56.6 (s).

MS = m/z (ES+) 180 [(M+H)⁺, 100%]

Synthesis of allylmalonates M1 – M4

Synthesis of dimethyl 2-(2-bromoallyl)malonate M1

In a round-bottom flask was introduced sodium hydride (801 mg, 20.0 mmol, 2.00 eq.) in dry DMF (40mL). The heterogeneous solution was cooled to 0 °C and dimethyl malonate (2.30 mL, 20.0 mmol, 2.00 eq.) was added dropwise over 5 minutes. The resulting solution was heated at 50 °C for 5 hours and allowed to cool to 0 °C. 2,3-dibromopropane (1.15 mL, 10.0 mmol, 1.00 eq.) was introduced dropwise over 5 minutes. The orange solution was then heated to 40 °C for 1 hour and quenched with ammonium chloride (8 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layer were washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude liquid was purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 10:90) to give **M1** as a colorless liquid (1.693 g, 68%).



Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.40

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 5.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, C=CH₂), 5.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, C=CH₂), 3.82 (t, $J = 7.5$ Hz, CH), 3.75 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂).

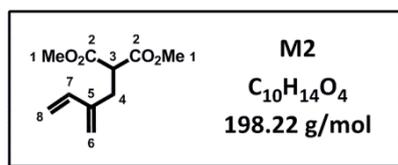
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 168.5 (s, 2C, C2), 129.1 (s, C5), 119.8 (s, C6), 52.7 (s, 2C, C1), 50.3 (s, C3), 40.4 (s, C4).

MS = m/z (ES+) 273 [(M+Na)⁺, 100%], 275 (100)

Synthesis of dimethyl 2-(2-methylenebut-3-en-1-yl)malonate M2

To a solution of **M1** 251 mg, 1.0 mmol, 1.00 eq.) in toluene (2 mL) was added at room temperature Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.). The heterogeneous solution was stirred at room temperature for 20 minutes and tributyl vinyl tin (0.35 mL, 1.2 mmol, 1.20 eq.) was added. The reaction was heated at reflux for 1 hour. The resulting dark brown solution was cooled down, diluted with ethyl acetate (10 mL) and washed with a saturated aqueous solution of potassium fluoride. The organic layer was filtered through Celite and the filtrate concentrated. The crude product was finally purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate/petroleum ether, 10:90) affording **M2** as a colorless liquid (121.7 mg, 62%).



Rf (EtOAc/PE, 10 : 29) = 0.33

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 6.34 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.26 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.12 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.07 (s, 1H, C=CH₂), 5.04 (s, 1H, C=CH₂), 3.73 (s, 6H, 2x OCH₃), 3.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 2.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂).

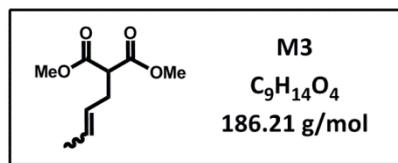
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 169.4 (s, 2C, C2), 142.2 (s, C5), 137.7 (s, C7), 117.9 (s, C6), 113.9 (s, C8), 52.5 (s, 2C, C1), 50.6 (s, C3), 30.5 (s, C2).

MS = m/z (ES+) 221 [(M+Na)⁺, 100%]

Synthesis of dimethyl (E)-2-(but-2-en-1-yl)malonate M3

In a round-bottom flask was introduced sodium hydride (300 mg, 7.5 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (5 mL). The heterogeneous solution was cooled to 0 °C and a solution of dimethyl malonate (1.29 mL, 11.3 mmol, 1.50 eq.) in THF (15 mL) was added dropwise over 20 minutes. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour and crotyl bromide (0.91 mL, 7.5 mmol, 1.00 eq.) was introduced dropwise over 5 minutes. The white solution was then allowed to run for 18 hours at room temperature and quenched with a saturated ammonium chloride solution (20 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude liquid was purified by flash chromatography (silica gel, diethyl ether/petroleum ether, 10:90) to give **M3** as a colorless liquid (1.240 g, 89%) in a 80:20 ratio of the 2 isomers *E* and *Z*.



Rf (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.43

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 5.60 – 5.47 (m, 1H, =CHCH₂), 5.41 – 4.59 (m, 1H, =CHCH₃), 3.72 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 2.56 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 2H, CH₂), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H, =CHCH₃).

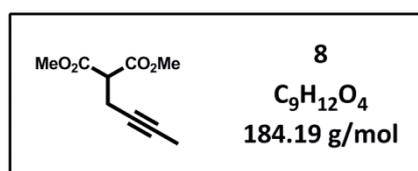
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 169.4 (s, 2C), 128.4 (s), 126.2 (s), 52.3 (s), 51.9 (s), 31.8 (s), 17.8 (s).

Synthesis of dimethyl (Z)-2-(but-2-en-1-yl)malonate M4

Step 1: Synthesis of dimethyl 2-(but-2-yn-1-yl)malonate **8**

To a solution of sodium hydride (225 mg, 5.5 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (4 mL) cooled to 0 °C was added over 20 minutes a solution of dimethyl malonate (0.94 mL, 8.3 mmol, 1.50 eq.) in THF (10 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour and 1-bromobut-2-yne (0.49 mL, 5.5 mmol, 1.00 eq.) was introduced dropwise over 5 minutes. The white solution was then allowed to run for 18 hours at room temperature and quenched with a saturated ammonium chloride solution (15 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with water (15 mL), brine (15 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude liquid was purified by flash chromatography (silica gel, diethyl ether/petroleum ether, 10:90) to give **8** as a colorless liquid (795 mg, 79%).



R_f (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.43

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 3.75 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 2.71 (dq, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 2H, CH₂), 1.74 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H, CH₃).

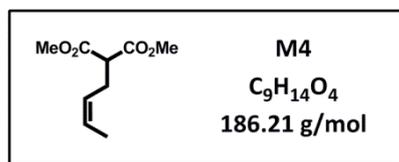
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 168.5 (s, 2C), 77.8 (s), 74.4 (s), 52.6 (s, 2C), 51.4 (s), 18.8 (s), 3.4 (s).

MS = m/z (ES+) 207 [(M+Na)⁺, 100%]

Step 2: Synthesis of (Z)-2-(but-2-en-1-yl)malonate **M4**

Alkyne **8** (203 mg, 1.0 mmol, 1.00 eq.) and quinoline (2 μ L, 0.02 mmol, 0.02 eq.) were solubilized in diethyl ether (20 mL) and the solution was passed through H³ apparatus (T °C = 25 °C, P = 1 bar, flow = 1 ml/min.). The solution was then washed with a 1N aqueous solution of acetic acid (20 mL) followed by a saturated aqueous solution of sodium carbonate (20 mL). The organic layer was washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the pure (Z)-malonate **M4** as a colorless liquid (124 mg, 62%) which rapidly isomerizes at room temperature.



Rf (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 5.64 – 5.48 (m, 1H, =CHCH₂), 5.39 – 5.22 (m, 1H, =CHCH₃), 3.73 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.67 – 1.58 (m, 3H, CH₃CH=).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

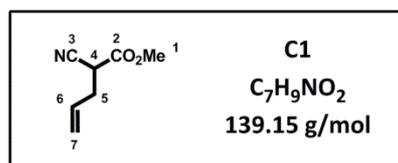
δ 169.6 (s, 2C), 127.4 (s), 125.4 (s), 52.6 (s, 2C), 51.7 (s), 26.5 (s), 12.8 (s).

Synthesis of allylmalonates C1 – C3

Typical procedure for the synthesis of allylmalonates C1 – C3

In a round-bottom flask was introduced sodium hydride (1.00 eq.) in dry THF (0.35 M). The heterogeneous solution was cooled to 0 °C and a solution of cyanoester in THF (1.50 eq., 0.75 M) was added dropwise over 20 minutes. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour and allyl bromide (1.00 eq.) was introduced dropwise over 5 minutes. The solution was then allowed to run for 18 hours at room temperature and quenched with a saturated ammonium chloride solution. The aqueous phase was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude liquid was purified by flash chromatography (silica gel, diethyl ether/petroleum ether, 10:90).

Synthesis of methyl 2-cyanopent-4-enoate C1



The cyanoacetate **C1** was synthesized according the above procedure starting from methyl 2-cyanoacetate (16.5 mmol) and was isolated as a colorless liquid (582 mg, 38%).

Rf (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.23

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

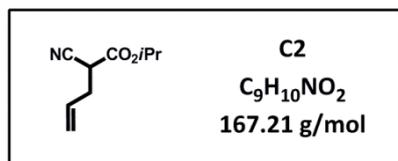
δ 5.81 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.3 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.26 (dd, *J* = 17.1, 2.5 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.24 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H, CH₂=CH), 3.82 (s, 3H, CH₃), 3.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.67 (dd, *J* = 7.3, 7.0 Hz, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 165.9 (s, C2), 131.2 (s, C6), 120.0 (s, C7), 115.9 (s, C3), 53.4 (s, C1), 37.3 (s, C4), 33.7 (s, C5).

MS = m/z (ES⁺) 162 [(M+Na)⁺, 100%], 194 (20)

Synthesis of isopropyl 2-cyanopent-4-enoate **C2**



The cyanoacetate **C2** was synthesized according to the above procedure starting from iso-propyl 2-cyanoacetate (16.5 mmol) and was isolated as a colorless liquid (898 mg, 49%).

Rf (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

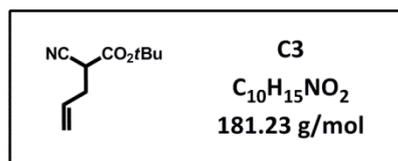
δ 5.81 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.24 (dd, *J* = 17.1, 10.1 Hz, 2H, CH₂=CH), 5.07 (septuplet, *J* = 6.3 Hz, 1H, OCH), 3.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 2.67 (dd, *J* = 7.1, 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2 x CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 165.0 (s), 131.4 (s), 119.9 (s), 116.1 (s), 70.9 (s), 37.6 (s), 33.8 (s), 21.5 (s).

MS = *m/z* (ES⁺) 190 [(M+Na)⁺, 100%], 222 (30)

Synthesis of tert-butyl 2-cyanopent-4-enoate **C3**



The cyanoacetate **C3** was synthesized according to the above procedure starting from tert-butyl 2-cyanoacetate (16.5 mmol) and was isolated as a colorless liquid (917 mg, 46%).

Rf (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 5.81 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, CH₂=CH), 5.25 (dd, *J* = 17.0, 5.2 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.22 (ddd, *J* = 10.1, 5.2 Hz, 1H, CH₂=CH), 3.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 2.64 (dd, *J* = 7.3, 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.49 (s, 9H, 3 x CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

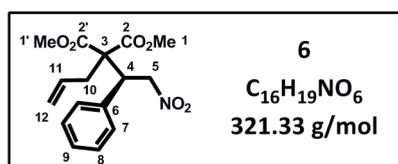
δ 164.4 (s), 131.5 (s), 119.7 (s), 116.4 (s), 84.1 (s), 38.3 (s), 33.8 (s), 27.7 (s, 3C).

MS = *m/z* (ES⁺) 204 [(M+Na)⁺, 100%], 236 (20)

Synthesis of Michael adduct 6

General procedure for the enantioselective Michael addition

To a solution of trans- β -nitrostyrene (30mg, 0.2 mmol, 1.00 eq.) and dimethyl 2-allyl malonate (1.50 eq.) in solvent (0.4 mL) was added catalyst I, II or III (0.10 eq.). The reaction was stirred at room temperature until complete conversion of the starting materials (monitored by TLC). The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate and quenched by the addition of a saturated NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The pure Michael adduct was isolated by flash column chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 20:80). When required, the syn/anti ratio was determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude mixture. The enantiomeric excess (*ee*) was determined by HPLC on a chiral phase.



The Michael adduct **6** was synthesized by using catalyst II in toluene according to the above procedure and was obtained as a colorless oil (61 mg, 95%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.47

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 7.29 – 7.24 (m, 3H, ArH), 7.10 – 7.06 (m, 2H, ArH), 5.70 (dddd, *J* = 16.9, 10.4, 8.1, 6.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.11 (m, 1H, =CH₂), 5.06 (m, 1H, =CH₂), 5.05 (dd, *J* = 13.6, 3.6 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.96 (dd, *J* = 13.6, 10.6 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.17 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H, ArCH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.54 (dd, *J* = 14.4, 6.5 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 2.54 (dd, *J* = 14.4, 8.1 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 170.3 (s, C2), 170.1 (s, C2'), 135.0 (s, C6), 132.0 (s, C11), 129.0 (s, 2C, C8), 128.9 (s, 2C, C7), 128.7 (s, C9), 120.1 (s, C12), 78.5 (s, C5), 61.0 (s, C3), 53.0 (s, C1), 52.9 (s, C1'), 46.9 (s, C10), 38.7 (s, C4).

MS = m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 322.1288, C₁₆H₂₀NO₆ requires 322.1285]

HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

$t_{\text{minor}} = 6.3$ min, $t_{\text{major}} = 6.9$ min, er = 24 : 1.

α_D^{20} (CHCl₃, 1.00) = +38.5°

The opposite enantiomer of **6** could be obtained in 94% yield and 94% *ee* by using catalyst I in THF.

Synthesis of cyclopentanoximes O1 – O17

Typical procedures for the synthesis of cyclopentanoximes O1 – O17

Procedure A:

Catalyst I (0.10 eq.) was added to a stirred solution of nitroalkene (1.00 eq.) and dimethyl 2-allylmalonate (2.00 eq.) in dry THF (1 M) at room temperature.

After 2 days of stirring, the temperature was lowered to -30 °C and TMSCl (3.0 eq.) and Et₃N (3.00 eq.) were successively added. The temperature was allowed to increase slowly to room temperature (in about 1 hour) and the mixture was stirred for another 18 hours.

The reaction was then quenched by the addition of a 1 M solution of TBAF in THF (2.00 eq.) and the reaction was stirred at room temperature for 10 min. Water (10 mL) was added and the whole mixture was extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The organic fractions were combined, washed with saturated ammonium chloride (20 mL), dried and evaporated to give the crude desired product which was purified by flash chromatography on silica gel (eluent : ethyl acetate/petroleum ether 70:30).

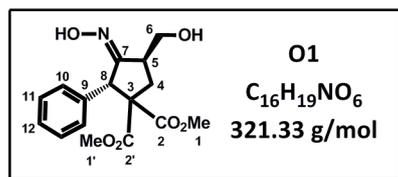
Procedure B:

Catalyst II (0.10 eq.) was added to a stirred solution of nitroalkene (1.00 eq.) and dimethyl 2-allylmalonate (2.00 eq.) in dry toluene (1 M) at room temperature.

After 2 days of stirring, the temperature was lowered to -30 °C and TMSCl (3.00 eq.) and Et₃N (3.00 eq.) were successively added. The temperature was allowed to increase to room temperature over 1 hour and the mixture was stirred for another 18 hours.

The reaction was then quenched by the addition of a 1 M solution of TBAF in THF (2.00 eq.) and the reaction was stirred at room temperature for 10 min. Water (10 mL) was added and the whole mixture was extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The organic fractions were combined, washed with saturated ammonium chloride (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give the crude desired product which was purified by flash chromatography (silica gel, eluent : ethyl acetate/petroleum ether 70:30).

(2*S*,4*S*,*E*)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-phenylcyclopentane-1,1-dicarboxylate **O1**



The oxime **O1** was synthesized starting from *trans*- β -nitrostyrene (0.5 mmol) according to procedure B and obtained as white solid (118 mg, 74%).

Rf (EtOAc/PE/MeOH, 70 : 30 : 2) = 0.44

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD):

δ 7.28 – 7.13 (m, 5H, ArH), 5.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, ArCH), 3.87 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.47 – 3.37 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 3.15 (s, 3H, OCH_3), 2.89 (dd, $J = 13.8, 8.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.12 (dd, $J = 13.8, 7.6$ Hz, 1H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD):

δ 173.8 (s, C2), 171.5 (s, C2'), 164.4 (s, C7), 139.4 (s, C9), 130.1 (s, 2C, C11), 129.5 (s, 2C, C10), 128.4 (s, C12), 65.7 (s, C3), 64.6 (s, C6), 53.9 (s, C8), 53.3 (s, C1), 53.0 (s, C1'), 46.7 (s, C5), 36.3 (s, C4).

MS: m/z (ES+) 344 [(M+Na) $^+$, 90 %], 360 (100)

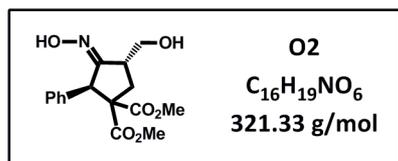
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/*i*PrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 7.8$ min, $t_{major} = 19.1$ min, er = 66 : 1.

α_D^{25} ($CHCl_3$, 1.00) = -1.2°

mp = 115 – 116 °C

(2R,4R,E)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-phenylcyclopentane-1,1-dicarboxylate O2



The oxime **O2** was synthesized starting from *trans*- β -nitrostyrene (1.0 mmol) according to procedure A and obtained as white solid (296 mg, 91%).

Rf (EtOAc/EP/MeOH, 70 : 30 : 2) = 0.42

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD):

δ 7.30 – 7.115 (m, 5H, ArH), 5.06 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, ArCH), 3.88 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H, \underline{CH}_2OH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.55 (dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz, 1H, \underline{CH}_2OH), 3.47 – 3.38 (m, 1H, \underline{CHCH}_2OH), 3.16 (s, 3H, OCH_3), 2.89 (dd, $J = 13.8, 8.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.10 (dd, $J = 13.8, 7.6$ Hz, 1H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD):

δ 173.6 (s), 171.4 (s), 164.4 (s), 139.3 (s), 130.3 (s, 2C), 129.2 (s, 2C), 128.4 (s), 65.6 (s), 64.6 (s), 53.9 (s), 53.2 (s), 52.9 (s), 46.8 (s), 36.3 (s).

MS: m/z (ES+) 344 [(M+Na) $^+$, 90 %], 360 (100)

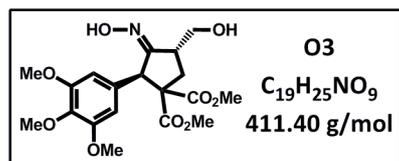
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{\text{minor}} = 19.1$ min, $t_{\text{major}} = 7.8$ min, er = 24 : 1.

α_D^{25} ($CHCl_3$, 1.05) = +0.5 $^\circ$

mp = 115 – 116 $^\circ C$

(2R,4R,E)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O3**



The oxime **O3** was synthesized starting from 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-nitroethene (0.5 mmol), 20 mol% of catalyst **I** and 4.0 eq. of dimethyl 2-allylmalonate. The desired oxime **O3** was obtained as white solid (121 mg, 57%).

Rf (pure EtOAc) = 0.65

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.31 (br s, 1H, NOH), 6.36 (s, 2H, ArH), 5.00 (s, 1H, ArCH), 3.83 – 3.64 (m, 16H, OCH_3 + 3 x $ArOCH_3$ + CH_2OH), 3.53 – 3.43 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 3.18 (s, 3H, OCH_3), 2.77 (dd, J = 13.6, 8.5 Hz, 1H, CH_2), 1.92 (dd, J = 13.6, 9.9 Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.0 (s), 169.9 (s), 164.8 (s), 153.0 (s, 2C), 137.2 (s), 132.6 (s), 105.6 (s, 2C), 64.1 (s), 62.8 (s), 60.9 (s), 56.3 (s, 2C), 53.3 (s), 52.5 (s), 51.9 (s), 45.2 (s), 34.6 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 412.1601, $C_{19}H_{26}NO_9$ requires 412.1602]

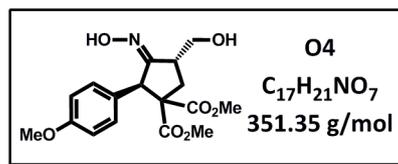
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 220 nm):

t_{minor} = 8.5 min, t_{major} = 10.1 min, er = 32 : 1.

α_D^{23} ($CHCl_3$, 1.00) = +2.1°

mp = 112 – 113 °C

(2R,4R,E)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O4**



The oxime **O4** was synthesized starting from 1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethene **N5** (1.0 mmol) according to procedure A and obtained as white foam (258 mg, 73%).

Rf (pure EtOAc) = 0.66

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.62 (br s, 1H, NOH), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 5.00 (s, 1H, ArCH), 3.83 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, $ArOCH_3$), 3.52 (dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.42 – 3.38 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 3.20 (s, 3H, OCH_3), 2.86 (dd, $J = 13.8, 8.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.11 (dd, $J = 13.8, 7.1$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.1 (s), 169.9 (s), 165.0 (s), 158.7 (s), 129.5 (s, 2C), 129.0 (s), 113.7 (s, 2C), 64.0 (s), 62.8 (s), 55.3 (s), 53.2 (s), 52.3 (s), 51.0 (s), 45.0 (s), 34.3 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): $[M+H]^+$ 352.1380, $C_{17}H_{22}NO_7$ requires 352.1391]

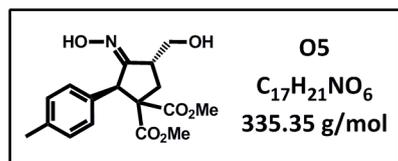
HPLC (Chiralpak OD-H, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 10.1$ min, $t_{major} = 14.1$ min, er = 99 : 1.

α_D^{31} ($CHCl_3$, 1.00) = -5.6°

mp = 54 – 56 °C

(2R,4R,E)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-(4-methylphenyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O5**



The oxime **O5** was synthesized starting from 1-(4-methylphenyl)-2-nitroethene (1.0 mmol) according to procedure A and obtained as white foam (315 mg, 98%).

Rf (pure EtOAc) = 0.59

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.06 (s, 4H, ArH), 5.11 (s, 1H, ArCH), 3.84 (dd, 1H, $J = 11.2, 3.8$ Hz, CH_2OH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (dd, $J = 11.2, 6.6$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.55 – 3.45 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 2.79 (dd, $J = 13.5, 8.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.29 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.93 (ddd, $J = 13.5, 9.3, 1.2$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 171.9 (s), 169.6 (s), 165.2 (s), 136.8 (s), 133.9 (s), 128.9 (s, 2C), 128.1 (s, 2C), 63.9 (s), 62.8 (s), 53.1 (s), 52.1 (s), 51.2 (s), 44.9 (s), 34.1 (s), 21.1 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 336.1450, $C_{17}H_{21}NO_6$ requires 336.1442]

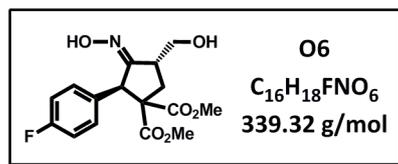
HPLC (Lux-Amylose-2, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 16.9$ min, $t_{major} = 26.4$ min, er = 17 : 1.

α_D^{23} ($CHCl_3, 1.00$) = -0.9°

mp = 138 – 139 °C

(2R,4R,E)-Dimethyl 2-(4-fluorophenyl)-3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate O6



The oxime **O6** was synthesized starting from 1-(4-fluorophenyl)-2-nitroethene **N2** (0.5 mmol) according to procedure A and obtained as white solid (135 mg, 80%).

Rf (pure EtOAc) = 0.70

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.14 (br s, 1H, NOH), 7.17 – 7.09 (m, 2H, ArH), 6.97 – 6.88 (m, 2H, ArH), 5.07 (s, 1H, ArCH), 3.85 (dd, $J = 11.0$, 5.0 Hz, 1H, \underline{CH}_2OH), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.55 (dd, $J = 11.0$, 7.6 Hz, 1H, \underline{CH}_2OH), 3.46 – 3.36 (m, 1H, $\underline{CH}CH_2OH$), 3.15 (3H, s, OCH_3), 2.75 (dd, $J = 13.3$, 8.6 Hz, 1H, CH_2), 1.93 (dd, $J = 13.3$, 9.8 Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 171.9 (s), 169.9 (s), 165.1 (s), 162.1 (d, $J_{C-F} = 240.0$ Hz), 132.8 (d, $J_{C-F} = 2.4$ Hz), 130.1 (d, $J_{C-F} = 7.9$ Hz, 2C), 115.3 (d, $J_{C-F} = 21.2$ Hz, 2C), 64.1 (s), 62.8 (s), 53.4 (s), 52.4 (s), 51.1 (s), 45.4 (s), 34.5 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 340.1194, $C_{16}H_{19}NO_6F$ requires 340.1191]

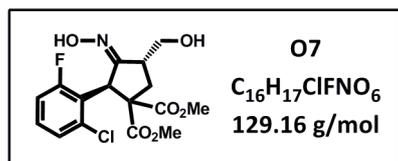
HPLC (Chiralpak AS-H, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{\text{minor}} = 12.8$ min, $t_{\text{major}} = 10.9$ min, er = 28 : 1.

α_D^{23} ($CHCl_3$, 1.00) = -3.7°

mp = 117 – 118 °C

(2*S*,4*R*,*E*)-Dimethyl 2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl) cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O7**



The oxime **O7** was synthesized starting from 1-(2-chloro-6-fluorophenyl)-2-nitroethene (1.0 mmol) according to procedure A and obtained as white solid (315 mg, 98%).

Rf (pure EtOAc) = 0.60

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD):

δ 7.22 – 7.18 (m, 2H, ArH), 6.97 – 6.90 (1H, m, ArH), 5.74 (s, 1H, ArCH), 3.77 (3H, s, OCH_3), 3.73 – 3.67 (m, 1H, CH_2OH), 3.45 (dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.26-3.19 (m, 5H, $OCH_3 + CHCH_2OH + CH_2$), 2.38 – 2.28 (m, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD):

δ 173.5 (s), 170.5 (s), 163.8 (s), 162.8 (d, $J_{C-F} = 247$ Hz), 137.7 (d, $J_{C-F} = 7$ Hz), 130.2 (d, $J_{C-F} = 10$ Hz), 126.5 (d, $J_{C-F} = 3$ Hz), 126.1 (d, $J_{C-F} = 18$ Hz), 115.1 (d, $J_{C-F} = 24$ Hz), 65.1 (s), 64.9 (s), 53.8 (s), 52.6 (s), 46.6 (s), 46.1 (2 x s), 36.4 (2 x s). Carbons at 46.1 and 36.4 ppm appear as two peaks possibly due to the fact that this compound may exist as a mixture of two atropoisomers.

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 374.0799, $C_{16}H_{17}NO_6Cl$ requires 374.0801]

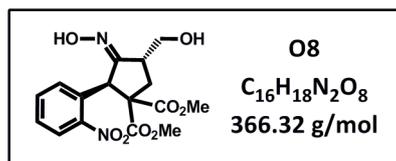
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 7.1$ min, $t_{major} = 9.3$ min, er = 24 : 1.

α_D^{23} (MeOH, 1.00) = +86.5°

mp = 134 – 135 °C

(2R,4R,E)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-(2-nitrophenyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O8**



The oxime **O8** was synthesized starting from 1-(2-nitrophenyl)-2-nitroethene **N1** (0.5 mmol) according to procedure A and obtained as white solid (183 mg, 82%).

Rf (pure EtOAc) = 0.60

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN):

δ 8.86 (br s, 1H, NOH), 7.80 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.42 (dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.14 (br s, 1H, ArH), 5.75 (br s, 1H, ArCH), 3.76 – 3.67 (m, 4H, $OCH_3 + CH_2OH$), 3.61 – 3.50 (m, 1H, CH_2OH), 3.42 – 3.28 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 2.95 (m, 1H, CH_2), 2.87 (dd, $J = 13.8, 8.8$ Hz, 1H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN):

δ 172.1 (s), 170.1 (s), 163.8 (s), 150.9 (s), 133.4 (s), 132.9 (s), 130.2 (s), 129.2 (s), 125.5 (s), 64.9 (s), 63.6 (s), 53.8 (s), 53.0 (s), 46.5 (s), 45.8 (s), 35.5 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 367.1139, $C_{16}H_{18}N_2O_8$ requires 367.1136]

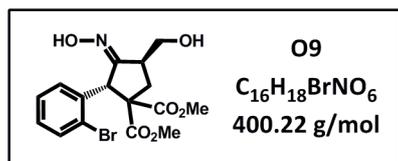
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{\text{minor}} = 10.2$ min, $t_{\text{major}} = 11.4$ min, er = 99 : 1.

α_D^{23} (MeOH, 1.00) = -117.2°

mp = 114 – 115 °C

(2*S*,4*S*,*E*)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-(2-bromophenyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O9**



The oxime **O9** was synthesized starting from 1-(2-bromophenyl)-2-nitroethene (1.0 mmol) according to procedure B and obtained as white solid (350 mg, 80%).

Rf (pure EtOAc) = 0.64

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN):

δ 8.60 (s, 1H, NOH), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 5.57 (s, 1H, ArCH), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.69 – 3.60 (m, 1H, CH_2OH), 3.52 – 3.43 (m, 1H, CH_2OH), 3.30 – 3.21 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 3.01 (dd, $J = 14.2, 9.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.26 (dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN):

δ 173.0 (s), 170.3 (s), 165.8 (s), 139.2 (s), 134.2 (s), 130.3 (s), 130.2 (s), 128.9 (s), 126.8 (s), 64.9 (s), 64.5 (s), 54.2 (s), 53.0 (s), 51.6 (s), 45.7 (s), 35.7 (s).

MS: m/z (ES+) 422 [(M+Na) $^+$, 100 %], 424 (100)

HPLC (Lux-Amylose-2, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

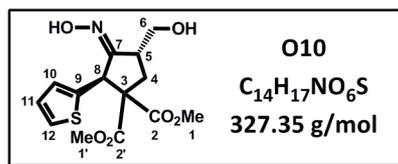
$t_{minor} = 19.5$ min, $t_{major} = 17.4$ min, er = 28 : 1.

mp = 176 – 178 °C

By using procedure A, the opposite enantiomer of **O9** could be obtained in 89% yield and 47% *ee*.

α_D^{23} (MeOH, 1.00) = +40.7°

(2R,4R,Z)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-(thiophen-2-yl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate O10



The oxime **O10** was synthesized starting from 2-(2-nitrovinyl)thiophene **N11** (0.5 mmol) according to procedure A and obtained as white solid (126 mg, 77%).

Rf (pure EtOAc) = 0.77

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD):

δ 7.24 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 6.91 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H, ArH), 6.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, ArH), 5.31 (s, 1H, ArCH), 3.80 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.30 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 2.94 (dd, $J = 14.2, 9.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.27 (dd, $J = 14.2, 5.0$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD):

δ 173.0 (s, C2), 170.3 (s, C2'), 165.8 (s, C7), 139.2 (s, C11), 130.3 (s, C12), 130.2 (s, C10), 128.9 (s, C9), 64.9 (s, C3), 64.5 (s, C6), 54.2 (s, C8), 53.0 (s, C1), 51.6 (s, C1'), 45.7 (s, C5), 35.7 (s, C4).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+Na]^+$ 350.0688, $C_{14}H_{17}NO_6SNa$ requires 350.0669]

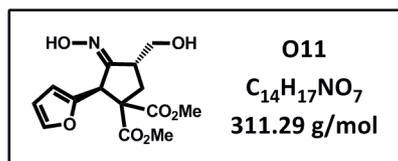
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 8.3$ min, $t_{major} = 14.4$ min, er = 66 : 1.

α_D^{23} (MeOH, 1.00) = -0.5°

mp = 125 – 126 °C

(2R,4R,Z)-Dimethyl 2-(furan-2-yl)-3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate O11



The oxime **O11** was synthesized starting from 2-(2-nitrovinyl)furan **N10** (1.0 mmol) according to procedure A and obtained as white solid (295 mg, 95%).

Rf (pure EtOAc) = 0.67

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.92 (br s, 1H, NOH), 7.24 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H, ArH), 6.24 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, ArH), 6.11 (d, $J = 3.1, 1H$, ArH), 5.22 (s, 1H, ArCH), 3.83 (dd, 1H, $J = 11.3, 4.3$ Hz, CH_2OH), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (dddd, 1H, $J = 10.2, 6.3, 5.3, 4.3$, $CHCH_2OH$), 2.98 (dd, $J = 13.9, 10.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.11 (dd, $J = 13.9, 6.3$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.0 (s), 169.2 (s), 162.1 (s), 149.4 (s), 142.2 (s), 110.6 (s), 108.1 (s), 62.8 (s), 62.7 (s), 53.6 (s), 53.0 (s), 45.4 (s), 43.5 (s), 34.0 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 312.1076, $C_{14}H_{18}NO_7$ requires 312.1078]

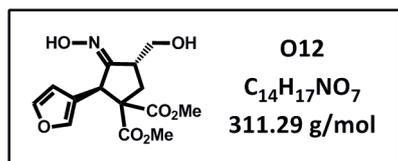
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 7.4$ min, $t_{major} = 11.5$ min, er = 39 : 1.

α_D^{25} ($CHCl_3, 1.00$) = -1.5°

mp = 126 – 127 °C

(2R,4R,E)-Dimethyl 2-(furan-3-yl)-3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O12**



The oxime **O12** was synthesized starting from 3-(2-nitrovinyl)furan (0.5 mmol) according to procedure A and obtained as white solid (139 mg, 89%).

Rf (pure EtOAc) = 0.75

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD):

δ 7.36 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (m, 1H, ArH), 6.22 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H, ArH), 4.94 (s, 1H, ArCH), 3.77 (dd, $J = 11.0, 5.2$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.25 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 2.83 (dd, $J = 14.2, 9.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.22 (dd, $J = 14.2, 5.6$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD):

δ 173.4 (s), 171.1 (s), 163.5 (s), 143.8 (s), 142.1 (s), 121.7 (s), 112.0 (s), 64.5 (s), 53.6 (s), 52.9 (s), 49.2 (s), 44.8 (s), 43.6 (s), 34.8 (s). One quaternary carbon is missing which is supposed to be at the exact chemical shift of the CH_2 at 64.5 ppm.

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 312.1080, $C_{14}H_{18}NO_7$ requires 312.1078]

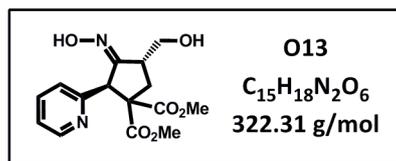
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 8.1$ min, $t_{major} = 11.9$ min, er = 49 : 1.

α_D^{23} (MeOH, 1.00) = -3.6°

mp = 106 – 107 °C

(2*S*,4*R*,*E*)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-(pyridin-2-yl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O13**



The oxime **O13** was synthesized starting from 2-(2-nitrovinyl)pyridine (0.5 mmol) according to procedure A and obtained as white solid (116 mg, 72%).

Rf (pure EtOAc) = 0.33

RMN 1H (300 MHz, CD_3CN):

δ 8.37 (ddd, $J = 5.0, 1.8, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.72 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (m, 1H, ArH), 7.22 (ddd, $J = 7.7, 5.0, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 5.18 (s, 1H, ArCH), 3.85 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.43 – 3.37 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 3.21 (s, 3H, OCH_3), 3.04 (dd, $J = 13.5, 8.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.16 (dd, $J = 13.5, 7.3$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN):

δ 172.9 (s), 170.5 (s), 163.3 (s), 159.2 (s), 149.3 (s), 137.7 (s), 125.9 (s), 123.0 (s), 64.2 (s), 63.8 (s), 54.5 (s), 53.3 (s), 52.5 (s), 45.7 (s), 35.9 (s).

MS: m/z (ES+) 345 [(M+Na) $^+$, 100 %], 323 (30), 361 (30)

HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

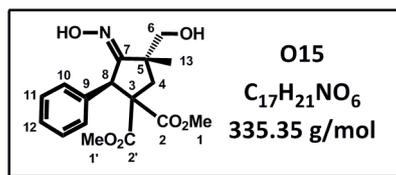
$t_{minor} = 8.2$ min, $t_{major} = 13.7$ min, er = 39 : 1.

α_D^{23} (MeOH, 1.00) = +9.1 $^\circ$

mp = 149 – 150 $^\circ C$

By using procedure A, the opposite enantiomer **O14** could be obtained in 71% yield and 89% *ee*.

(2*S*,4*R*,*E*)-Dimethyl 3-(hydroxyimino)-4-(hydroxymethyl)-2-(pyridin-2-yl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate **O15**



The oxime **O15** was synthesized starting from *trans*- β -nitrostyrene (0.5 mmol) and 2-methyl malonate according to procedure A and was obtained as white foam (203 mg, 60%).

R_f (pure EtOAc) = 0.68

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 8.17 (s, 1H, NOH), 7.31 – 7.19 (m, 5H, ArH), 5.31 (s, 1H, ArCH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.41 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 2.95 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂), 2.56 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂), 1.43 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 173.0 (s, C2), 168.9 (s, C2'), 168.3 (s, C7), 137.1 (s, C9), 129.1 (s, 2C, C11), 128.4 (s, 2C, C10), 127.5 (s, C12), 70.0 (s, C6), 63.9 (s, C3), 53.8 (s, C8), 52.9 (s, C1), 52.5 (s, C1'), 47.1 (s, C5), 42.4 (s, C4), 24.2 (s, C13).

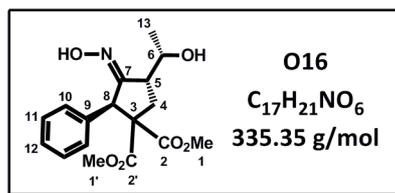
MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 336.1440, C₁₇H₂₂NO₆ requires 336.1442]

HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 50/50, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 220 nm):

t_{minor} = 4.6 min, t_{major} = 14.7 min, er = 24 : 1.

α_{D}^{20} (CHCl₃, 1.00) = +27.8°

(2*R*,4*R*,*E*)-Dimethyl 4-((*S*)-1-hydroxyethyl)-3-(hydroxyimino)-2-phenylcyclopentane-1,1-dicarboxylate **O16**



The oxime **O16** was synthesized starting from *trans*- β -nitrostyrene (0.25 mmol) and 2-allyl malonate **M3** as a 80:20 mixture of *E/Z* isomers according to procedure A. The corresponding oxime was obtained as a 80:20 mixture of two diastereomers (70 mg, 84%). A recrystallization afforded the major (*R,R,S*) diastereomer as a white solid.

R_f (pure EtOAc) = 0.90

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.55 (br s, 1H, NOH), 7.26 – 7.16 (m, 5H, ArH), 5.11 (s, 1H, ArCH), 4.61 (s, 1H, OH), 3.84 (dq, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H, CHOH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (ddd, J = 11.3, 8.7, 8.6 Hz, 1H, CHCHOH), 3.05 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (dd, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H, CH₂), 1.67 (dd, J = 13.2, 11.3 Hz, 1H, CH₂), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 171.4 (s, C2), 169.8 (s, C2'), 166.5 (s, C7), 136.9 (s, C9), 128.2 (4C, s, C10 + C11), 127.2 (s, C12), 70.2 (s, C6), 63.8 (s, C3), 53.0 (s, C8), 52.1 (s, C1), 51.4 (s, C1'), 50.9 (s, C5), 35.3 (s, C4), 20.8 (s, C13).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 336.1445, C₁₇H₂₂NO₆ requires 336.1442]

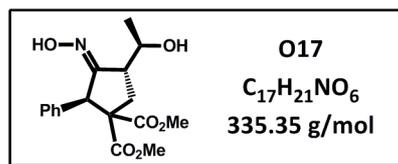
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 220 nm):

t_{minor} = 8.2 min, t_{major} = 16.9 min, er = 21 : 1.

α_D^{23} (CHCl₃, 0.50) = -0.4°

mp = 142 – 143 °C

(2R,4R,E)-Dimethyl 4-((R)-1-hydroxyethyl)-3-(hydroxyimino)-2-phenylcyclopentane-1,1-dicarboxylate **O17**



The oxime **O17** was synthesized starting from *trans*- β -nitrostyrene (0.25 mmol) and 2-allyl malonate **M4** according to procedure A. The corresponding oxime was obtained as a white solid (62 mg, 74%).

Rf (pure EtOAc) = 0.89

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.22 (br s, 1H, NOH), 7.19 – 7.08 (m, 5H, ArH), 5.05 (s, 1H, ArCH), 4.28 (qd, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 1H, CH_{OH}), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (ddd, $J = 9.8, 8.8, 2.0$ Hz, 1H, CH_{CHOH}), 3.03 (s, 3H, OCH_3), 2.96 (br s, 1H, OH), 2.69 (dd, $J = 13.6, 8.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.13 (dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz, 1H, CH_2), 1.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.1 (s), 170.1 (s), 164.3 (s), 137.3 (s), 128.4 (s, 2C), 128.3 (s, 2C), 127.3 (s), 65.0 (s), 63.7 (s), 53.4 (s), 52.3 (s), 52.0 (s), 50.1 (s), 31.3 (s), 20.6 (s).

MS: m/z (ES+) 336 [(M+H) $^+$], 100 %]

HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 9.4$ min, $t_{major} = 22.5$ min, er = 32 : 1.

α_D^{23} ($CHCl_3$, 1.00) = +32.7°

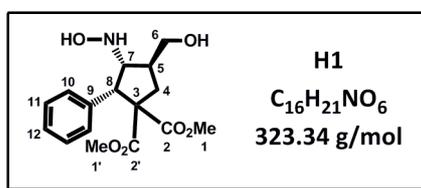
mp = 45 – 46 °C

Synthesis of hydroxylamines H1 – H5

Typical procedure for the reduction of cyclopentanoximes O1, O4, O5, O8 and O11

The starting oxime (1.00 eq.) was dissolved in glacial acetic acid (0.1 M). NaBH₃CN (4.00 eq.) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 8 hours. Dichloromethane (20 mL) was then added followed by a slow addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 × 5 mL) and the organic phases were combined, washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The volatiles were evaporated and the crude oil was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether 50:50) to give the desired hydroxylamine.

(2*S*,3*S*,4*S*)-Dimethyl 3-(hydroxyamino)-4-(hydroxymethyl)-2-phenylcyclopentane-1,1-dicarboxylate H1



The hydroxylamine **H1** was synthesized starting from **O1** (0.26 mmol) according to the above procedure and obtained as a white solid (61 mg, 75%).

R_f (EtOAc/PE/MeOH, 70 : 30 : 2) = 0.33

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 7.31 – 7.13 (m, 5H, ArH), 4.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArCH), 3.83 (dd, *J* = 10.5, 7.3 Hz, 1H, CHNH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (dd, 1H, *J* = 10.5, 4.0 Hz, CH₂OH), 3.53 (dd, *J* = 10.5, 7.7 Hz, 1H, CH₂OH), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 3.15 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 1H, CH₂), 2.3 (dddd, *J* = 10.5, 7.7, 7.3, 7.2, 4.0 Hz, 1H, CHCH₂OH), 1.92 (dd, *J* = 15.0, 7.2 Hz, 1H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

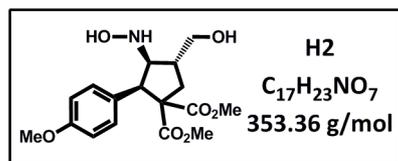
δ 172.8 (s, C2), 169.9 (s, C2'), 135.8 (s, C9), 129.9 (s, 2C, C11), 128.6 (s, 2C, C10), 127.7 (s, C12), 70.0 (s, C6), 65.1 (s, C7), 63.2 (s, C3), 54.5 (s, C8), 53.3 (s, C1), 52.4 (s, C1'), 43.6 (s, C5), 33.7 (s, C4).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 324.1441, C₁₆H₂₂NO₆ requires 324.1442]

α_D²⁰ (CHCl₃, 1.00) = -13.2°

mp = 58 – 60 °C

(2R,3R,4R)-Dimethyl 3-(hydroxyamino)-4-(hydroxymethyl)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate H2



The hydroxylamine **H2** was synthesized starting from **O4** (0.30 mmol) according to the above procedure and obtained as a colorless gum (102 mg, 95%).

Rf (EtOAc/PE, 80: 20) = 0.57

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 4.80 (br s, 2H, $NHOH$), 4.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArCH), 3.76 – 3.61 (m, 8H, $CHNH + CH_2OH + OCH_3 + ArOCH_3$), 3.47 (dd, $J = 11.0, 7.9$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.22 (s, 3H, OCH_3), 3.08 (dd, $J = 15.3, 11.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.25 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 1.85 (dd, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 1H, CH_2).

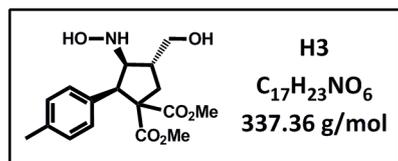
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.8 (s), 169.9 (s), 159.0 (s), 131.0 (s, 2C), 127.4 (s), 114.0 (s, 2C), 69.9 (s), 65.1 (s), 63.2 (s), 55.3 (s), 53.7 (s), 53.3 (s), 52.5 (s), 43.5 (s), 33.5 (s).

MS: m/z (ES+) 354 [(M+H) $^+$, 20 %], 376 (100)

α_D^{23} ($CHCl_3$, 1.00) = +24.0°

(2R,3R,4R)-Dimethyl 3-(hydroxyamino)-4-(hydroxymethyl)-2-(4-methylphenyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate H3



The hydroxylamine **H3** was synthesized starting from **O5** (0.25 mmol) according to the above procedure and obtained as a colorless gum (64 mg, 79%).

Rf (EtOAc/PE, 80: 20) = 0.23

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

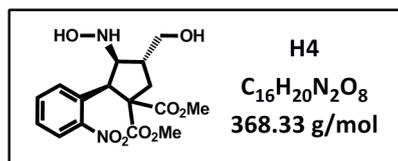
δ 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 4.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArCH), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (dd, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 1H, $CHNH$), 3.70 (dd, $J = 11.0, 7.3$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.52 (dd, $J = 11.0, 7.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 3.13 (dd, $J = 15.0, 11.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.28 (m, 4H, $CH_3Ar + CHCH_2OH$), 1.92 (dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.65 (s), 169.70 (s), 137.10 (s), 132.21 (s), 129.51 (s, 2C), 129.11 (s, 2C), 69.66 (s), 64.88 (s), 63.03 (s), 53.87 (s), 53.06 (s), 52.22 (s), 43.38 (s), 33.38 (s), 20.94 (s).

MS: m/z (ES+) 334 [(M+H) $^+$, 30 %], 356 (100)

(2R,3R,4R)-Dimethyl 3-(hydroxyamino)-4-(hydroxymethyl)-2-(2-nitrophenyl) cyclopentane-1,1-dicarboxylate H4



The hydroxylamine **H4** was synthesized starting from **O8** (0.20 mmol) according to the above procedure and obtained as a light orange gum (22 mg, 30%).

Rf (pure EtOAc) = 0.47

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

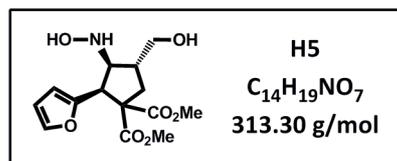
δ 7.68 (m, 1H, ArH), 7.51 (m, 1H, ArH), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 4.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArCH), 3.90 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, CHNH), 3.77 – 3.66 (m, 4H, $CH_2OH + OCH_3$), 3.54 (dd, $J = 10.6, 8.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 3.14 (dd, $J = 15.3, 10.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.54 – 2.43 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 1.93 (dd, $J = 15.3, 7.5$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 171.7 (s), 169.5 (s), 152.03 (s), 131.7 (s), 130.2 (s), 129.8 (s), 128.2 (s), 124.3 (s), 69.6 (s), 65.4 (s), 63.6 (s), 53.3 (s), 52.4 (s), 47.2 (s), 44.6 (s), 34.5 (s).

MS: m/z (ES+) 369 [(M+H) $^+$, 10 %], 391 (100)

(2R,3S,4R)-Dimethyl 2-(furan-2-yl)-3-(hydroxyamino)-4-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,1-dicarboxylate H5



The hydroxylamine **H5** was synthesized starting from **O11** (0.8 mmol) according to the above procedure and obtained as a colorless gum (196 mg, 82%).

Rf (pure EtOAc) = 0.34

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 6.28 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 6.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, ArH), 4.83 (br s, 2H, NHOH), 4.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, ArCH), 3.78 – 3.65 (m, 5H, $CHNH + CH_2OH + OCH_3$), 3.49 – 3.35 (m, 4H, $CH_2OH + OCH_3$), 3.06 (dd, $J = 14.5, 10.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.37 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 1.83 (dd, $J = 14.5, 6.9$ Hz, 1H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.3 (s), 169.6 (s), 150.5 (s), 142.8 (s), 110.6 (s), 110.1 (s), 69.3 (s), 64.9 (s), 62.4 (s), 53.4 (s), 52.9 (s), 47.7 (s), 43.4 (s), 33.4 (s).

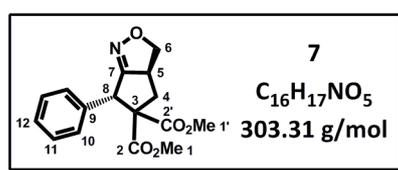
MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 314.1234, $C_{14}H_{20}NO_7$ requires 314.1234]

α_D^{31} ($CHCl_3, 1.00$) = -20.6°

Synthesis of isoxazoline 7

Procedure for the synthesis of oxazoline 7

The starting Michael adduct **6** (97 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in dry THF (1 mL) and allowed to stir under argon atmosphere. The temperature was lowered to -30 °C and trimethylsilyl chloride (76 μ L, 0.6 mmol, 2.00 eq.) was added followed by triethylamine (84 μ L, 0.6 mmol, 2.00 eq.). The mixture was stirred for 18 hours while the temperature increased slowly to room temperature. The reaction temperature was again lowered to 0 °C and a 1N aqueous solution of HCl (1 mL) was added. The reaction was stirred at 0 °C for 5 min. Water (10 mL) was then added and the whole reaction mixture was extracted with diethyl ether (3 \times 10 mL). The organic fractions were combined, washed with saturated ammonium chloride (20 mL), dried and evaporated to give the crude desired product which was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether 20:80). The desired product **7** was isolated as a colorless oil (63 mg, 70 %).



R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.28

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 7.31 – 7.16 (m, 5H, ArH), 5.01 (s, 1H, ArCH), 4.68 (dd, J = 9.6, 7.5 Hz, 1H, **H-6**), 4.64 – 4.52 (m, 1H, **H-5**), 3.91 (dd, J = 11.6, 7.5 Hz, 1H, **H-6**), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.04 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (dd, J = 12.7, 7.9 Hz, 1H, **H-4**), 1.81 (dd, J = 12.7, 10.7 Hz, 1H, **H-4**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 171.3 (s, C2), 171.1 (s, C2'), 170.1 (s, C7), 137.1 (s, C9), 129.0 (s, 2C, C11), 128.7 (s, 2C, C10), 128.1 (s, C12), 75.5 (s, C6), 71.8 (s, C3), 55.8 (s, C8), 53.6 (s, C1), 52.6 (s, C1'), 46.3 (s, C5), 38.9 (s, C4).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 304.1182, C₁₆H₁₈NO₅ requires 304.1179]

α_D^{20} (CHCl₃, 1.00) = -28.4°

Synthesis of indane 9

Procedures for the synthesis of (R)-dimethyl 3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydrocyclopenta[b]indole-1,1(4H)-dicarboxylate 9

Procedure A:

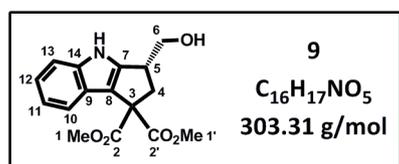
The oxime **O8** (48 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in ethanol (10 mL) and the solution was passed through H³ apparatus (T °C = 70 °C, P = 50 bar, flow = 1 ml/min.). As the reaction was incomplete after one run, a second one was carried out. The solution was then concentrated to give **9** as a clean white solid (39 mg, > 99%).

Procedure B:

The oxime **O8** (48 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in ethanol (10 mL) and Pd/C (141 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq.) was added. The heterogeneous solution was stirred under H₂ atmosphere (1 atm) at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate concentrated to give **9** as a white solid (39 mg, > 99%).

Procedure C:

The oxime **O8** (73 mg, 0.2 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in diluted acetic acid (1 mL, 85% in water). The solution was heated at 75 °C until complete dissolution of the reactant and inactivated zinc powder was added slowly. The reaction was run at 75 °C for 45 minutes, cooled down and filtered through Celite. The solution was basified with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) and the resulting aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford **9** as an orange oil (61 mg, > 99%).



R_f (EtOAc/PE, 80 : 20) = 0.67

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD):

δ 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, ArH), 3.79 – 3.68 (m, 8H, 2 x OCH₃ + CH₂OH), 3.53 – 3.45 (m, 1H, CHCH₂OH), 3.22 (dd, *J* = 13.8, 8.2 Hz, 1H, CH₂), 2.78 (dd, *J* = 13.8, 5.1 Hz, 1H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD):

δ 174.2 (s, C2), 173.9 (s, C2'), 147.7 (s, C7), 143.2 (s, C14), 125.2 (s, C9), 122.4 (s, C12), 120.9 (s, C11), 120.6 (s, C10), 116.6 (s, C8), 113.2 (s, C13), 66.3 (s, C6), 61.6 (s, C3), 58.7 (s, C1), 53.4 (s, C1'), 42.7 (s, C4), 42.5 (s, C5).

MS: m/z (ES⁺) 304 [(M+H)⁺, 40 %], 326 (100)

Chapitre II

<u>SYNTHESIS OF 1,2-KETOAMIDES A1 – A14</u>	<u>185</u>
<u>SYNTHESIS OF MICHAEL ADDUCTS AA1 – AA17</u>	<u>195</u>
<u>SYNTHESIS OF CYCLOHEXANES CY1 – CY5</u>	<u>213</u>
<u>SYNTHESIS OF 1,2-KETOESTERS E1 – E8</u>	<u>218</u>
<u>SYNTHESIS OF ISOTETRONIC ACID DERIVATIVE 11</u>	<u>225</u>
<u>SYNTHESIS OF MICHAEL ADDUCTS AE1 – AE19</u>	<u>226</u>
<u>SYNTHESIS OF ISOXAZOLINE 12</u>	<u>245</u>
<u>SYNTHESIS OF PYRROLIDINE 13</u>	<u>246</u>
<u>SYNTHESIS OF HEMIAMINAL 14 AND IMINE 15</u>	<u>247</u>

<u>SYNTHESIS OF DIHYDROFURAN 16</u>	249
<u>SYNTHESIS OF α-BROMO-α-NITROALKENES B1 – B5</u>	250
<u>SYNTHESIS OF ALKYLIDENE MALONONITRILES AK1 AND AK2</u>	253
<u>SYNTHESIS OF 1,2-KETOPHOSPHONATES P1 AND P2</u>	255
<u>SYNTHESIS OF FURANS F1 – F25</u>	257

Synthesis of 1,2-ketoamides A1 – A14

Procedures for the synthesis of 1,2-ketoamides

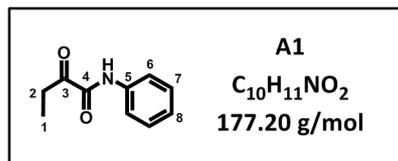
Procedure A:

To a solution of the corresponding 1,2-ketoacid (1.00 eq.) in dichloromethane (0.1 M) was added the amine (2.00 eq.). The temperature was decreased to 0 °C and a solution of DCC in dichloromethane (1.00 eq., 0.5 M) was added dropwise. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and allowed to stir for 18 hours. The heterogeneous solution was then filtered through Celite and the organic layer was washed with a 1N HCl solution, water and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give a crude product which was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether 70:30)

Procedure B:

In a dried round-bottom flask was solubilized the 1,2-ketoacid (1.20 eq.) in dry dichloromethane (0.4 M). The solution was cooled to 0 °C and a solution of oxalyl chloride in dichloromethane (1.20 eq., 1.0 M) was added dropwise, followed by two drops of DMF. After 3 hours of stirring at room temperature, the yellow solution was cooled to 0 °C and a solution of triethylamine (1.50 eq.) and the amine (1.00 eq.) in dichloromethane (0.8 M related to the amine) was added. White fumes appear immediately and a precipitation occurs during the process. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours and was then washed with a 1N HCl solution, water and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 10:90).

2-Oxo-N-phenylbutanamide **A1**



The amide **A1** was synthesized starting from 2-oxobutyric acid (10.0 mmol) and aniline (20.0 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (479 mg, 27%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.53

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.75 (br s, 1H, NH), 7.40 – 7.30 (m, 3H, ArH), 7.18 – 7.13 (m, 2H, ArH), 2.88 (q, $J = 7.3$ Hz, CH_2CO), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

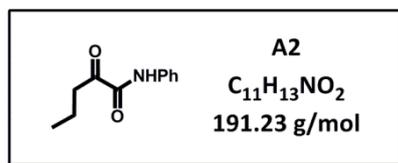
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 200.3 (s, C3), 161.9 (s, C4), 139.4 (s, C5), 129.3 (s, 2C, C7), 128.2 (s, C8), 126.6 (s, 2C, C6), 35.3 (s, C2), 6.7 (s, C1).

MS: m/z (ES+) 200 [(M+Na) $^+$, 100%], 232 (20)

By using procedure B, **A1** could be obtained in 65% yield.

2-Oxo-N-phenylpentanamide A2



The amide **A2** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (10.0 mmol) and aniline (20.0 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (612 mg, 32%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.56

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

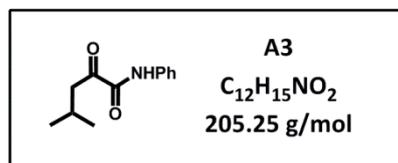
δ 8.78 (br s, 1H, NH), 7.46 – 7.31 (m, 3H, ArH), 7.20 – 7.15 (m, 2H, ArH), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.69 (h, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 200.2 (s), 159.7 (s), 139.1 (s), 128.3 (s, 2C), 127.5 (s), 124.1 (s, 2C), 38.0 (s), 16.9 (s), 13.6 (s).

MS: m/z (ES+) 204 [(M+Na) $^+$, 100%], 236 (40)

4-Methyl-2-oxo-N-phenylpentanamide A3



The amide **A3** was synthesized starting from 4-methyl-2-oxovaleric acid (10.0 mmol) and aniline (20 mmol) according to procedure A and was obtained as a light brown solid (1.621 g, 79%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.59

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

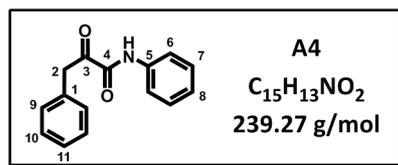
δ 8.77 (br s, 1H, NH), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 2.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.23 (m, 1H, CH), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, 2 x CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 199.1 (s), 157.7 (s), 136.4 (s), 129.2 (s, 2C), 125.2 (s), 119.7 (2C, s), 44.8 (s), 24.5 (s), 22.5 (s, 2C).

MS: m/z (ES+) 228 [(M+Na) $^+$, 100%], 260 (30)

2-Oxo-N,3-diphenylpropanamide **A4**



The amide **A4** was synthesized starting from phenylpyruvic acid (4.9 mmol) and aniline (9.8 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (747 mg, 64%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.56

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

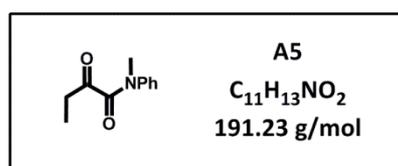
δ 8.73 (br s, 1H, NH), 7.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.41 – 7.27 (m, 6H, ArH), 7.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 4.32 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 196.6 (s, C3), 157.7 (s, C4), 136.6 (s, C5), 132.8 (s, C1), 130.2 (s, 2C, C9), 129.6 (s, 2C, C10), 129.1 (s, 2C, C7), 127.7 (s, C8), 125.7 (s, C11), 120.1 (s, 2C, C6), 43.1 (s, C2).

MS: m/z (ES+) 240 [(M+H) $^+$, 30 %], 262 (100)

N-Methyl-2-oxo-N-phenylbutanamide **A5**



The amide **A5** was synthesized starting from 2-oxobutyric acid (4.9 mmol) and *N*-methylaniline (9.8 mmol) according to procedure A and was obtained as a yellow liquid (824 mg, 89%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.45

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

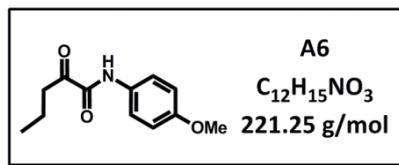
δ 7.41 – 7.28 (m, 3H, ArH), 7.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, ArH), 3.34 (s, 3H, NCH_3), 2.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 201.2 (s), 167.6 (s), 141.5 (s), 129.6 (s, 2C), 128.1 (s), 126.4 (s, 2C), 36.3 (s), 33.4 (s), 6.7 (s).

MS: m/z (ES+) 214 [(M+Na) $^+$, 100 %]

***N*-(4-Methoxyphenyl)-2-oxopentanamide A6**



The amide **A6** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (1.0 mmol) and 4-methoxyaniline (2.0 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (113 mg, 51%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.56

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.68 (br s, 1H, NH), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 2.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CO), 1.69 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

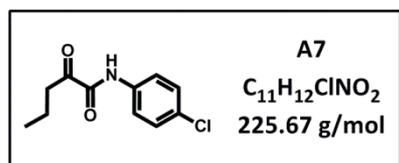
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 199.5 (s), 157.3 (s), 156.9 (s), 129.5 (s), 121.2 (s, 2C), 114.3 (s, 2C), 55.4 (s), 38.2 (s), 16.8 (s), 13.6 (s).

MS: m/z (ES+) 222 [(M+H)⁺, 20 %], 244 (100)

By using procedure B, **A6** could be obtained in 90% yield.

***N*-(4-Chlorophenyl)-2-oxopentanamide A7**



The amide **A7** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (1.0 mmol) and 4-chloroaniline (2.0 mmol) according to procedure A and was obtained as a yellow solid (76 mg, 37%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.46

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.80 (br s, 1H, NH), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 1.69 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

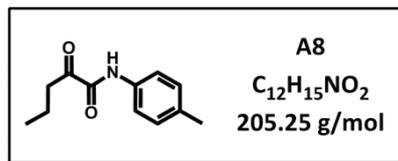
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 199.1 (s), 157.5 (s), 134.9 (s), 130.3 (s), 129.2 (s, 2C), 120.9 (s, 2C), 38.2 (s), 16.8 (s), 13.6 (s).

MS: m/z (ES+) 226 [(M+H)⁺, 30 %], 248 (100)

By using procedure B, **A7** could be obtained in 85% yield.

N*-(4-Methylphenyl)-2-oxopentanamide **A8*



The amide **A8** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (1.0 mmol) and 4-methylaniline (2.0 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (76 mg, 37%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.73

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.80 (br s, 1H, NH), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 2.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CO), 2.31 (s, 3H, ArCH₃), 1.69 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

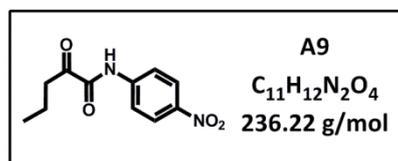
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 199.5 (s), 157.5 (s), 135.0 (s), 133.8 (s), 129.7 (s, 2C), 119.7 (s, 2C), 38.2 (s), 20.9 (s), 16.8 (s), 13.6 (s).

MS: m/z (ES+) 206 [(M+H)⁺, 30%], 228 (100)

By using procedure B, **A8** could be obtained in 90% yield.

N*-(4-Nitrophenyl)-2-oxopentanamide **A9*



The amide **A9** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (1.0 mmol) and 4-nitroaniline (2.0 mmol) according to procedure A and was obtained as a yellow solid (52 mg, 22%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.67

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

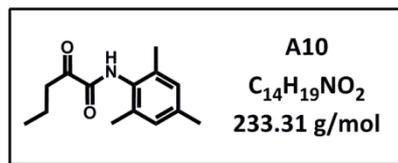
δ 9.04 (br s, 1H, NH), 8.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, ArH), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, ArH), 3.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 1.72 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 198.4 (s), 157.7 (s), 144.3 (s), 141.9 (s), 125.2 (s, 2C), 119.5 (s, 2C), 38.1 (s), 16.8 (s), 13.6 (s).

MS: m/z (ES+) 237 [(M+H)⁺, 50%], 259 (100)

***N*-Mesityl-2-oxopentanamide A10**



The amide **A10** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (2.0 mmol) and 2,4,6-trimethylaniline (2.0 mmol) according to procedure B and was obtained as a light yellow solid (453 mg, 37%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.80

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

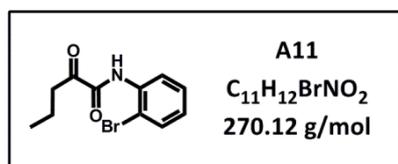
δ 8.21 (br s, 1H, NH), 6.91 (s, 2H, ArH), 3.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CO), 2.28 (s, 3H, ArCH₃), 2.16 (s, 6H, 2 x ArCH₃), 1.71 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 199.5 (s), 158.3 (s), 137.4 (s), 134.6 (s, 2C), 129.6 (s), 129.0 (s, 2C), 38.6 (s), 20.9 (s), 16.8 (s), 18.3 (s, 2C), 16.8 (s), 13.6 (s).

MS: *m/z* (ES+) 234 [(M+H)⁺, 20%], 256 (100).

***N*-(2-Bromophenyl)-2-oxopentanamide A11**



The amide **A11** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (2.0 mmol) and 2-bromoaniline (2.0 mmol) according to procedure B and was obtained as a yellow liquid (385 mg, 86%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.81

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

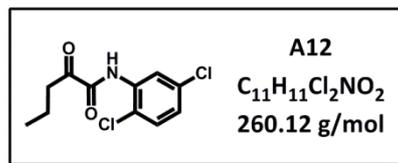
δ 9.40 (br s, 1H, NH), 8.43 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.34 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.02 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, ArH), 2.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 1.71 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 198.5 (s), 157.5 (s), 134.3 (s), 132.5 (s), 128.4 (s), 125.9 (s), 121.0 (s), 114.0 (s), 38.1 (s), 16.7 (s), 13.5 (s).

MS: *m/z* (ES+) 292 [(M+Na)⁺, 100%], 294 (100)

N*-(2,5-Dichlorophenyl)-2-oxopentamide **A12*



The amide **A12** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (2.0 mmol) and 2,5-dichloroaniline (2.0 mmol) according to procedure B and was obtained as a white solid (338 mg, 78%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.80

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 9.39 (br s, 1H, NH), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz 1H, ArH), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz 1H, ArH), 8.09 (d, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, ArH), 2.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 1.72 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

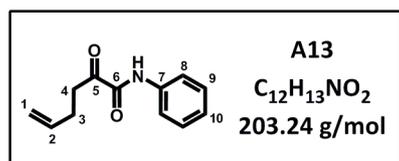
δ 198.2 (s), 157.6 (s), 134.1 (s), 133.6 (s), 130.0 (s), 125.5 (s), 121.8 (s), 120.8 (s), 38.1 (s), 16.8 (s), 13.6 (s).

MS: m/z (ES+) 282 [(M+Na)⁺, 100%], 284 (60).

Typical procedure for the synthesis of ketoamides **A13** and **A14**

Aldehyde (1.0 eq.) was added to a solution of *N*-methyl hydroxylamine hydrochloride (1.1 equiv.), NaHCO₃ (2 equiv.) and 4Å molecular sieves (0.75 g/mmol) in dry methanol (1.0 M) and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The isocyanide (1.05 eq.) and acetic acid (9 eq.) were then added. The solution was stirred at room temperature until completion of the reaction. The reaction mixture was then filtrated and the solvent evaporated, affording a crude product that was purified by flash chromatography on silica gel.

2-Oxo-*N*-phenylhex-5-enamide **A13**



The amide **A13** was synthesized starting from pent-4-enal (3.0 mmol) and phenyl isocyanide (3.2 mmol) according to the above procedure and was obtained as a white solid (243 mg, 39%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

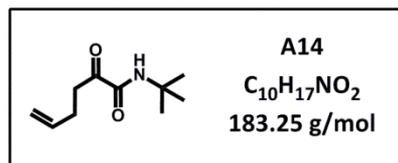
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.73 (br s, 1H, NH), 7.64 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.20 – 7.16 (m, 1H, ArH), 5.85 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.09 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.03 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CO), 2.46 – 2.40 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 198.8 (s, C5), 157.6 (s, C6), 136.4 (s, C7), 129.4 (s, 2C, C9), 125.4 (s, C10), 119.9 (s, 2C, C8), 115.9 (s, C1), 35.7 (s, C4), 27.4 (s, C3). One quaternary carbon is missing which is supposed to be at the exact chemical shift of the CH at 136.3 ppm.

N*-(*ter*-butyl)-2-Oxohex-5-enamide **A13*



The amide **A14** was synthesized starting from pent-4-enal (2.0 mmol) and *ter*-butyl isocyanide (2.1 mmol) according to the above procedure and was obtained as a white solid (157 mg, 43%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.66

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 6.80 (br s, 1H, NH), 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.06 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.00 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CO), 2.38 – 2.33 (m, 2H, CH₂), 1.38 (s, 9H, 3 x CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 199.7 (s), 159.4 (s), 136.7 (s), 115.6 (s), 51.4 (s), 35.5 (s), 28.4 (s, 3C), 27.4 (s).

MS: m/z (ES⁺) 205 [(M+Na)⁺, 100%], 237 (50)

Synthesis of Michael adducts AA1 – AA17

Procedures for the organocatalyzed Michael addition

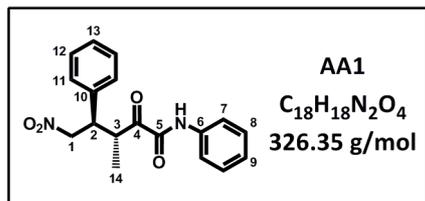
Procedure A:

The 1,2-ketoanilide (1.00 eq.), nitroalkene (1.05 eq.) and catalyst II (0.10 eq.) were successively added as solid in a sealed tube and dissolved in ethyl acetate (0.5 M). The resulting solution was stirred at room temperature for 60 hours. The reaction mixture was filtered on a short pad of celite and eluted with more ethyl acetate. The crude mixture was analyzed (*anti* : *syn* ratio) by ¹H NMR and purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 30:70). The enantiomeric excess was determined by HPLC on a chiral phase.

Procedure B:

A solution of the 1,2-ketoamide (1.00 eq.) and nitroalkene (1.2 eq.) in ethyl acetate (0.1 M) was cooled to -35°C. Catalyst II (0.1 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at this temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under vacuo and the *syn* : *anti* ratio was determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude product. The residue was then purified by flash column chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 80:20) affording the pure Michael adduct. The enantiomeric excess was determined by HPLC on a chiral phase.

(3R,4R)-3-Methyl-5-nitro-2-oxo-N,4-diphenylpentanamide AA1



The Michael adduct **AA1** was synthesized starting from **A1** (0.2 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (54 mg, 83%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.42 (br s, 1H, NH), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.13 (m, 5H, ArH), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.64 (dd, J = 12.8, 9.5 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.21 (dq, J = 9.4, 7.2 Hz, 1H, CHCO), 3.98 (ddd, J = 9.5, 9.4, 5.2 Hz, 1H, ArCH), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 199.6 (s, C4), 156.6 (s, C5), 137.7 (s, C10), 136.0 (s, C6), 129.2 (s, 2C, C8), 129.0 (s, 2C, C12), 128.0 (s, C9), 127.8 (s, 2C, C11), 125.4 (s, C13), 119.8 (s, 2C, C7), 77.5 (s, C1), 45.2 (s, C3), 41.7 (s, C2), 13.9 (s, C14).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 327.1343, $C_{18}H_{19}N_2O_4$ requires 327.1339]

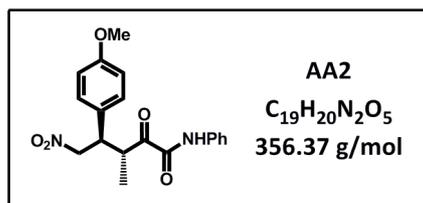
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 306 nm):

t_{minor} = 46.6 min, t_{major} = 60.9 min, er > 200 : 1.

α_D^{30} (CH_2Cl_2 , 1.00) = +11.0°

mp = 169 – 170 °C

(3R,4R)-4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-5-nitro-2-oxo-N-phenylpentanamide AA2



The Michael adduct **AA2** was synthesized starting from **A1** (0.2 mmol) and **N5** (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (52 mg, 73%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.45

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.48 (br s, 1H, NH), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.38 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.18 – 7.13 (m, 3H, ArH), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 4.80 (dd, $J = 12.8, 5.6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.65 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.21 (dq, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H, CHCO), 3.92 (ddd, $J = 9.6, 9.6, 5.6$ Hz, 1H, ArCH), 3.71 (s, 3H, $ArOCH_3$), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 199.8 (s), 159.6 (s), 156.7 (s), 136.0 (s), 129.4 (s), 129.2 (s, 2C), 128.9 (s, 2C), 125.4 (s), 119.7 (s, 2C), 114.3 (s, 2C), 77.9 (s), 55.1 (s), 44.7 (s), 41.7 (s), 14.1 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): $[M+H]^+$ 357.1438, $C_{19}H_{21}N_2O_5$ requires 357.1443]

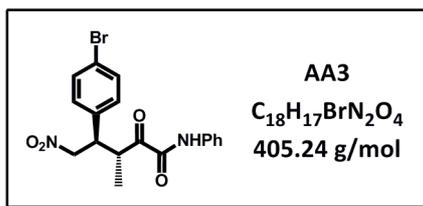
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/iPrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 306$ nm):

$t_{\text{minor}} = 39.4$ min, $t_{\text{major}} = 88.7$ min, er = 32 : 1.

α_D^{30} ($CH_2Cl_2, 1.00$) = +10.0°

mp = 135 – 136 °C

(3R,4R)-4-(4-Bromophenyl)-3-methyl-5-nitro-2-oxo-N-phenylpentanamide AA3



The Michael adduct **AA3** was synthesized starting from **A1** (0.2 mmol) and 1-bromo-4-(2-nitrovinyl)benzene (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (58 mg, 71%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.40

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.50 (br s, 1H, NH), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 4.81 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.67 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.20 (dq, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H, CHCO), 3.96 (ddd, $J = 9.6, 9.6, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 199.3 (s), 156.5 (s), 136.8 (s), 135.9 (s), 132.2 (s, 2C), 129.6 (s, 2C), 129.3 (s, 2C), 125.6 (s), 122.2 (s), 119.8 (s, 2C), 77.3 (s), 44.6 (s), 41.6 (s), 14.0 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 405.0446, $C_{18}H_{18}BrN_2O_4$ requires 405.0444]

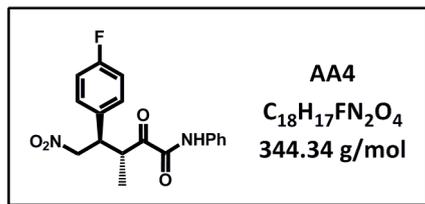
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 306$ nm):

$t_{minor} = 63.2$ min, $t_{major} = 99.6$ min, er = 39 : 1.

α_D^{30} ($CH_2Cl_2, 1.00$) = +0.6°

mp = 196 – 197 °C

(3R,4R)-4-(4-Fluorophenyl)-3-methyl-5-nitro-2-oxo-N-phenylpentanamide AA4



The Michael adduct **AA4** was synthesized starting from **A1** (0.2 mmol) and **N2** (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (52 mg, 76%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.40

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.52 (br s, 1H, NH), 7.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.24 – 7.16 (m, 3H, ArH), 6.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH), 4.81 (dd, $J = 12.8, 5.6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.67 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.21 (dq, $J = 9.4, 6.8$ Hz, 1H, CHCO), 3.97 (ddd, $J = 9.6, 9.4, 5.6$ Hz, 1H, ArCH), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$):

δ 199.5 (s), 162.2 (d, $J_{C-F} = 246$ Hz), 156.5 (s), 135.9 (s), 133.4 (d, $J_{C-F} = 3$ Hz), 129.6 (d, $J_{C-F} = 8$ Hz, 2C), 129.2 (s, 2C), 125.5 (s), 119.8 (s, 2C), 116.0 (d, $J_{C-F} = 21$ Hz, 2C), 77.6 (s), 44.5 (s), 41.7 (s), 14.1 (s).

MS: m/z [Found (ES $^+$): [M+H] $^+$ 345.1149, $C_{18}H_{18}FN_2O_4$ requires 345.1145]

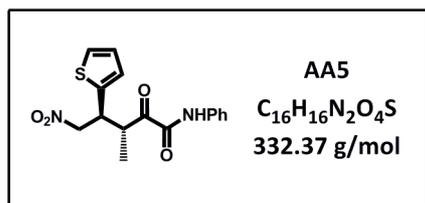
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 304$ nm):

$t_{minor} = 48.0$ min, $t_{major} = 52.1$ min, er = 39 : 1.

α_D^{30} (CH_2Cl_2 , 1.00) = +13.0°

mp = 94 – 95 °C

(3*R*,4*S*)-3-Methyl-5-nitro-2-oxo-*N*-phenyl-4-(thiophen-2-yl)pentanamide AA5



The Michael adduct **AA5** was synthesized starting from **A1** (0.2 mmol) and **N11** (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (45 mg, 67%).

R_f (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.55

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂):

δ 8.64 (br s, 1H, NH), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.23 – 7.17 (m, 2H, ArH), 6.94 – 6.91 (m, 2H, ArH), 4.87 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.75 (dd, *J* = 12.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.32 – 4.27 (m, 1H, CH), 4.26 – 4.20 (m, 1H, ArCH), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂):

δ 199.6 (s), 157.0 (s), 140.8 (s), 136.7 (s, 2C), 129.5 (s), 127.4 (s), 126.7 (s), 125.7 (s), 125.6 (s), 120.2 (s, 2C), 78.6 (s), 43.0 (s), 40.9 (s), 14.4 (s).

MS: *m/z* (ES⁺) 355 [(M+Na)⁺, 100%], 387 (40)

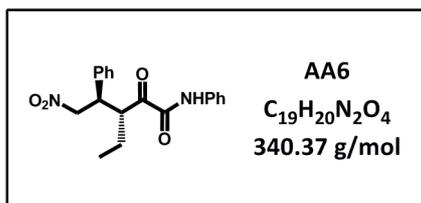
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 306 nm):

*t*_{minor} = 23.1 min, *t*_{major} = 26.0 min, er = 99 : 1.

α_D³⁰ (CH₂Cl₂, 1.00) = +33.9°

mp = 158 – 159 °C

(3R,4R)-3-Ethyl-5-nitro-2-oxo-N,4-diphenylpentanamide AA6



The Michael adduct **AA6** was synthesized starting from **A2** (0.2 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (63 mg, 93%).

R_f (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.36 (br s, 1H, NH), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.21 – 7.06 (m, 6H, ArH), 4.72 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.62 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.13 (ddd, $J = 9.6, 8.7, 4.0$ Hz, 1H, CHCO), 3.90 (ddd, $J = 9.6, 8.7, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 1.85 – 1.70 (m, 2H, CH₂), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 200.0 (s), 157.0 (s), 137.3 (s), 135.9 (s), 129.1 (s, 2C), 128.9 (s, 2C), 128.0 (s), 127.9 (s, 2C), 125.4 (s), 119.7 (s, 2C), 77.9 (s), 47.7 (s), 44.4 (s), 22.3 (s), 11.0 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 341.1497, C₁₉H₂₁N₂O₄ requires 341.1496]

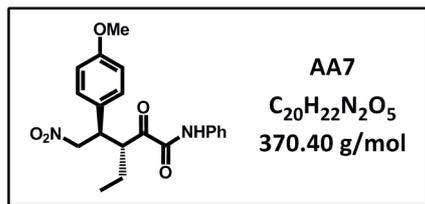
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 304$ nm):

$t_{\text{minor}} = 25.5$ min, $t_{\text{major}} = 30.3$ min, er = 99 : 1.

α_D^{30} (CH₂Cl₂, 1.00) = +44.0°

mp = 156 – 157 °C

(3R,4R)-3-Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2-oxo-N-phenylpentanamide AA7



The Michael adduct **AA7** was synthesized starting from **A2** (0.2 mmol) and **N5** (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (53 mg, 75%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.40

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.39 (br s, 1H, NH), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.18 – 7.12 (m, 3H, ArH), 6.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH), 4.78 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.66 (dd, $J = 12.4, 10.0$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.17 (ddd, $J = 9.6, 9.1, 4.0$ Hz, 1H, CHCO), 3.90 (ddd, $J = 10.0, 9.1, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 3.71 (s, 3H, $ArOCH_3$), 1.92 – 1.76 (m, 2H, CH_2), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 200.2 (s), 159.2 (s), 157.1 (s), 136.0 (s), 129.2 (s, 2C), 129.1 (s, 2C), 129.0 (s), 125.4 (s), 119.8 (s, 2C), 114.3 (s, 2C), 78.2 (s), 55.1 (s), 47.9 (s), 43.9 (s), 22.5 (s), 11.0 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 371.1607, $C_{20}H_{23}N_2O_5$ requires 371.1601]

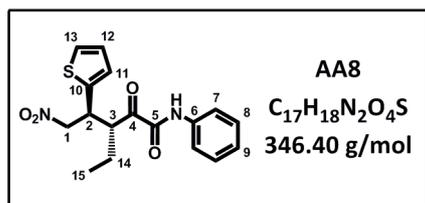
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/iPrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 306$ nm):

$t_{minor} = 25.8$ min, $t_{major} = 39.1$ min, er = 39 : 1.

α_D^{30} ($CH_2Cl_2, 1.00$) = +39.4°

mp = 148 – 149 °C

(3*R*,4*S*)-3-Ethyl-5-nitro-2-oxo-*N*-phenyl-4-(thiophen-2-yl)pentanamide AA8



The Michael adduct **AA8** was synthesized starting from **A2** (0.2 mmol) and **N11** (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (51 mg, 73%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2):

δ 8.59 (br s, 1H, NH), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.22 – 7.16 (m, 2H, ArH), 6.92 – 6.89 (m, 2H, ArH), 4.85 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.72 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.30 (ddd, $J = 9.6, 9.0, 4.0$ Hz, 1H, CHCO), 4.23 (ddd, $J = 9.6, 9.0, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 1.94 – 1.77 (m, 2H, CH_2), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_2Cl_2):

δ 199.8 (s, C4), 157.5 (s, C5), 140.6 (s, C10), 136.7 (s, 2C, C8), 129.5 (s, C6), 127.4 (s, C9), 126.9 (s, C12), 125.7 (s, C11), 125.6 (s, C13), 120.2 (s, 2C, C7), 78.6 (s, C1), 48.8 (s, C3), 40.9 (s, C2), 22.8 (s, C14), 11.0 (s, C15).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 347.1060, $C_{17}H_{19}N_2O_4S$ requires 347.1060]

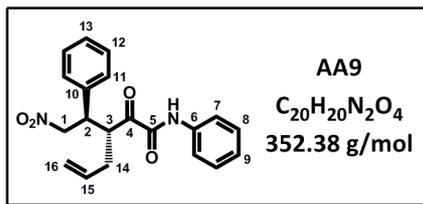
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 306$ nm):

$t_{\text{minor}} = 15.0$ min, $t_{\text{major}} = 18.0$ min, er = 39 : 1.

α_D^{30} ($CH_2Cl_2, 1.00$) = +49.3°

mp = 173 – 174 °C

(R)-3-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)-2-oxo-N-phenylhex-5-enamide AA9



The Michael adduct **AA9** was synthesized starting from **A13** (0.2 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (53 mg, 76%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.40 (br s, 1H, NH), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.28 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, ArH), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, ArH), 5.72 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.0$ Hz, 1H, $CH_2=CH$), 5.13 – 5.08 (m, 2H, $CH_2=CH$), 4.87 (dd, $J = 12.8, 5.1$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.41 (dd, $J = 12.8, 9.7$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.13 (dd, $J = 8.9, 8.5, 5.5$ Hz, 1H, CHCO), 3.99 (ddd, $J = 9.7, 8.9, 5.1$ Hz, 1H, ArCH), 2.58 – 2.54 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 199.4 (s, C4), 157.0 (s, C5), 137.2 (s, C10), 136.1 (s, C6), 133.3 (s, C15), 129.3 (s, 2C, C8), 129.2 (s, 2C, C12), 128.3 (s, C9), 128.2 (s, 2C, C11), 125.6 (s, C13), 119.9 (s, 2C, C7), 118.9 (s, C16), 77.9 (s, C1), 45.9 (s, C3), 44.6 (s, C2), 33.6 (s, C14).

MS: m/z (ES+) 375 [(M+Na) $^+$, 100%], 407 (20)

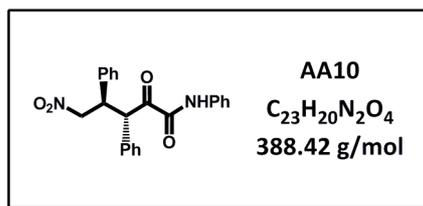
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 11.3$ min, $t_{major} = 17.1$ min, er = 32 : 1.

α_D^{30} ($CHCl_3$, 1.00) = +12.2

mp = 160 – 162 °C

(3*S*,4*R*)-5-Nitro-2-oxo-*N*,3,4-triphenylpentanamide AA10



The Michael adduct **AA10** was synthesized starting from **A4** (0.2 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.24 mmol) according to procedure B and was obtained as a white solid (73 mg, 94%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.40 (br s, 1H, NH), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.47 – 7.25 (m, 12H, ArH), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 5.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CHCO), 4.51 (dd, J = 11.8, 10.2 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.41 (dd, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.33 (ddd, J = 11.8, 10.2, 3.8 Hz, 1H, ArCH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 194.98 (s), 156.24 (s), 137.38 (s), 135.91 (s), 132.91 (s), 129.76 (s, 2C), 129.40 (s), 129.12 (s, 2C), 128.98 (s), 128.25 (s), 127.98 (s, 2C), 125.39 (s), 119.57 (s, 2C), 79.07 (s), 52.39 (s), 45.78 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 389.1494, C₂₃H₂₁N₂O₄ requires 389.1496]

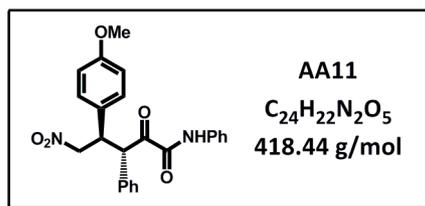
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 306 nm):

t_{minor} = 25.8 min, t_{major} = 47.8 min, er = 21 : 1.

α_D^{30} (CH₂Cl₂, 1.00) = +86.7°

mp = 224 – 225 °C

(3*S*,4*R*)-4-(4-Methoxyphenyl)-5-nitro-2-oxo-*N*,3-diphenylpentanamide AA11



The Michael adduct **AA11** was synthesized starting from **A4** (0.2 mmol) and **N5** (0.24 mmol) according to procedure B and was obtained as a white solid (77 mg, 93%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.30

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.41 (br s, 1H, NH), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.28 – 7.23 (m, 4H, ArH), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 5.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CHCO), 4.47 (dd, $J = 11.3, 10.1$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.36 (dd, $J = 11.3, 3.6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.33 (ddd, $J = 12.0, 10.1, 3.6$ Hz, 1H, ArCH), 3.74 (s, 3H, $ArOCH_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.14 (s), 159.28 (s), 156.27 (s), 135.93 (s), 133.05 (s), 129.73 (s, 2C), 129.35 (s), 129.1 (s, 2C), 129.0 (s, 4C), 128.9 (s), 125.38 (s), 119.57 (s, 2C), 114.50 (s, 2C), 79.21 (s), 55.14 (s), 52.50 (s), 45.13 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 419.1605, $C_{24}H_{23}N_2O_5$ requires 419.1601]

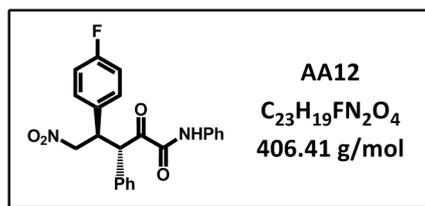
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/EtOH = 50/50, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm):

$t_{minor} = 12.0$ min, $t_{major} = 20.1$ min, er = 12 : 1.

α_D^{30} ($CH_2Cl_2, 1.00$) = +90.4°

mp = 190 – 191 °C

(3*S*,4*R*)-4-(4-Fluorophenyl)-5-nitro-2-oxo-*N*,3-diphenylpentanamide AA12



The Michael adduct **AA12** was synthesized starting from **A4** (0.2 mmol) and **N2** (0.24 mmol) according to procedure B and was obtained as a white solid (66 mg, 82%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.41 (br s, 1H, NH), 7.50 – 7.45 (m, 4H, ArH), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.38 – 7.32 (m, 3H, ArH), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH), 5.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CHCO), 4.45 (dd, *J* = 11.4, 10.0 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.38 (dd, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.30 (ddd, *J* = 12.5, 10.0, 3.5 Hz, 1H, ArCH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 194.9 (s), 162.3 (d, *J*_{C-F} = 246 Hz), 156.2 (s), 135.8 (s), 133.1 (d, *J*_{C-F} = 3 Hz), 132.7 (s), 129.8 (s, 2C), 129.7 (d, *J*_{C-F} = 8 Hz, 2C), 129.3 (s, 2C), 129.2 (s), 129.1 (s, 2C), 125.5 (s), 119.6 (s, 2C), 116.2 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz, 2C), 79.0 (s), 52.5 (s), 45.0 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 407.1408, C₂₃H₂₀FN₂O₅ requires 407.1402]

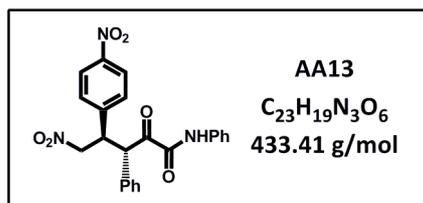
HPLC (Chiralpak IB, Hexane/EtOH = 95/5, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 12.1 min, t_{major} = 13.4 min, er = 28 : 1.

α_D³⁰ (CH₂Cl₂, 1.00) = +97.4°

mp = 208 – 209 °C

(3*S*,4*R*)-5-Nitro-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-*N*,3-diphenylpentanamide AA13



The Michael adduct **AA13** was synthesized starting from **A4** (0.2 mmol) and 1-nitro-4-(2-nitrovinyl)benzene (0.24 mmol) according to procedure B and was obtained without any purification as a white solid (77 mg, 93%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂):

δ 8.47 (br s, 1H, NH), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.51 – 7.39 (m, 8H, ArH), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 5.55 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CHCO), 4.60 (dd, *J* = 12.4, 10.6 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.53 (ddd, *J* = 11.5, 10.6, 3.3 Hz, 1H, ArCH), 4.30 (dd, *J* = 12.4, 3.3 Hz, 1H, CH₂NO₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₂Cl₂):

δ 194.91 (s), 156.60 (s), 148.12 (s), 145.64 (s), 136.38 (s), 132.59 (s), 130.24 (s, 2C), 129.81 (s, 2C), 129.77 (s, 2C), 129.62 (s), 129.50 (s, 2C), 125.82 (s), 124.49 (s, 2C), 119.96 (s, 2C), 78.71 (s), 53.04 (s), 45.75 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 451.1616, C₂₃H₂₃N₄O₆ requires 451.1612]

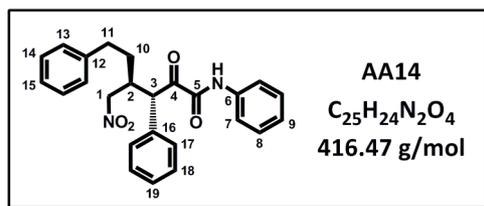
HPLC (Chiralpak OD3, Hexane/EtOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 220 nm):

t_{minor} = 6.6 min, t_{major} = 7.5 min, er = 19 : 1.

α_D³⁰ (CH₂Cl₂, 1.00) = +66.8°

mp = 196 – 197 °C

(3*S*,4*S*)-4-(Nitromethyl)-2-oxo-*N*,3,6-triphenylhexanamide AA14



The Michael adduct **AA14** was synthesized starting from **A4** (0.2 mmol) and **N12** (0.24 mmol) according to procedure B and was obtained without any purification as a white solid (76 mg, 92%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.59 (br s, 1H, NH), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.27 – 7.17 (m, 9H, ArH), 7.14 – 7.04 (m, 5H, ArH), 5.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CHCO), 4.29 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.07 (dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H, CH₂NO₂), 3.06 (m, 1H, CH), 2.70 – 2.60 (m, 2H, CH₂Ar), 1.73 – 1.69 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 195.2 (s, C4), 155.5 (s, C5), 139.5 (s, C12), 135.0 (s, C16), 132.1 (s, C6), 128.7 (s, 2C, C8), 128.5 (s, 2C, C14), 128.1 (s, 2C, C18), 127.6 (s, C9), 127.5 (s, 2C, C13), 127.2 (s, 2C, C17), 125.2 (s, C15), 124.4 (s, C19), 118.7 (s, 2C, C7), 74.9 (s, C1), 50.7 (s, C3), 37.9 (s, C2), 31.5 (s, C11), 31.1 (s, C10).

MS: *m/z* [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 417.1815, C₂₅H₂₄N₂O₄ requires 417.1809]

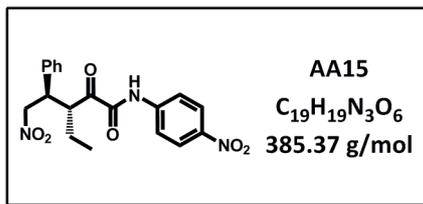
HPLC (Sepapak-2-HR, Hexane/EtOH = 95/5, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 220 nm):

*t*_{minor} = 11.3 min, *t*_{major} = 10.3 min, er = 12 : 1.

α_D³⁰ (CH₂Cl₂, 1.00) = +39.1°

mp = 133 – 134 °C

(3R,4R)-3-Ethyl-5-nitro-N-(4-nitrophenyl)-2-oxo-4-phenylpentanamide AA15



The Michael adduct **AA15** was synthesized starting from **A9** (0.2 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (62 mg, 81%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.33

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.71 (br s, 1H, NH), 8.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, ArH), 7.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, ArH), 7.30 – 7.25 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.18 (m, 3H, ArH), 4.82 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.72 (dd, $J = 12.8, 9.4$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.19 (ddd, $J = 9.3, 9.1, 3.9$ Hz, 1H, CH), 3.98 (ddd, $J = 9.4, 9.3, 5.4$ Hz, 1H, ArCH), 1.96 – 1.80 (m, 2H, CH₂), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 199.27 (s), 157.26 (s), 144.35 (s), 141.59 (s), 137.16 (s), 129.03 (s, 2C), 128.19 (s), 127.98 (s, 2C), 125.08 (s, 2C), 119.54 (s, 2C), 77.69 (s), 47.93 (s), 44.41 (s), 22.20 (s), 11.06 (s).

MS: m/z (ES+) 408 [(M+Na)⁺, 100%], 440 (30)

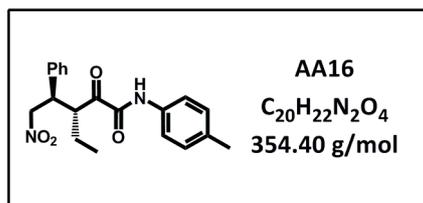
HPLC (ChiralPak IB, Hexane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{\text{minor}} = 9.6$ min, $t_{\text{major}} = 10.8$ min, er = 32 : 1.

α_D^{22} (CH₂Cl₂, 0.50) = +25.4°

mp = 149 – 151 °C

(3R,4R)-3-Ethyl-5-nitro-2-oxo-4-phenyl-N-(4-methylphenyl)pentanamide AA16



The Michael adduct **AA16** was synthesized starting from **A8** (0.2 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (33 mg, 46%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.47

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.42 (br s, 1H, NH), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.33 – 7.22 (m, 5H, ArH), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 4.83 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.74 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.24 (dd, $J = 9.2, 9.0, 4.0$ Hz, 1H, CHCO), 4.00 (ddd, $J = 9.8, 9.2, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 2.35 (s, 3H, $ArCH_3$), 1.96 – 1.80 (m, 2H, CH_2), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

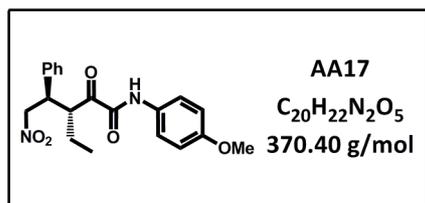
δ 200.18 (s), 156.96 (s), 137.40 (s), 135.26 (s), 133.50 (s), 129.71 (s, 2C), 128.99 (s, 2C), 128.09 (s), 128.03 (s, 2C), 119.76 (s, 2C), 77.93 (s), 47.76 (s), 44.45 (s), 22.32 (s), 20.96 (s), 11.08 (s).

MS: m/z (ES+) 377 [(M+Na) $^+$, 100%], 409 (40)

HPLC (ChiralPak IA, Hexane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 11.2$ min, $t_{major} = 13.2$ min, er = 32 : 1.

(3R,4R)-3-Ethyl-N-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2-oxo-4-phenylpentanamide AA17



The Michael adduct **AA17** was synthesized starting from **A6** (0.2 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.21 mmol) according to procedure A and was obtained as a white solid (7 mg, 10%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.35 (br s, 1H, NH), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.29 – 7.19 (m, 5H, ArH), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 4.80 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.70 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.20 (ddd, J = 9.1, 8.0, 4.0 Hz, 1H, CHCO), 3.97 (ddd, J = 9.8, 9.1, 5.2 Hz, 1H, ArCH), 3.79 (s, 3H, $ArOCH_3$), 1.93 – 1.77 (m, 2H, CH_2), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 200.20 (s), 157.12 (s), 156.81 (s), 137.39 (s), 129.17 (s), 128.95 (s, 2C), 128.05 (s), 128.01 (s, 2C), 121.31 (s, 2C), 114.32 (s, 2C), 77.90 (s), 55.46 (s), 47.78 (s), 44.43 (s), 22.27 (s), 11.06 (s).

MS: m/z (ES+) 393 [(M+Na) $^+$, 100%], 415 (50)

HPLC (ChiralPak IB, Hexane/EtOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 5.3 min, t_{major} = 6.6 min, er = 28 : 1.

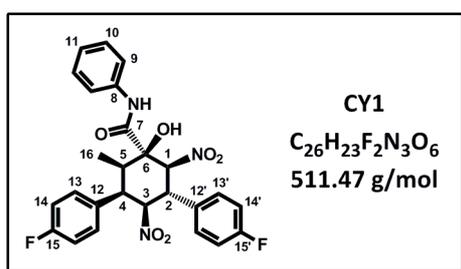
mp = 117 – 119 °C

Synthesis of cyclohexanes CY1 – CY5

General procedure for the synthesis of cyclohexanes

The 1,2-ketoanilide (1.00 eq.), nitroalkene (2.10 eq.) and catalyst II (0.10 eq.) were successively added as solid in a sealed tube and dissolved in ethyl acetate (0.5 M). After 96 hours of reaction time at room temperature, the solvent was evaporated and the dr determined by ^1H NMR analysis. The crude product was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 30:70 then 50:50). The enantiomeric excess was determined by HPLC on a chiral phase.

(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,5-Bis(4-fluorophenyl)-1-hydroxy-2-methyl-4,6-dinitro-*N*-phenylcyclohexanecarboxamide **CY1**



The cyclohexane **CY1** was synthesized starting from **A1** (0.2 mmol) and **N2** (0.42 mmol) according to the above procedure and was obtained as a white solid (63 mg, 62%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.30

RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2):

δ 8.65 (br s, 1H, NH), 7.62 (br s, 2H, ArH), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.42 – 7.36 (m, 4H, ArH), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, **H-1**), 5.60 (dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 1H, **H-3**), 4.61 (dd, $J = 12.0, 12.0$ Hz, 1H, **H-2**), 4.61 (s, 1H, OH), 4.00 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H, **H-4**), 3.05 – 2.99 (m, 1H, **H-15**), 0.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_2Cl_2):

δ 169.1 (s, C7), 163.4 (d, $J = 248$ Hz, C15), 163.3 (d, $J = 248$ Hz, C15'), 138.8 (d, $J = 8$ Hz, 2C, C13), 136.7 (s, 2C, C10), 130.5 (d, $J = 8$ Hz, 2C, C13'), 129.9 (d, $J = 4$ Hz, C12), 129.7 (s, C8), 129.5 (d, $J = 4$ Hz, C12'), 126.1 (s, C11), 120.7 (s, 2C, C9), 116.8 (d, $J = 17$ Hz, 2C, C14), 115.7 (d, $J = 17$ Hz, 2C, C14'), 92.0 (s, C1), 89.3 (s, C3), 80.1 (s, C6), 49.7 (s, C2), 42.2 (s, C4), 39.3 (s, C5), 14.0 (s, C16).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 512.1619, $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ requires 512.1628]

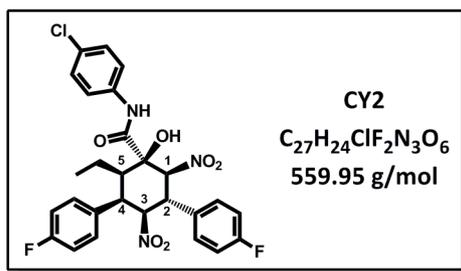
HPLC (ChiralPak AD-H, Hexane/iPrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 306$ nm):

$t_{\text{minor}} = 24.7$ min, $t_{\text{major}} = 28.0$ min, er = 99 : 1.

α_D^{30} (CH_2Cl_2 , 1.00) = -22.3°

mp = 181 – 182 °C

(1R,2R,3R,4S,5R,6S)-N-(4-Chlorophenyl)-2-ethyl-3,5-bis(4-fluorophenyl)-1-hydroxy-4,6-dinitrocyclohexanecarboxamide *CY2*



The cyclohexane **CY2** was synthesized starting from **A7** (0.2 mmol) and **N2** (0.42 mmol) according to the above procedure and was obtained as a white solid (57 mg, 51%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.30

RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2):

δ 8.68 (br s, 1H, NH), 7.70 (br s, 2H, ArH), 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.37 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 5.61 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, **H-1**), 5.43 (dd, $J = 12.5, 6.9$ Hz, 1H, **H-3**), 4.65 (s, 1H, OH), 4.45 (dd, $J = 12.5, 12.5$ Hz, 1H, **H-2**), 4.16 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H, **H-4**), 2.75 – 2.70 (m, 1H, **H-5**), 1.44 – 1.33 (m, 2H, CH_2), 0.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2):

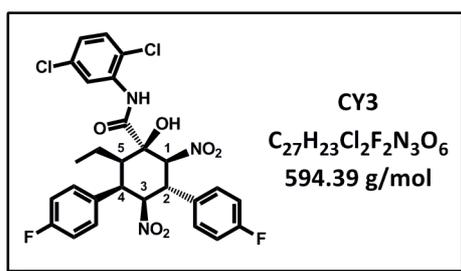
δ 169.3 (s), 163.2 (d, $J = 248$ Hz), 163.1 (d, $J = 248$ Hz), 135.3 (s), 133.8 (d, $J = 8$ Hz, 2C), 130.9 (s), 130.4 (d, $J = 8$ Hz, 2C), 129.7 (d, $J = 4$ Hz), 129.6 (s, 2C), 129.0 (d, $J = 4$ Hz), 121.9 (s, 2C), 116.7 (d, $J = 22$ Hz, 2C), 115.8 (d, $J = 22$ Hz, 2C), 92.1 (s), 89.8 (s), 80.2 (s), 46.7 (s), 46.1 (s), 41.6 (s), 20.8 (s), 12.0 (s).

MS: m/z (ES+) 582 [(M+Na) $^+$, 100%], 583 (30), 584 (30)

HPLC (ChiralPak IA, Hexane/EtOH/Chloroforme = 50/30/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm):

$t_{\text{minor}} = 4.0$ min, $t_{\text{major}} = 5.8$ min, er = 19 : 1.

(1R,2R,3R,4S,5R,6S)-N-(2,5-Dichlorophenyl)-2-ethyl-3,5-bis(4-fluorophenyl)-1-hydroxy-4,6-dinitrocyclohexanecarboxamide **CY3**



The cyclohexane **CY3** was synthesized starting from **A12** (0.2 mmol) and **N2** (0.42 mmol) according to the above procedure and was obtained as a white solid (57 mg, 47%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.41

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂):

δ 9.21 (br s, 1H, NH), 8.35 (br s, 1H, ArH), 7.72 – 7.69 (m, 2H, ArH), 7.38 – 7.34 (m, 4H, ArH), 7.14 – 7.04 (m, 5H, ArH), 5.56 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, **H-1**), 5.39 (dd, *J* = 12.5, 6.8 Hz, 1H, **H-3**), 4.72 (s, 1H, OH), 4.46 (dd, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H, **H-2**), 4.17 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, **H-4**), 2.72 – 2.67 (m, 1H, **H-5**), 1.55 – 1.37 (m, 2H, CH₂), 0.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂):

δ 169.5 (s), 163.3 (d, *J* = 248 Hz), 163.2 (d, *J* = 248 Hz), 134.4 (s), 133.8 (d, *J* = 8 Hz, 2C), 130.5 (s, 2C), 130.4 (d, *J* = 8 Hz, 2C), 129.6 (d, *J* = 4 Hz), 128.9 (d, *J* = 4 Hz), 126.4 (s), 122.6 (s), 121.8 (s), 116.7 (d, *J* = 22 Hz, 2C), 115.9 (d, *J* = 22 Hz, 2C), 92.1 (s), 89.8 (s), 80.5 (s), 46.7 (s), 46.2 (s), 41.6 (s), 20.7 (s), 12.0 (s).

MS: m/z (ES+) 616 [(M+Na)⁺, 100%], 617 (30), 618 (60)

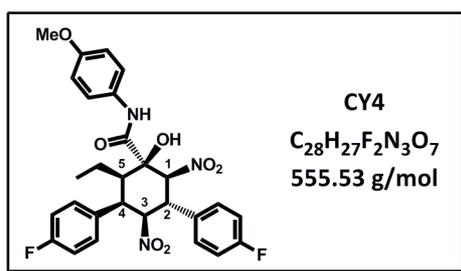
HPLC (ChiralPak IA, Hexane/EtOH/Chloroforme = 60/20/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 4.1 min, t_{major} = 5.8 min, er = 3.5 : 1.

α_D²² (CH₂Cl₂, 0.52) = -12.9°

mp = 203 – 205 °C

(1R,2R,3R,4S,5R,6S)-2-Ethyl-3,5-bis(4-fluorophenyl)-1-hydroxy-N-(4-methoxyphenyl)-4,6-dinitrocyclohexanecarboxamide **CY4**



The cyclohexane **CY4** was synthesized starting from **A6** (0.2 mmol) and **N2** (0.42 mmol) according to the above procedure and was obtained as a white solid (74 mg, 67%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.11

RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2):

δ 8.60 (br s, 1H, NH), 7.69 – 7.66 (m, 2H, ArH), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.34 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 5.70 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, **H-1**), 5.50 (dd, $J = 12.3, 6.9$ Hz, 1H, **H-3**), 4.69 (s, 1H, OH), 4.41 (dd, $J = 12.3, 12.3$ Hz, 1H, **H-2**), 4.11 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H, **H-4**), 2.82 – 2.76 (m, 1H, **H-5**), 1.47 – 1.36 (m, 2H, CH_2), 0.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_2Cl_2):

δ 168.7 (s), 162.8 (d, $J = 248$ Hz), 162.7 (d, $J = 248$ Hz), 157.5 (s), 133.2 (d, $J = 8$ Hz, 2C), 129.9 (d, $J = 8$ Hz, 2C), 129.0 (d, $J = 4$ Hz), 128.9 (s), 128.5 (d, $J = 4$ Hz), 122.0 (s, 2C), 116.3 (d, $J = 22$ Hz, 2C), 115.6 (d, $J = 22$ Hz, 2C), 114.4 (s, 2C), 91.7 (s), 89.3 (s), 79.7 (s), 55.5 (s), 46.4 (s), 45.5 (s), 41.2 (s), 20.3 (s), 11.8 (s).

MS: m/z (ES+) 579 [(M+Na) $^+$, 100%], 611 (10)

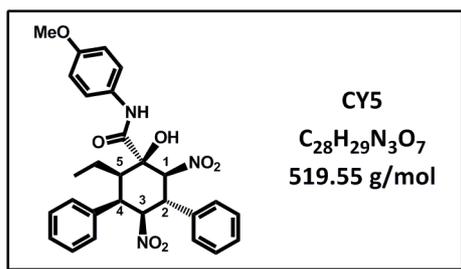
HPLC (ChiralPak IB, Hexane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm):

$t_{\text{minor}} = 10.9$ min, $t_{\text{major}} = 6.6$ min, er = 28 : 1.

α_D^{30} (CH_2Cl_2 , 0.57) = +29.5 $^\circ$

mp = 109 – 111 $^\circ C$

(1R,2R,3R,4S,5R,6S)-2-Ethyl-1-hydroxy-N-(4-methoxyphenyl)-4,6-dinitro-3,5-diphenylcyclohexancarboxamide **CY5**



The cyclohexane **CY5** was synthesized starting from **A6** (0.2 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.42 mmol) according to the above procedure and was obtained as a white solid (55 mg, 53%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.18

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.59 (br s, 1H, NH), 7.69 (br s, 2H, ArH), 7.40 – 7.36 (m, 8H, ArH), 7.34 – 7.28 (m, 2H, ArH), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 5.69 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, **H-1**), 5.48 (dd, *J* = 12.5, 6.7 Hz, 1H, **H-3**), 4.54 (dd, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H, **H-2**), 4.52 (s, 1H, OH), 4.13 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H, **H-4**), 3.77 (s, 3H, ArOCH₃), 2.81 – 2.76 (m, 1H, **H-5**), 1.45 – 1.37 (m, 2H, CH₂), 0.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 168.8 (s), 157.3 (s), 133.7 (s), 132.9 (s, 2C), 131.3 (s, 2C), 129.2 (s, 2C), 129.0 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s), 128.2 (s, 2C), 122.0 (s, 2C), 114.3 (s, 2C), 92.0 (s), 89.4 (s), 79.7 (s), 55.5 (s), 47.0 (s), 45.7 (s), 41.9 (s), 20.4 (s), 11.9 (s).

MS: m/z (ES+) 542 [(M+Na)⁺, 100%]

HPLC (ChiralPak IB, Hexane/EtOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 6.6 min, t_{major} = 5.3 min, er = 28 : 1.

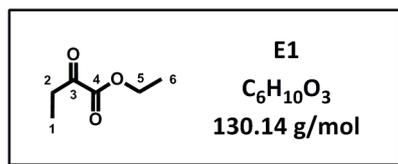
α_D^{22} (CH₂Cl₂, 9.90) = +9.7°

mp = 139 – 141 °C

Synthesis of 1,2-ketoesters E1 – E8

Synthesis of ethyl 2-oxobutanoate E1

In a round-bottom flask fitted with a Dean-Stark apparatus was introduced 2-oxobutyric acid (1.021 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) and ethanol (10 mL, 172 mmol, 17.00 eq.) in toluene. One drop of concentrated sulfuric acid was added and the reaction was run at 115 °C for 5 hours. The mixture was then cooled to room temperature, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, water and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the compound **E1** as a colorless oil (1.067 g, 82%).



R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂CO).

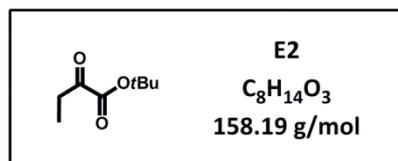
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 195.1 (s, C3), 160.8 (s, C4), 62.0 (s, C5), 32.5 (s, C2), 13.6 (s, C6), 6.8 (s, C1).

General procedure for the synthesis of 1,2-ketoesters E2 – E5

To a solution of 1,2-ketoacid (1.00 eq.), alcohol (2.00 eq.) and pyridine (2.5 eq.) in THF (0.75 M) cooled to 0 °C was added dropwise mesyl chloride (1.20 eq.) over 20 minutes. A white precipitate appeared and the reaction was stirred for 18 hours at room temperature. Water was added and the reaction mixture was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 5:95).

Ter-butyl 2-oxobutanoate E2



The ketoester **E2** was synthesized starting from 2-oxobutyric acid (4.9 mmol) and *ter*-butanol (9.8 mmol) according to the above procedure and was obtained as a colorless liquid (375 mg, 49%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.73

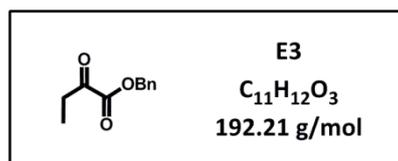
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 2.78 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 1.52 (s, 9H, 3 x CH₃), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂CO).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 195.3 (s), 160.6 (s), 83.9 (s), 32.6 (s), 27.8 (s), 7.5 (s).

Benzyl 2-oxobutanoate E3



The ketoester **E3** was synthesized starting from 2-oxobutyric acid (6.5 mmol) and benzyl alcohol (13.0 mmol) according to the above procedure and was obtained as a colorless liquid (720 mg, 58%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

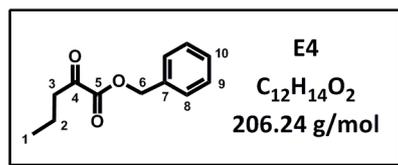
δ 7.41 – 7.37 (m, 5H, ArH), 5.26 (s, 2H, OCH₂), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 194.1 (s), 160.8 (s), 134.5 (s), 128.8 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 67.8 (s), 27.4 (s), 7.9 (s).

MS: m/z (ES+) 215 [(M+Na)⁺, 100%], 247 (80)

Benzyl 2-oxopentanoate E4



The ketoester **E4** was synthesized starting from 2-oxovaleric acid (6.5 mmol) and benzyl alcohol (13.0 mmol) according to the above procedure and was obtained as a colorless liquid (890 mg, 67%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.83

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

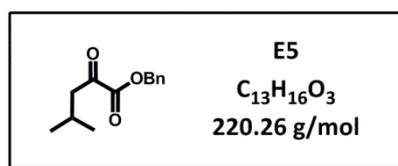
δ 7.40 – 7.37 (m, 5H, ArH), 5.28 (s, 2H, OCH_2), 2.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.66 (h, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 194.2 (s, C4), 161.0 (s, C5), 134.5 (s, C7), 128.8 (s, C10), 128.7 (s, 2C, C9), 128.6 (s, 2C, C8), 67.8 (s, C6), 41.2 (s, C3), 16.4 (s, C2), 13.4 (s, C1).

MS: m/z [Found (ES $^+$): $[M+NH_4]^+$ 224.1279, $C_{12}H_{18}NO_3$ requires 224.1281]

Benzyl 2-oxopentanoate E5



The ketoester **E5** was synthesized starting from 4-methyl-2-oxovaleric acid (6.5 mmol) and benzyl alcohol (13.0 mmol) according to the above procedure and was obtained as a colorless liquid (1.433 g, > 99%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.73

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.40 – 7.36 (m, 5H, ArH), 5.27 (s, 2H, OCH_2), 2.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.18 (septuplet, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, 2 x CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

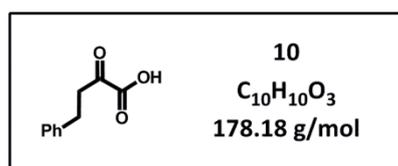
δ 193.9 (s), 161.1 (s), 134.5 (s), 128.7 (s), 128.6 (s, 2C), 128.5 (s, 2C), 67.8 (s), 47.9 (s), 24.1 (s), 22.4 (s, 2C).

MS: m/z [Found (ES $^+$): $[M+NH_4]^+$ 238.1432, $C_{13}H_{20}NO_3$ requires 238.1438].

Synthesis of benzyl 2-oxo-4-phenylbutanoate E6

Step 1: Synthesis of 2-oxo-4-phenylbutanoic acid **10**

Ethyl 2-oxopentanoate (0.46 mL, 2.4 mmol, 1.0 eq.) was solubilized in a 1M aqueous solution of HCl and the solution was heated at reflux for 4 hours. The reaction was cooled down and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford **10** as a white solid (427 mg, > 99%) which was engaged in the following step without purification.



Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.00

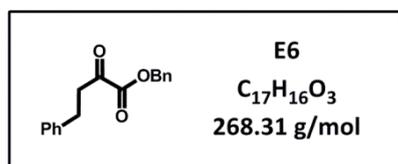
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.32 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 3H, ArH), 3.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 3.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, ArCH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 195.0 (s), 159.1 (s), 139.5 (s), 128.7 (s, 2C), 128.3 (s, 2C), 126.6 (s), 38.9 (s), 29.0 (s).

Step 2: Synthesis of benzyl 2-oxo-4-phenylbutanoate **E6**



2-oxo-4-phenylbutanoic acid **9** (2.4 mmol) was then engaged in the previous general procedure and the ketoester **E6** was isolated as a white solid (342 mg, 54%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.57

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.43 – 7.39 (m, 5H, ArH), 7.33 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 3H, ArH), 5.29 (s, 2H, OCH₂), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CO), 2.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArCH₂).

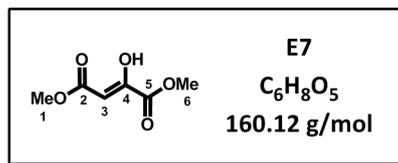
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 193.1 (s), 160.6 (s), 139.9 (s), 134.4 (s), 128.7 (s), 128.6 (s, 4C), 128.5 (s, 2C), 128.3 (s, 2C), 126.3 (s), 67.9 (s), 41.0 (s), 28.9 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 286.1439, C₁₇H₂₀NO₃ requires 286.1438].

Synthesis of dimethyl 2-hydroxyfumarate E7

A solution of 2-oxosuccinic acid (660 mg, 5.0 mmol, 1.00 eq.) and concentrated sulfuric acid (3 drops) in methanol was heated at reflux for 3 hours. The mixture was then cooled down and methanol was removed. The residue was then taken up in ethyl acetate and the resulting organic phase was washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give **E7** as a clean white solid (520 mg, 65%).



Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.23

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 11.57 (s, 1H, OH), 6.02 (s, 1H, CH), 3.88 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 172.2 (s, C4), 162.1 (s, C2), 159.1 (s, C5), 96.7 (s, C3), 53.0 (s, C6), 52.1 (s, C1).

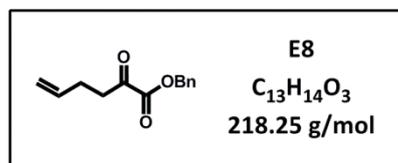
MS: m/z (ES+) 161 [(M+H) $^+$, 100%], 183 (40)

mp = 71 – 72 °C

Typical procedure for the synthesis of 1,2-ketoesters E8 and E9

To dibenzyl glyoxylate (1.0 eq.) in dichloromethane (0.6 M) was added dropwise at 0 °C a solution of Grignard reagent (1.0 eq.) over 20 minutes. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Further purification by column chromatography on silica gel (eluent: diethyl ether/petroleum ether, 1:6) afforded the desired products.

Benzyl 2-oxohex-5-enoate E8



The ketoester **E9** was synthesized starting from but-3-en-1-ylmagnesium bromide (5.0 mmol) according to the above procedure and obtained as a colorless oil (620 mg, 57%).

R_f (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.53

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

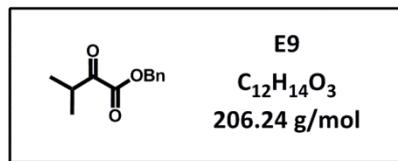
δ 7.43 – 7.39 (m, 5H, ArH), 5.83 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.30 (s, 2H, OCH₂), 5.08 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.03 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 2.40 (dt, *J* = 7.2, 6.6 Hz, 2H, CH₂CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 193.4 (s), 160.8 (s), 134.4 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 115.9 (s), 67.9 (s), 38.6 (s), 26.9 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 236.1282, C₁₃H₁₈NO₃ requires 236.1281].

Benzyl 3-methyl-2-oxobutanoate E9



The ketoester **E9** was synthesized starting from isopropylmagnesium bromide (3.7 mmol) according to the above procedure and obtained as a light yellow oil (259 mg, 34%).

Rf (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.56

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.39 – 7.36 (m, 5H, ArH), 5.29 (s, 2H, OCH₂), 3.25 (septuplet, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 1.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2 x CH₃).

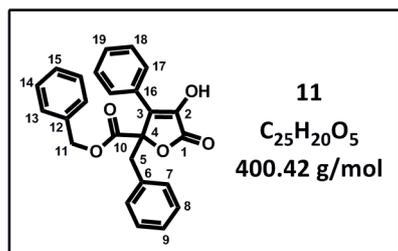
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 197.8 (s), 161.6 (s), 134.6 (s), 128.7 (s), 128.6 (s, 2C), 128.5 (s, 2C), 67.6 (s), 37.1 (s), 17.0 (s, 2C).

MS: m/z (ES+) 229 [(M+Na)⁺, 100%], 261 (50)

Synthesis of isotetronic acid derivative 11

To a solution of phenylpyruvic acid (821 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq.), benzyl alcohol (1.0 mL, 10.0 mmol, 2.0 eq.) and pyridine (1.0 mL, 12.5 mmol, 2.5 eq.) in THF (7 mL) cooled to 0 °C was added dropwise mesyl chloride (30 µL, 6.0 mmol, 1.2 eq.) over 20 minutes. A white precipitate appeared and the reaction was stirred for 18 hours at room temperature. Water was added and the reaction mixture was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether,10:90). The compound **11** was isolated as an orange oil (379 mg, 38%).



Rf (Et₂O/PE, 20 : 80) = 0.66

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.45 – 7.20 (m, 13H, ArH), 6.33 (s, 1H, OH), 5.27 (s, 2H, OCH₂), 3.58 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, ArCH₂), 3.52 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, ArCH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 165.0 (s, C10), 163.0 (s, C1), 135.2 (s, C2), 134.3 (s, C16), 132.1 (s, C12), 131.0 (s, 2C, C7), 130.5 (s, C6), 130.0 (s, C19), 129.8 (s, 2C, C14), 129.0 (s, C15), 128.7 (s, 2C, C18), 128.6 (s, 2C, C8), 128.4 (s, 2C, C13), 128.0 (s, 2C, C17), 127.8 (s, C9), 109.7 (s, C3), 105.2 (s, C4), 68.4 (s, C11), 40.6 (s, C5).

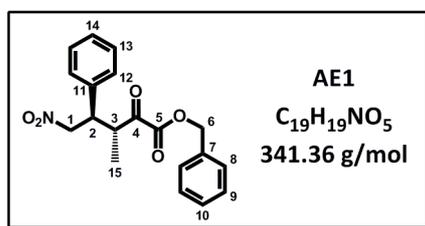
MS: m/z (ES+) 423 [(M+Na)⁺, 100%], 435 (20)

Synthesis of Michael adducts AE1 – AE19

Typical procedure for the enantioselective Michael addition

Catalyst **II** (0.1 eq.) was added to a solution of nitroalkene (1.00 eq.) and 1,2-ketoester (2.00 eq.) in ethyl acetate (0.5 M) at room temperature. The reaction was stirred until complete conversion of the starting materials (monitored by TLC). Purification by flash column chromatography (silica gel, eluent: ethyl acetate/petroleum ether) afforded the pure Michael adduct. The *anti/syn* diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR spectroscopy analysis of the crude mixture and the enantiomeric excess by HPLC analysis on a chiral phase.

(3*R*,4*R*)-Benzyl 3-methyl-5-nitro-2-oxo-4-phenylpentanoate AE1



The Michael adduct **AE1** was synthesized starting from **E3** (0.4 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a colorless oil (58 mg, 85%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.36 – 7.13 (m, 10H, ArH), 5.16 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH_2O), 5.11 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH_2O), 4.73 (dd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.68 (dd, J = 12.9, 9.1 Hz, 1H, CH_2NO_2), 3.87 (ddd, J = 9.1, 8.5, 5.6 Hz, 1H, ArCH), 3.77 (dq, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H, CHCO), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ 195.0 (s, C4), 160.6 (s, C5), 137.3 (s, C11), 134.4 (s, C7), 129.2 (s, 2C, C9), 129.1 (s, C10), 128.9 (s, 2C, C13), 128.8 (s, 2C, C12), 128.4 (s, C14), 128.2 (s, 2C, C8), 77.4 (s, C1), 68.4 (s, C6), 45.4 (s, C3), 45.3 (s, C2), 13.7 (s, C15).

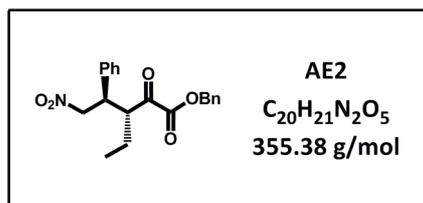
MS: m/z [Found (ES⁺): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 359.1602, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ requires 359.1601]

HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 16.8 min, t_{major} = 16.0 min, er = 24 : 1.

α_{D}^{22} (CHCl_3 , 1.00) = +3.5°

(3R,4R)-Benzyl 3-ethyl-5-nitro-2-oxo-4-phenylpentanoate AE2



The Michael adduct **AE2** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a white solid (63 mg, 89%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.47

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.38 – 7.34 (m, 3H, ArH), 7.29 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.23 – 7.18 (m, 3H, ArH), 7.15 – 7.12 (m, 2H, ArH), 5.14 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2O), 5.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2O), 4.71 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.66 (dd, $J = 12.8, 9.4$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 3.85 (ddd, $J = 9.4, 9.4, 5.4$ Hz, 1H, ArCH), 3.74 (ddd, $J = 9.4, 9.4, 3.7$ Hz, 1H, CHCO), 1.84 (ddq, $J = 13.5, 9.4, 7.4$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.73 (dq, $J = 13.5, 7.4, 3.7$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.1 (s), 160.6 (s), 136.7 (s), 134.1 (s), 129.0 (s, 2C), 128.8 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 128.1 (s), 128.0 (s, 2C), 77.7 (s), 68.1 (s), 51.5 (s), 44.7 (s), 22.2 (s), 11.3 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): $[M+NH_4]^+$ 373.1759, $C_{20}H_{25}N_2O_5$ requires 373.1758]

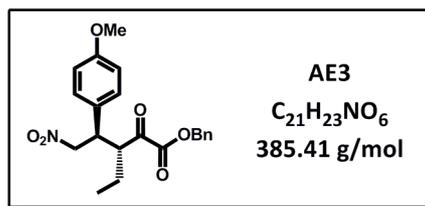
HPLC (Chiralpak IC, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm):

$t_{minor} = 7.8$ min, $t_{major} = 12.5$ min, er = 32 : 1.

α_D^{22} ($CHCl_3, 1.00$) = +13.2°

mp = 75 – 77 °C

(3R,4R)-Benzyl 3-ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2-oxopentanoate AE3



The Michael adduct **AE3** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and **N5** (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a light yellow solid (65 mg, 84%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.27

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.38 – 7.34 (m, 3H, ArH), 7.29 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 5.14 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2O), 5.09 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2O), 4.70 (dd, $J = 12.5, 5.0$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.61 (dd, $J = 12.5, 9.7$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 3.80 (ddd, $J = 9.7, 9.6, 5.0$ Hz, 1H, ArCH), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (ddd, $J = 9.6, 9.5, 3.8$ Hz, 1H, $CHCO$), 1.84 (ddq, $J = 13.9, 9.5, 7.4$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.71 (dq, $J = 13.9, 7.4, 3.8$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.2 (s), 160.6 (s), 159.2 (s), 134.2 (s), 129.2 (s, 2C), 128.8 (s), 128.6 (s, 2C), 128.5 (s, 2C), 114.4 (s, 2C), 78.1 (s), 68.1 (s), 55.1 (s), 51.7 (s), 44.2 (s), 22.4 (s), 11.2 (s). One quaternary carbon is missing. We assume it is merged with the peak of the quaternary carbon at 134.2 ppm.

MS: m/z [Found (ES⁺): $[M+NH_4]^+$ 403.1865, $C_{21}H_{27}N_2O_6$ requires 403.1864]

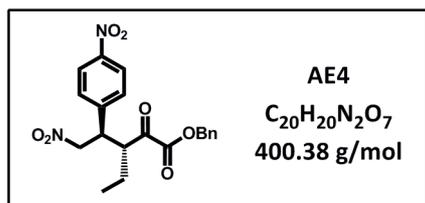
HPLC (Sepapak-2-HR, Hexane/EtOH = 50/50, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 6.7$ min, $t_{major} = 8.3$ min, er = 32 : 1.

α_D^{22} ($CHCl_3, 1.07$) = +17.6°

mp = 45 – 47 °C

(3R,4R)-Benzyl 3-ethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-nitro-2-oxopentanoate AE4



The Michael adduct **AE4** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 1-nitro-4-(2-nitrovinyl)benzene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a light yellow oil (71 mg, 88%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

δ 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.39 – 7.35 (m, 3H, ArH), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.29 – 7.27 (m, 2H, ArH), 5.17 (s, 2H, CH_2O), 4.76 (dd, $J = 13.0, 4.9$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.67 (dd, $J = 13.0, 9.8$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.00 (ddd, $J = 9.8, 9.6, 4.9$ Hz, 1H, ArCH), 3.78 (ddd, $J = 9.6, 9.3, 4.4$ Hz, 1H, CHCO), 1.84 (ddq, $J = 14.0, 9.3, 7.4$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.71 (dq, $J = 14.0, 7.4, 4.4$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ 194.4 (s), 160.4 (s), 147.5 (s), 144.4 (s), 133.9 (s), 129.1 (s, 3C), 128.7 (s, 4C), 124.1 (s, 2C), 77.1 (s), 68.4 (s), 50.8 (s), 43.9 (s), 22.2 (s), 10.7 (s).

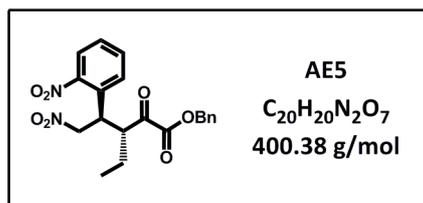
MS: m/z [Found (ES $^+$): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 418.1610, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7$ requires 418.1609]

HPLC (Chiralpak IC, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm):

$t_{\text{minor}} = 16.7$ min, $t_{\text{major}} = 24.7$ min, er = 32 : 1.

α_D^{22} ($\text{CHCl}_3, 1.00$) = +10.1 $^\circ$

(3R,4R)-Benzyl 3-ethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-nitro-2-oxopentanoate AE5



The Michael adduct **AE5** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 1-nitro-2-(2-nitrovinyl)benzene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a light orange oil (80 mg, > 99%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.86 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 7.39 – 7.29 (m, 7H, ArH), 5.18 (s, 2H, CH_2O), 4.91 (dd, $J = 13.0, 4.7$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.85 (dd, $J = 13.0, 6.3$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.39 (ddd, $J = 10.0, 6.3, 4.7$ Hz, 1H, ArCH), 4.06 (ddd, $J = 10.0, 8.7, 4.3$ Hz, 1H, CHCO), 1.96 – 1.82 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.1 (s), 160.7 (s), 149.8 (s), 134.1 (s), 133.3 (s), 132.3 (s), 129.0 (s), 128.8 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 125.5 (s), 76.7 (s), 68.2 (s), 49.9 (s), 38.7 (s), 22.3 (s), 10.5 (s).

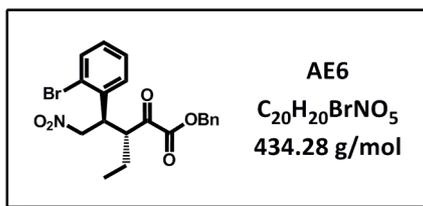
MS: m/z [Found (ES $^+$): $[M+NH_4]^+$ 418.1609, $C_{20}H_{24}N_3O_7$ requires 418.1609]

HPLC (Chiralpak IC, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 11.2$ min, $t_{major} = 13.4$ min, er = 66 : 1.

α_D^{23} ($CHCl_3, 1.06$) = +43.2 $^\circ$

(3R,4R)-Benzyl 3-ethyl-4-(2-bromophenyl)-5-nitro-2-oxopentanoate AE6



The Michael adduct **AE6** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 1-bromo-2-(2-nitrovinyl)benzene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a colorless oil (84 mg, 98%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.43

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.38 – 7.34 (m, 3H, ArH), 7.32 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.18 – 7.16 (m, 2H, ArH), 7.09 – 7.05 (m, 1H, ArH), 5.18 (s, 2H, CH_2O), 4.78 – 4.72 (m, 2H, CH_2NO_2), 4.36 (ddd, $J = 9.2, 7.4, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 3.98 (ddd, $J = 9.3, 9.2, 4.2$ Hz, 1H, CHCO), 1.90 – 1.77 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.3 (s), 160.9 (s), 136.1 (s), 134.2 (s), 133.9 (s), 129.6 (s), 128.8 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 127.9 (s), 76.1 (s), 68.2 (s), 49.7 (s), 42.9 (s), 22.1 (s), 11.1 (s).

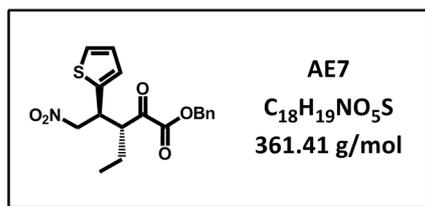
MS: m/z [Found (ES $^+$): $[M+NH_4]^+$ 451.0861, $C_{20}H_{24}N_2O_5Br$ requires 451.08063]

HPLC (Chiralpak IC, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 6.7$ min, $t_{major} = 8.3$ min, er = 66 : 1.

α_D^{23} ($CHCl_3, 1.00$) = +28.5 $^\circ$

(3R,4S)-Benzyl 3-ethyl-5-nitro-2-oxo-4-(thiophen-2-yl)pentanoate AE7



The Michael adduct **AE7** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and **N11** (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a colorless oil (64 mg, 88%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.37

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.39 – 7.32 (m, 5H, ArH), 7.16 – 7.14 (m, 1H, ArH), 6.87 – 6.84 (m, 2H, ArH), 5.21 (s, 2H, CH_2O), 4.72 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.63 (dd, $J = 12.8, 8.9$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.21 (ddd, $J = 8.9, 8.9, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 3.73 (ddd, $J = 8.9, 8.8, 4.5$ Hz, 1H, CHCO), 1.84 (1H, ddq, $J = 14.0, 8.8, 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.71 (1H, dqd, $J = 14.0, 7.4, 4.5$ Hz, CH_2CH_3), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 194.6 (s), 160.5 (s), 139.3 (s), 134.2 (s), 128.8 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 127.1 (s), 127.0 (s), 125.5 (s), 78.3 (s), 68.2 (s), 52.0 (s), 39.7 (s), 22.1 (s), 11.1 (s).

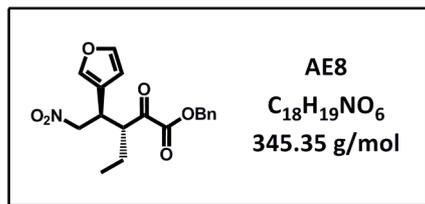
MS: m/z [Found (ES+): $[M+NH_4]^+$ 372.1322, $C_{18}H_{23}N_2O_5S$ requires 379.1322]

HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 19.0$ min, $t_{major} = 17.1$ min, er = 39 : 1.

α_D^{22} ($CHCl_3, 1.05$) = +30.0°

(3R,4R)-Benzyl 3-ethyl-4-(furan-3-yl)-5-nitro-2-oxopentanoate AE8



The Michael adduct **AE8** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 3-(2-nitrovinyl)furan (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a white solid (50 mg, 72%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.33

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.39 – 7.34 (m, 5H, ArH), 7.29 – 7.27 (m, 1H, ArH), 7.23 – 7.21 (m, 1H, ArH), 6.26 – 6.24 (m, 1H, ArH), 5.22 (s, 2H, CH_2O), 4.64 (dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.52 (dd, $J = 12.6, 9.3$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.21 (ddd, $J = 8.9, 8.9, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 3.73 (ddd, $J = 8.9, 8.8, 4.5$ Hz, 1H, CHCO), 1.79 (1H, ddq, $J = 13.9, 8.8, 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.65 (1H, dqd, $J = 13.9, 7.4, 4.5$ Hz, CH_2CH_3), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.0 (s), 160.8 (s), 143.8 (s), 140.7 (s), 134.2 (s), 128.9 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 121.0 (s), 109.2 (s), 75.5 (s), 68.3 (s), 50.6 (s), 35.6 (s), 22.0 (s), 11.2 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+NH_4]^+$ 346.1292, $C_{18}H_{20}NO_6$ requires 346.1285]

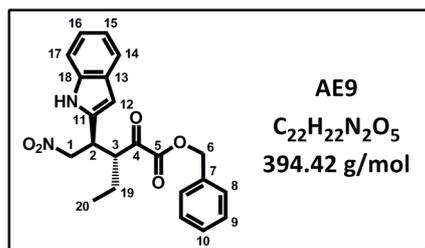
HPLC (Chiralpak IB, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 8.0$ min, $t_{major} = 8.9$ min, er = 32 : 1.

α_D^{22} ($CHCl_3, 1.01$) = +19.9°

mp = 82 – 84 °C

(3R,4S)-Benzyl 3-ethyl-4-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-5-nitro-2-oxopentanoate AE9



The Michael adduct **AE9** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 3-(2-nitrovinyl)-1*H*-indole (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a colorless oil (69 mg, 89%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.30

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

δ 7.96 (br s, 1H, NH), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.36 – 7.31 (m, 3H, ArH), 7.28 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.21 – 7.18 (m, 3H, ArH), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 0.9 Hz, 1H, ArH), 6.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, ArH), 4.99 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂O), 4.93 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂O), 4.75 (dd, *J* = 12.6, 8.2 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.71 (dd, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.19 (ddd, *J* = 8.4, 8.2, 6.0 Hz, 1H, ArCH), 3.84 (ddd, *J* = 10.0, 8.4, 4.0 Hz, 1H, CHCO), 1.92 – 1.67 (m, 2H, CH₂), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 195.8 (s, C4), 161.0 (s, C5), 136.3 (s, C11), 134.5 (s, C18), 129.0 (s, C7), 128.9 (s, 2C, C9), 128.8 (s, 2C, C8), 125.9 (s, C13), 123.5 (s, C10), 122.9 (s, C16), 120.4 (s, C14), 118.9 (s, C15), 111.7 (s, C17), 111.6 (s, C12), 77.6 (s, C1), 68.1 (s, C6), 51.7 (s, C3), 37.0 (s, C2), 22.4 (s, C19), 11.9 (s, C20).

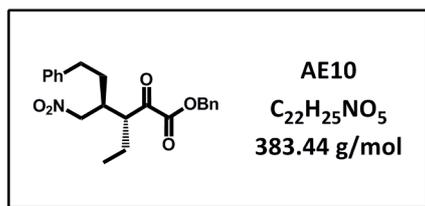
MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 412.1858, C₂₂H₂₆N₃O₅ requires 412.1867]

HPLC (Chiralpak IB, Hexane/EtOH/CHCl₃ = 80/10/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 15.2 min, t_{major} = 13.5 min, er = 32 : 1.

α_D²⁰ (CHCl₃, 1.00) = +6.3°

(3R,4S)-Benzyl 3-ethyl-4-(nitromethyl)-2-oxo-6-phenylhexanoate AE10



The Michael adduct **AE10** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and **N12** (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a light yellow oil (42 mg, 55%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.33

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.41 – 7.37 (m, 5H, ArH), 7.30 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.22 – 7.18 (m, 1H, ArH), 7.15 – 7.12 (m, 2H, ArH), 5.30 (s, 2H, CH_2O), 4.43 (dd, $J = 13.1, 5.7$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.31 (dd, $J = 13.1, 7.0$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 3.42 (ddd, $J = 9.4, 5.1, 4.3$ Hz, 1H, CHCO), 2.69 – 2.63 (m, 3H, $PhCH_2CH_2CH$), 1.78 – 1.68 (m, 3H, $CH_2CH_3 + PhCH_2CH_2CH$), 1.57 – 1.51 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.8 (s), 161.2 (s), 140.4 (s), 134.2 (s), 128.9 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 4C), 128.3 (s, 2C), 126.3 (s), 76.2 (s), 68.3 (s), 49.6 (s), 37.2 (s), 33.1 (s), 31.5 (s), 19.9 (s), 11.7 (s).

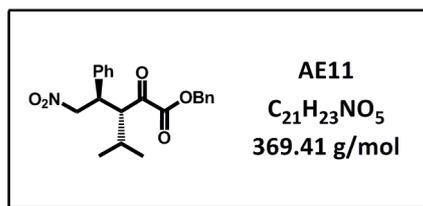
MS: m/z [Found (ES+): $[M+NH_4]^+$ 401.2073, $C_{22}H_{29}N_2O_5$ requires 401.2071]

HPLC (Chiralpak IB, Hexane/iPrOH = 95/5, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm):

$t_{minor} = 14.6$ min, $t_{major} = 15.5$ min, er = 32 : 1.

α_D^{22} ($CHCl_3, 1.10$) = -18.3°

(3R,4R)-Benzyl 3-isopropyl-5-nitro-2-oxo-4-phenylpentanoate AE11



The Michael adduct **AE11** was synthesized starting from **E5** (0.4 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a white solid (13 mg, 36%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.35 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.24 – 7.17 (m, 7H, ArH), 5.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2O), 5.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2O), 4.72 (dd, $J = 11.9, 4.8$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.63 (dd, $J = 11.9, 10.0$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.07 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, CHCO), 3.92 (ddd, $J = 11.2, 10.0, 4.8$ Hz, 1H, ArCH), 2.11 (dseptuplet, $J = 6.9, 4.8$ Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 195.1 (s), 160.8 (s), 136.9 (s), 134.2 (s), 128.9 (s, 2C), 128.7 (s), 128.6 (s, 2C), 128.5 (s, 2C), 128.2 (s, 2C), 128.1 (s), 78.5 (s), 68.1 (s), 53.1 (s), 43.5 (s), 28.8 (s), 21.2 (s), 16.6 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+NH_4]^+$ 387.1914, $C_{21}H_{27}N_2O_5$ requires 387.1914]

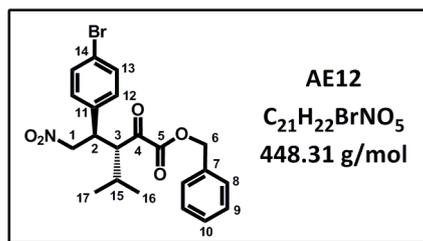
HPLC (Chiralpak IA, Hexane/iPrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 8.1$ min, $t_{major} = 8.7$ min, er = 21 : 1.

α_D^{22} ($CHCl_3, 0.86$) = +50.9°

mp = 109 – 111 °C

(3*R*,4*R*)-Benzyl 4-(4-bromophenyl)-3-isopropyl-5-nitro-2-oxopentanoate AE12



The Michael adduct **AE12** was synthesized starting from **E5** (0.4 mmol) and 1-bromo-4-(2-nitrovinyl)benzene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a white solid (36 mg, 41%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.27

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.37 – 7.35 (m, 3H, ArH), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.26 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 5.14 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH_2O), 5.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH_2O), 4.70 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.56 (dd, J = 12.4, 10.2 Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.02 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1H, CHCO), 3.90 (ddd, J = 11.2, 10.2, 4.6 Hz, 1H, ArCH), 2.10 (dseptuplet, J = 7.0, 4.8 Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 194.9 (s, C4), 160.8 (s, C5), 136.0 (s, C11), 134.1 (s, C7), 132.1 (s, 2C, C12), 129.9 (s, 2C, C13), 128.9 (s, C10), 128.7 (s, 2C, C9), 128.6 (s, 2C, C8), 122.2 (s, C14), 78.2 (s, C1), 68.3 (s, C6), 52.9 (s, C3), 42.9 (s, C2), 28.8 (s, C15), 21.1 (s, C16), 16.5 (s, C17).

MS: m/z [Found (ES⁺): $[M+NH_4]^+$ 465.1023, $C_{21}H_{26}N_2O_5Br$ requires 465.1020]

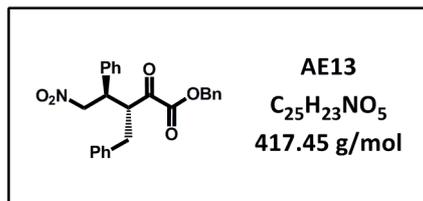
HPLC (Chiralpak IC, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 220 nm):

t_{minor} = 6.0 min, t_{major} = 6.6 min, er = 21 : 1.

α_D^{22} ($CHCl_3$, 1.07) = +60.0°

mp = 86 – 88 °C

(3R,4R)-Benzyl 3-benzyl-5-nitro-2-oxo-4-phenylpentanoate AE13



The Michael adduct **AE13** was synthesized starting from **E6** (0.4 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a white solid (58 mg, 70%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.40

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.35 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.25 – 7.16 (m, 10H, ArH), 7.10 – 7.08 (m, 2H, ArH), 4.94 (s, 2H, CH_2O), 4.80 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.73 (dd, $J = 12.8, 9.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4.23 (ddd, $J = 9.0, 7.7, 4.2$ Hz, 1H, CHCO), 3.94 (ddd, $J = 9.2, 9.0, 5.4$ Hz, 1H, ArCH), 3.02 (dd, $J = 13.5, 7.7$ Hz, 2H, $ArCH_2$), 2.95 (dd, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 2H, $ArCH_2$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 194.8 (s), 159.9 (s), 136.8 (s), 136.4 (s), 134.0 (s), 129.1 (s, 2C), 128.9 (s, 2C), 128.8 (s, 2C), 128.7 (s), 128.6 (s, 2C), 128.5 (s, 2C), 128.3 (s), 128.1 (s, 2C), 127.0 (s), 77.6 (s), 68.0 (s), 51.4 (s), 45.5 (s), 35.7 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): $[M+NH_4]^+$ 435.1915, $C_{25}H_{27}N_2O_5$ requires 435.1914]

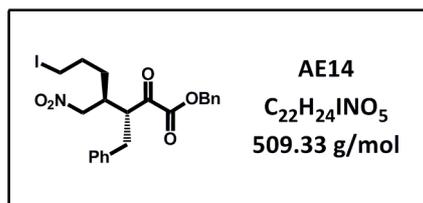
HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm):

$t_{minor} = 13.8$ min, $t_{major} = 15.8$ min, er = 9 : 1.

α_D^{22} ($CHCl_3, 1.06$) = +24.1°

mp = 124 – 125 °C

(3R,4S)-Benzyl 3-benzyl-6-iodo-4-(nitromethyl)-2-oxohexanoate AE14



The Michael adduct **AE14** was synthesized starting from **E6** (0.4 mmol) and 4-iodo-1-nitrobut-1-ene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a light yellow oil (44 mg, 44%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.53

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.38 – 7.36 (m, 4H, ArH), 7.32 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.19 (m, 2H, ArH), 7.14 – 7.12 (m, 2H, ArH), 5.16 (s, 2H, CH₂O), 4.48 (dd, *J* = 13.2, 5.5 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.35 (dd, *J* = 13.2, 7.0 Hz, 1H, CH₂NO₂), 3.84 (ddd, *J* = 9.7, 5.1, 4.9 Hz, 1H, CHCO), 3.17 – 3.09 (m, 2H, ICH₂CH₂CH₂CH), 2.95 (dd, *J* = 13.6, 9.7 Hz, 1H, ArCH₂), 2.85 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H, ArCH₂), 2.65 (m, 1H, ICH₂CH₂CH₂CH), 1.89 – 1.85 (m, 2H, ICH₂CH₂CH₂CH), 1.70 – 1.66 (m, 1H, ICH₂CH₂CH₂CH), 1.61 – 1.52 (m, 1H, ICH₂CH₂CH₂CH)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 195.0 (s), 160.4 (s), 137.3 (s), 134.1 (s), 128.9 (s, 3C), 128.8 (s, 2C), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 127.0 (s), 76.2 (s), 68.3 (s), 49.7 (s), 37.3 (s), 32.9 (s), 30.6 (s), 5.1 (s). One methylene is missing. We assume it is merged with the peak of the methylene at 30.6 ppm.

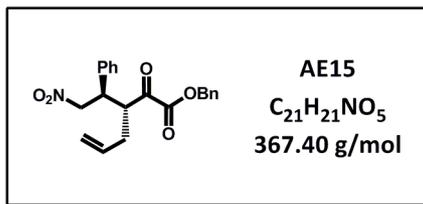
MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 527.1039, C₂₂H₂₈N₂O₅I requires 527.1038]

HPLC (Chiralpak IB, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 11.4 min, t_{major} = 18.2 min, er = 19 : 1.

α_D²² (CHCl₃, 1.04) = -9.3°

(R)-Benzyl 3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxohex-5-enoate AE15



The Michael adduct **AE15** was synthesized starting from **E8** (0.4 mmol) and *trans*- β -nitrostyrene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a white solid (346 mg, 94%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.27

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.37 – 7.35 (m, 3H, ArH), 7.29 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 3H, ArH), 7.16 – 7.13 (m, 2H, ArH), 5.66 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 7.8, 6.2$ Hz, 1H, CH₂=CH), 5.13 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂O), 5.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂O), 5.08 – 5.02 (m, 2H, CH₂=CH), 4.78 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.69 (dd, $J = 12.8, 9.4$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 3.95 (ddd, $J = 9.5, 8.9, 4.6$ Hz, 1H, CHCO), 3.88 (ddd, $J = 9.5, 9.4, 5.2$ Hz, 1H, ArCH), 2.52 – 2.43 (m, 2H, CH₂=CHCH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 194.4 (s), 160.3 (s), 136.5 (s), 134.1 (s), 132.9 (s), 129.0 (s, 2C), 128.8 (s), 128.6 (s, 4C), 128.2 (s), 128.1 (s, 2C), 118.9 (s), 77.6 (s), 68.1 (s), 49.2 (s), 44.6 (s), 33.3 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 385.1758, C₂₁H₂₅N₂O₅ requires 385.1758]

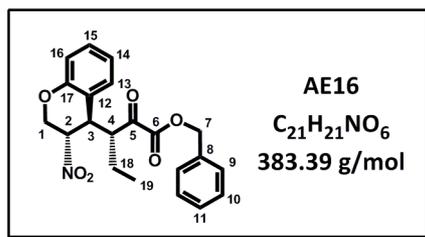
HPLC (Chiralpak IC, Hexane/iPrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm):

$t_{\text{minor}} = 11.0$ min, $t_{\text{major}} = 19.0$ min, er = 28 : 1.

α_D^{22} (CHCl₃, 1.00) = +4.8°

mp = 56 – 58 °C

(R)-Benzyl 3-((3S,4R)-3-nitrochroman-4-yl)-2-oxopentanoate AE16



The Michael adduct **AE16** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 3-nitro-2*H*-chromene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a light orange oil (61 mg, 80%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.40 – 7.34 (m, 5H, ArH), 7.16 – 7.11 (m, 2H, ArH), 6.92 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, ArH), 5.19 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂O), 5.15 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂O), 4.79 (ddd, *J* = 3.4, 3.4, 3.1 Hz, 1H, OCH₂CHNO₂), 4.74 (dd, *J* = 12.4, 3.4 Hz, 1H, OCH₂CHNO₂), 4.42 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H, OCH₂CHNO₂), 4.10 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 1H, ArCH), 3.78 (ddd, *J* = 10.8, 6.0, 3.1 Hz, 1H, CHCO), 1.87 (ddq, *J* = 13.7, 10.8, 7.3 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1.44 (ddq, *J* = 13.7, 7.3, 3.1 Hz, 1H, CH₂CH₃), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 194.7 (s, C5), 160.3 (s, C6), 153.7 (s, C17), 134.1 (s, C8), 129.1 (s, C13), 128.9 (s, 2C, C10), 128.7 (s, 2C, C9), 128.6 (s, 2C, C11 + C12), 122.3 (s, C15), 118.7 (s, C14), 117.4 (s, C16), 79.4 (s, C2), 68.4 (s, C1), 64.1 (s, C7), 52.9 (s, C4), 37.8 (s, C3), 20.5 (s, C18), 12.2 (s, C19).

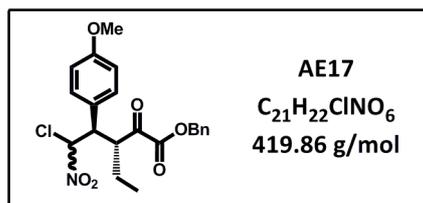
MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 401.1710, C₂₁H₂₅N₂O₆ requires 401.1704]

HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 9.4 min, t_{major} = 8.1 min, er = 66 : 1.

α_D²² (CHCl₃, 1.02) = -114.9°

(3*R*,4*R*)-Benzyl 5-chloro-3-ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-nitro-2-oxopentanoate AE17



The Michael adduct **AE17** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 2-chloro-2-nitrovinylbenzene (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a light yellow oil (79 mg, 94%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.43

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

Diastereomer 1: δ 7.37 – 7.30 (m, 5H, ArH), 7.08 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 2H, ArH), 6.72 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 2H, ArH), 6.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, CHCl), 5.13 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂O), 5.10 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂O), 4.16 (dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H, ArCH), 4.03 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 4.3 Hz, 1H, CHCO), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 1.96 – 1.76 (m, 2H, CH₂), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

Diastereomer 2: δ 7.25 – 7.23 (m, 5H, ArH), 7.11 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 2H, ArH), 6.75 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 2H, ArH), 6.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHCl), 5.20 (s, 2H, CH₂O), 4.06 – 4.00 (m, 1H, CHCO), 3.83 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 1H, ArCH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 1.96 – 1.76 (m, 2H, CH₂), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

Diastereomer 1: δ 194.3 (s), 160.5 (s), 159.9 (s), 134.1 (s), 130.6 (s, 2C), 128.8 (s), 128.6 (s, 2C), 128.5 (s, 2C), 124.0 (s), 114.1 (s, 2C), 94.4 (s), 68.1 (s), 55.1 (s), 49.9 (s), 49.4 (s), 22.8 (s), 10.4 (s).

Diastereomer 2: δ 195.0 (s), 161.0 (s), 159.8 (s), 134.1 (s), 130.6 (s, 2C), 128.8 (s), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 125.2 (s), 114.3 (s, 2C), 93.2 (s), 68.2 (s), 55.1 (s), 51.3 (s), 49.9 (s), 22.5 (s), 11.3 (s).

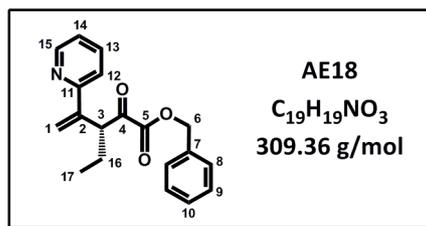
MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 437.1481, C₂₁H₂₆N₂O₆Cl requires 437.1474]

HPLC (Chiralpak IA, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 220 nm):

Diastereomer 1: t_{minor} = 9.7 min, t_{major} = 9.4 min, er = 32 : 1.

Diastereomer 2: t_{minor} = 12.3 min, t_{major} = 11.6 min, er = 66 : 1.

(R)-Benzyl 3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxohex-5-enoate AE18



The Michael adduct **AE18** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 2-(2-nitrovinyl)pyridine (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a colorless oil (38 mg, 63%).

R_f (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.33

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

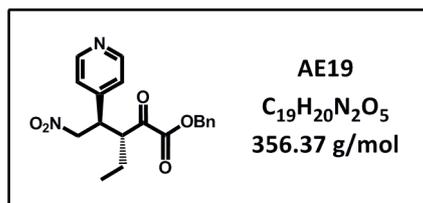
δ 8.05 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, ArH), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, ArH), 7.39 – 7.29 (m, 5H, ArH), 7.03 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 1.3 Hz, 1H, ArH), 5.90 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH₂=C), 5.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH₂=C), 5.34 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂), 5.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂), 4.31 (dd, *J* = 7.0, 3.8 Hz, 1H, CHCO), 2.03 (m, 1H, CH₂), 1.73 (m, 1H, CH₂), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 192.5 (s, C4), 162.1 (s, C5), 155.6 (s, C11), 147.3 (s, C2), 146.6 (s, C15), 136.5 (s, C13), 135.1 (s, C7), 128.7 (s, 2C, C9), 128.5 (s, 2C, C8), 128.4 (s, C10), 122.4 (s, C14), 119.5 (s, C12), 116.5 (s, C1), 67.3 (s, C6), 51.8 (s, C3), 22.9 (s, C16), 11.8 (s, C17).

MS: m/z (ES+) 310 [(M+H)⁺, 100 %], 332 (60)

(3R,4R)-Benzyl 3-ethyl-5-nitro-2-oxo-4-(pyridin-4-yl)pentanoate AE19



The Michael adduct **AE19** was synthesized starting from **E4** (0.4 mmol) and 4-(2-nitrovinyl)pyridine (0.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a colorless oil (61 mg, 86%).

R_f (pure EtOAc) = 0.73

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

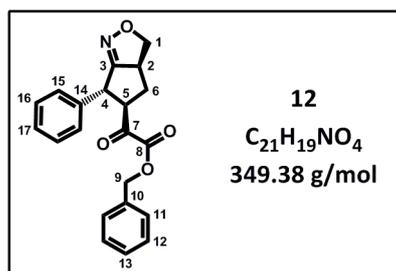
δ 8.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, ArH), 7.40 – 7.34 (m, 3H, ArH), 7.32 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, ArH), 5.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂), 5.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH₂), 4.72 (dd, *J* = 13.3, 5.3 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.66 (dd, *J* = 13.3, 9.4 Hz, 1H, CH₂NO₂), 3.88 (ddd, *J* = 9.4, 9.4, 5.3 Hz, 1H, ArCH), 3.76 (ddd, *J* = 9.4, 8.1, 4.0 Hz, 1H, CHCO), 1.86 – 1.68 (m, 2H, CH₂), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 193.3 (s), 159.4 (s), 149.4 (s, 2C), 145.3 (s), 133.0 (s), 128.0 (s, 2C), 127.8 (s, 3C), 127.6 (s, 2C), 122.1 (s), 67.4 (s), 49.5 (s), 42.3 (s), 20.8 (s), 9.8 (s).

Synthesis of isoxazoline 12

Michael adduct **AE15** (74 mg, 0.2 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in dry THF (1.0 mL) and allowed to stir under argon atmosphere. The temperature was lowered to -30 °C and trimethylsilyl chloride (76 μ L, 0.6 mmol, 3.00 eq.) followed by triethylamine (84 μ L, 0.6 mmol, 3.00 eq.) were added dropwise. The mixture was stirred for 1 hour while the temperature increased slowly to 25 °C. The reaction was then stirred for 48 hours under argon atmosphere. Water (10 mL) was added and the whole mixture was extracted with diethyl ether (3 \times 10 mL). The organic fractions were combined, washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the crude desired product which was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 30:70). The desired product **12** was isolated as a colorless oil (52 mg, 74%)



Rf (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.76

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.39 – 7.35 (m, 5H, ArH), 7.32 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.27 – 7.25 (m, 1H, ArH), 7.21 – 7.18 (m, 2H, ArH), 5.28 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH_2OAr), 5.24 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH_2OAr), 4.63 (dd, J = 9.3, 8.1 Hz, 1H, **H-1**), 4.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H-4**), 4.21 (ddd, J = 11.1, 7.8, 7.3 Hz, 1H, **H-5**), 4.06 (m, 1H, **H-2**), 3.92 (dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 1H, **H-1**), 2.62 (ddd, J = 11.7, 10.5, 7.3 Hz, 1H, **H-6**), 1.71 (ddd, J = 11.7, 11.1, 7.6 Hz, 1H, **H-6**).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

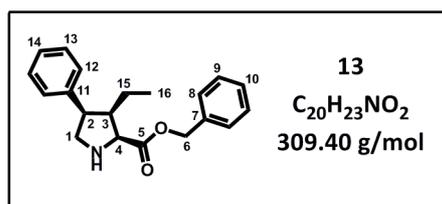
δ 191.9 (s, C7), 170.1 (s, C3), 160.6 (s, C8), 139.0 (s, C14), 134.1 (s, C10), 129.1 (s, 2C, C12), 129.0 (s, C13), 128.8 (s, 2C, C16), 128.7 (s, 2C, C15), 127.5 (s, C17), 127.1 (s, 2C, C11), 74.7 (s, C1), 68.4 (s, C9), 60.8 (s, C4), 55.0 (s, C5), 41.0 (s, C2), 31.7 (s, C6).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 350.1384, $C_{21}H_{20}NO_4$ requires 350.1387]

α_D^{22} ($CHCl_3$, 0.81) = +7.1°

Synthesis of pyrrolidine 13

Michael adduct **AE2** (107 mg, 0.3 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in dry THF (15 mL) and activated zinc powder (1.383 g, 21.0 mmol, 70 eq.) was added followed by acetic acid (15 mL). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction mixture was then concentrated and the residue taken up in a saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 15 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 40:60 then pure ethyl acetate). The desired pyrrolidine **13** was isolated as a colorless oil (64 mg, 69%).



R_f (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.33

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.37 – 7.27 (m, 7H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 3H, ArH), 5.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂O), 5.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂O), 3.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, **H-4**), 3.51 (dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz, 1H, **H-1**), 3.37 (m, 1H, **H-2**), 3.21 (dd, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 1H, **H-1**), 2.45 (br s, 1H, NH), 2.26 (m, 1H, **H-3**), 1.34 – 1.23 (m, 1H, **H-15**), 1.10 – 1.05 (m, 1H, **H-15**), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

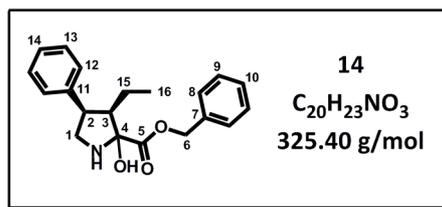
δ 175.6 (s, C5), 140.3 (s, C11), 135.7 (s, C7), 128.6 (s, 2C, C9), 128.5 (s, 2C, C13), 128.3 (s, C10), 128.2 (s, 2C, C12), 128.1 (s, 2C, C8), 126.4 (s, C14), 66.9 (s, C6), 64.5 (s, C4), 51.5 (s, C1), 51.0 (s, C3), 48.3 (s, C2), 22.0 (s, C15), 12.4 (s, C16).

MS: m/z (ES+) 310 [(M+H)⁺, 40%], 332 (100)

α_D²² (CHCl₃, 1.03) = +11.8°

Synthesis of hemiaminal **14** and imine **15**

Michael adduct **AE2** (36 mg, 0.1 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in dry THF (7 mL) and activated zinc powder (458 mg, 7.0 mmol, 70 eq.) was added followed by saturated aqueous ammonium acetate (7 mL). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction mixture was then extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 30:70 then 50:50 and finally pure ethyl acetate). The compound **14** was isolated as a white solid (20 mg, 62%).



R_f (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.30

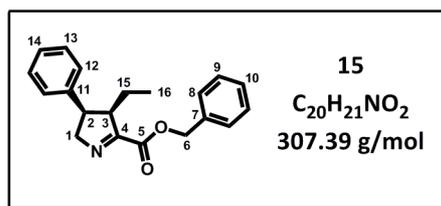
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.42 – 7.35 (m, 7H, ArH), 7.31 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.21 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, ArH), 5.40 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂O), 5.24 (br s, 1H, OH), 5.19 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂O), 4.21 (br s, 1H, NH), 3.75 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H, **H-1**), 3.55 (m, 1H, **H-2**), 3.24 (dd, *J* = 9.9, 8.7 Hz, 1H, **H-1**), 2.82 – 2.76 (m, 1H, **H-3**), 1.26 – 1.18 (m, 1H, **H-15**), 0.90 – 0.83 (m, 1H, **H-15**), 0.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 172.7 (s, C5), 139.6 (s, C11), 135.0 (s, C7), 129.9 (s, 2C, C9), 128.6 (s, 2C, C13), 128.5 (s, 2C, C12), 128.0 (s, 2C, C8), 127.0 (s, C10), 126.6 (s, C14), 93.4 (s, C4), 68.3 (s, C6), 62.1 (s, C1), 47.3 (s, C3), 42.6 (s, C2), 19.7 (s, C15), 12.0 (s, C16).

In acidic conditions, hemiaminal **14** turned into imine **15** which was obtained as a colorless oil (19 mg, > 99%).



Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.03

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

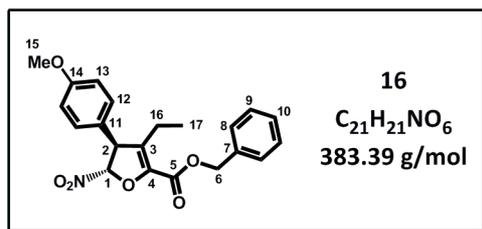
δ 7.37 – 7.35 (m, 2H, ArH), 7.32 – 7.23 (m, 6H, ArH), 7.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, ArH), 5.25 (s, 2H, CH_2O), 4.54 (dd, $J = 14.0, 10.8$ Hz, 1H, **H-1**), 4.19 (dd, $J = 14.0, 8.5$ Hz, 1H, **H-1**), 3.91 (ddd, $J = 10.8, 8.5, 6.6$ Hz, 1H, **H-2**), 3.42 (m, 1H, **H-3**), 1.42 – 1.35 (m, 1H, **H-15**), 1.31 – 1.20 (m, 1H, **H-15**), 0.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.5 (s, C5), 137.9 (s, C4), 135.8 (s, C11), 135.1 (s, C7), 128.8 (s, 2C, C9), 128.6 (s, 2C, C13), 128.4 (s, 3C, C12 + C10), 127.8 (s, 2C, C8), 127.6 (s, C14), 68.6 (s, C6), 66.9 (s, C1), 47.8 (s, C3), 41.7 (s, C2), 21.7 (s, C15), 11.5 (s, C16).

Synthesis of dihydrofuran **16**

To a solution of Michael adduct **AE2** (72 mg, 0.2 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (1 mL) under argon atmosphere was slowly added at 0 °C sodium hydride (0.3 mmol, 7 mg, 1.50 eq.). The suspension was heated at 60 °C for 18 hours. After completion of the reaction (monitored by mass spectrometry), the solution was cooled down, quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (5 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resulting crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 5:95 then 10:90), affording the dihydrofurane **16** as a yellow oil (44 mg, 71%).



R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.43

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.46 – 7.36 (m, 5H, ArH), 7.12 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 2H, ArH), 6.90 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 2H, ArH), 5.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, CHNO₂), 5.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂O), 5.34 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂O), 4.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArCH), 3.81 (s, 3H, ArOCH₃), 2.81 (dq, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 1H, CH₂), 2.04 (dq, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 1H, CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):

δ 160.0 (s, C5), 159.3 (s, C14), 135.0 (s, C4), 133.9 (s, C7), 128.7 (s, 4C, C9 + C12), 128.5 (s, C11), 128.4 (s, 2C, C8), 127.6 (s, C3), 114.8 (s, 2C, C13), 109.2 (s, C1), 67.2 (s, C6), 58.9 (s, C15), 55.3 (s, C2), 18.1 (s, C16), 12.7 (s, C17).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+NH₄]⁺ 401.1703, C₂₁H₂₅N₂O₆ requires 401.1707]

HPLC (Chiralpak IA, Hexane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm):

t_{minor} = 8.5 min, t_{major} = 9.9 min, ee = 96%.

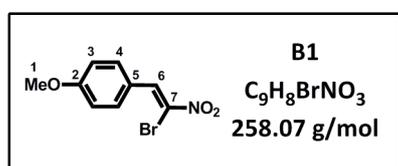
α_D²² (CHCl₃, 0.89) = +166.7°

Synthesis of α -bromo- α -nitroalkenes B1 – B5

Typical procedure for the preparation of α -bromo- α -nitroalkenes

In a round-bottom flask was introduced nitroalkene (1.00 eq.) and pyridine (1.20 eq.) in cyclohexane (0.5 M) at room temperature. The heterogeneous mixture was stirred at 55 °C until complete dissolution. Bromine (2.40 eq.) was added dropwise and the resulting solution was heated at reflux for 2.5 hours. After completion of the reaction (monitored by TLC), the solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and quenched with a saturated aqueous solution of sodium sulfite. The organic layer was washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered and solvents were evaporated *in vacuo*. The crude compound was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether, 10:90).

(Z)-1-(2-Bromo-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene B1



The nitroalkene **B1** was synthesized starting from **N5** (11.2 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a yellow solid (1.994 g, 69%).

Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.23

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.64 (s, 1H, CH), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, $ArOCH_3$).

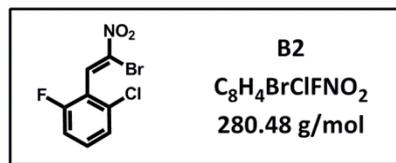
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 162.9 (s, C2), 136.5 (s, C6), 133.6 (s, 2C, C4), 130.8 (s, C5), 122.6 (s, C7), 114.6 (s, 2C, C3), 55.7 (s, C1).

MS: m/z (ES+) 280 [(M+Na) $^+$, 100%], 282 (100)

mp = 66 – 68 °C

(Z)-2-(2-Bromo-2-nitrovinyl)-1-chloro-3-fluorobenzene B2



The nitroalkene **B2** was synthesized starting from 1-chloro-3-fluoro-2-(2-nitrovinyl)benzene (1.5 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a yellow oil (239 mg, 57%).

Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

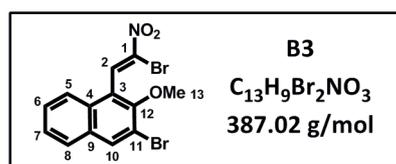
δ 8.45 (s, 1H, CH), 7.41 (td, $J = 8.2, 5.8$ Hz, 1H, ArH), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.2 (d, $J = 255$ Hz), 135.0 (s), 134.5 (d, $J = 4$ Hz), 132.0 (d, $J = 9$ Hz), 130.0 (s), 125.6 (d, $J = 3$ Hz), 119.7 (d, $J = 18$ Hz), 114.9 (d, $J = 22$ Hz).

MS: m/z (ES+) 302 [(M+Na) $^+$, 80%], 304 (100), 306 (20)

(Z)-3-Bromo-1-(2-bromo-2-nitrovinyl)-2-methoxynaphthalene B3



The nitroalkene **B3** was synthesized starting from **N4** (2.0 mmol) according to the typical procedure and was obtained as an orange solid (168 mg, 22%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.60

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

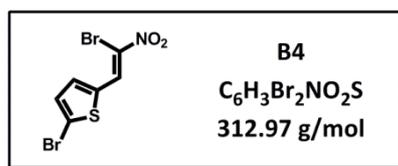
δ 8.87 (s, 1H, CH), 8.00 (s, 1H, ArH), 7.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.59 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 4.00 (s, 3H, $ArOCH_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 155.1 (s, C12), 134.1 (s, C2), 131.5 (s, C10), 131.0 (s, C4), 130.7 (s, C8), 129.8 (s, C9 + C6), 129.2 (s, C7), 125.9 (s, C5), 118.1 (s, C1), 114.2 (s, C11), 113.6 (s, C3), 56.4 (s, C13). One quaternary carbon is missing. We assume it is merged with the peak of the quaternary carbon at 129.8 ppm.

MS: m/z (ES+) 408 [(M+Na) $^+$, 50%], 410 (100), 412 (50)

(Z)-2-bromo-5-(2-Bromo-2-nitrovinyl)thiophene B4



The nitroalkene **B4** was synthesized starting from **N11** (2.0 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a yellow oil (457 mg, 73%).

Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.43

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.68 (s, 1H, CH), 7.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ArH), 7.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ArH).

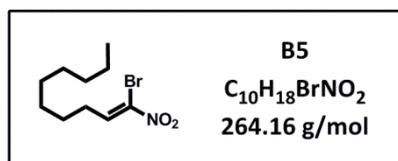
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 138.0 (s), 135.4 (s), 131.1 (s), 130.4 (s), 123.0 (s). One quaternary carbon is missing. We suppose it is merged with the peak at 130.4 ppm.

MS: m/z (ES+) 334 [(M+Na) $^+$, 50%], 336 (100), 338 (50)

mp = 142 – 143 °C

(Z)-1-Bromo-1-nitrodec-1-ene B5



The nitroalkene **B5** was synthesized starting from **N8** (2.0 mmol) according to the typical procedure and was obtained as a light yellow liquid (311 mg, 59%).

Rf (EtOAc/PE, 5 : 95) = 0.60

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_2CH_2CH), 2.37 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2CH_2CH), 1.60 – 1.51 (m, 2H, CH_2CH_2CH), 1.42 – 1.20 (m, 10H, 5 x CH_2), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

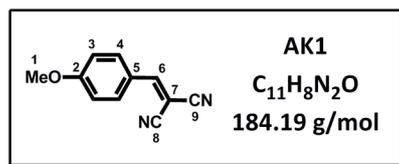
δ 141.3 (s), 131.0 (s), 31.8 (s), 31.1 (s), 29.2 (s), 29.2 (s), 29.1 (s), 27.4 (s), 22.6 (s), 14.0 (s).

MS: m/z (ES+) 286 [(M+Na) $^+$, 100%], 288 (100)

Synthesis of alkylidene malonitriles AK1 and AK2

Synthesis of 2-(4-methoxybenzylidene)malonitrile AK1

To a solution of 4-methoxybenzaldehyde (0.61 mL, 5.0 mmol, 1.00 eq.) in absolute ethanol (10 mL) at room temperature was added malonitrile (330 mg, 5.0 mmol, 1.00 eq.) followed by sodium methoxide (13 mg, 0.25 mmol, 0.05 eq.). The solution was heated at reflux for 10 minutes and then cooled to room temperature. The crystallized product was filtered, washed with cold ethanol and dried under *vacuo* to give **AK1** as a yellow solid (771 mg, 84%).



R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.59 (s, 1H, CH), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 3.85 (s, 3H, ArOCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

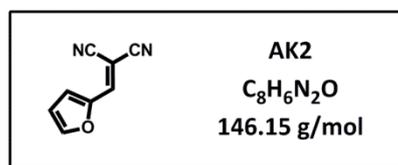
δ 164.9 (s, C6), 159.0 (s, C2), 133.6 (s, 2C, C4), 124.1 (s, C5), 115.2 (s, 2C, C3), 114.5 (s, C8), 113.5 (s, C9), 78.6 (s, C7), 55.9 (s, C1).

MS: m/z (ES+) 207 [(M+Na)⁺, 100%], 239 (40)

mp = 116 – 117 °C

Synthesis of 2-(4-methoxybenzylidene)malonitrile AK2

To a solution of furfuraldehyde (0.41 mL, 5.0 mmol, 1.00 eq.) in absolute ethanol (10 mL) at room temperature was added malonitrile (330 mg, 5.0 mmol, 1.00 eq.) followed by sodium methoxide (13 mg, 0.25 mmol, 0.05 eq.). The solution was heated at reflux for 10 minutes and then cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated and crude product was recrystallized (ethanol/petroleum ether) affording **AK2** as a red solid (364 mg, 51%).



Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.13

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, CH), 7.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, ArH), 6.72 (dd, $J = 3.7, 1.5$ Hz, 1H, ArH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 149.5 (s), 148.0 (s), 143.0 (s), 123.4 (s), 114.4 (s), 113.7 (s), 112.5 (s), 77.6 (s).

MS: m/z (ES+) 169 [(M+Na) $^+$, 100%], 201 (60)

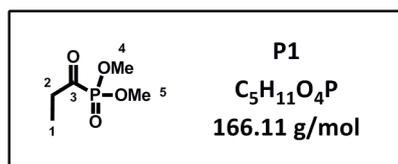
mp = 72 – 73 °C

Synthesis of 1,2-ketophosphonates P1 and P2

General procedure for the preparation of 1,2-ketophosphonates

In a round-bottom flask was introduced trimethylphosphite (1.00 eq.) under argon atmosphere. The temperature was lowered to 0 °C and the acyl chloride (1.00 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to run for 18 hours at room temperature. Distillation under reduced pressure afforded the pure desired 1,2-ketophosphonates.

Dimethyl propionylphosphonate P1



The ketophosphonate **P1** was synthesized starting from propionyl chloride (48.3 mmol) and trimethylphosphite (48.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a colorless oil (4.512 g, 56%).

Rf (pure EtOAc) = 0.51

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.75 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_3).

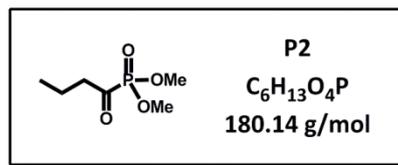
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 210.4 (d, $J = 164$ Hz, C3), 50.6 (d, $J = 7$ Hz, C2), 45.7 (s, C3), 45.3 (s, C4), 18.1 (d, $J = 4$ Hz, C1).

MS: m/z (ES+) 189 [(M+Na) $^+$, 100%], 221 (40)

bp = 58 – 61 °C (0.5 mmHg)

Dimethyl butyrylphosphonate P2



The ketophosphonate **P2** was synthesized starting from butyryl chloride (60.0 mmol) according to the general procedure and was obtained as a colorless oil (3.967 g, 44%).

R_f (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 1.64 (h, *J* = 7.3 Hz, OCH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 210.5 (d, *J* = 164 Hz), 53.8 (d, *J* = 7 Hz), 45.7 (s), 45.2 (s), 15.8 (d, *J* = 4.0 Hz), 13.4 (s).

MS: m/z (ES+) 203 [(M+Na)⁺, 100%], 235 (20)

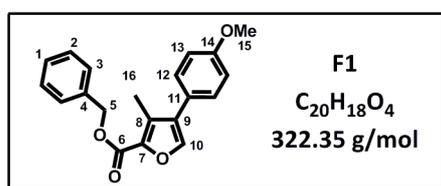
bp = 134 – 136 °C (0.5 mmHg)

Synthesis of furans F1 – F25

General procedure for the preparation of furans

The α -chloro- or α -bromo- α -nitroalkene (1.00 eq.) and the 1,2-dicarbonyl compound or the 1,2-ketophosphonate (1.00 eq.) were dissolved in dry THF (0.1 M) and the resulting solution was cooled to 0 °C. DBU (2.00 eq.) was then added dropwise. Usually, an immediate change in the colour of the solution was observed. After 10-30 min of stirring at 0 °C and consumption of the starting materials (monitored by TLC), the reaction was stopped and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired furans.

Benzyl 4-(4-methoxyphenyl)-3-methylfuran-2-carboxylate F1



The furan **F1** was synthesized starting from **E3** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a light yellow oil (79 mg, 82%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.70

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

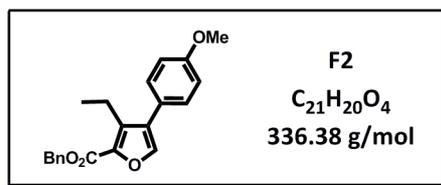
δ 7.51 (s, 1H, CH), 7.47 – 7.43 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.31 (m, 3H, ArH), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 5.36 (s, 2H, OCH_2), 3.82 (s, 3H, $ArOCH_3$), 2.38 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.7 (s, C14), 159.4 (s, C6), 142.0 (s, C10), 140.9 (s, C7), 136.1 (s, C4), 130.3 (s, C9), 129.8 (s, 2C, C12), 129.7 (s, C11), 128.8 (s, 2C, C2), 128.5 (s, 2C, C3), 128.4 (s, C1), 123.7 (s, C8), 114.4 (s, 2C, C13), 66.4 (s, C5), 55.5 (s, C15), 10.6 (s, C16).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 323.1281, $C_{20}H_{19}O_4$ requires 323.1278]

Benzyl 3-ethyl-4-(4-methoxyphenyl)furan-2-carboxylate F2



The furan **F2** was synthesized starting from **E4** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a white solid (89 mg, 79%).

Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.55

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.47 (s, 1H, CH), 7.45 – 7.30 (m, 5H, ArH), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 5.36 (s, 2H, OCH_2), 3.82 (s, 3H, $ArOCH_3$), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

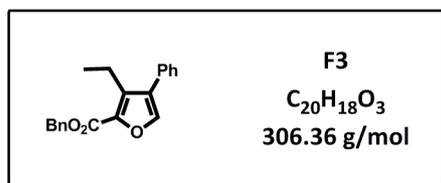
δ 159.5 (s), 159.4 (s), 142.3 (s), 140.4 (s), 136.8 (s), 136.0 (s), 129.9 (s, 2C), 129.3 (s), 128.8 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 128.5 (s), 123.8 (s), 114.4 (s, 2C), 66.5 (s), 55.0 (s), 17.6 (s), 14.9 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 337.1434, $C_{21}H_{21}O_4$ requires 337.1434]

mp = 83 – 84 °C

By using 1-(2-bromo-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene **B1**, the furan **F2** could be obtained in 63% yield.

Benzyl 3-ethyl-4-phenylfuran-2-carboxylate F3



The furan **F3** was synthesized starting from **E4** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)benzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a colorless oil (64 mg, 68%).

Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.53

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

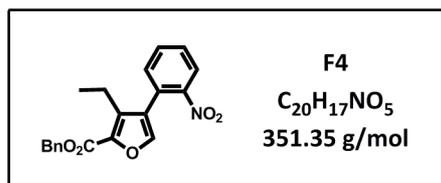
δ 7.52 (s, 1H, CH), 7.47 – 7.30 (m, 10H, ArH), 5.37 (s, 2H, OCH_2), 2.84 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.4 (s), 142.6 (s), 140.5 (s), 136.7 (s), 136.0 (s), 131.5 (s), 129.7 (s), 128.9 (s, 2C), 128.8 (s, 2C), 128.7 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 128.5 (s), 127.9 (s), 66.5 (s), 17.6 (s), 14.9 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 307.1329, $C_{20}H_{19}O_3$ requires 307.1329]

Benzyl 3-ethyl-4-(2-nitrophenyl)furan-2-carboxylate F4



The furan **F4** was synthesized starting from **E4** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-2-nitrobenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a red solid (83 mg, 79%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.98 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 7.64 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 7.56 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 7.47 – 7.45 (m, 3H, CH + ArH), 7.41 – 7.34 (m, 4H, ArH), 5.38 (s, 2H, OCH_2), 2.63 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

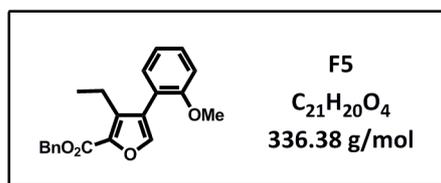
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.0 (s), 149.7 (s), 142.4 (s), 140.2 (s), 136.8 (s), 135.6 (s), 133.0 (s), 132.5 (s), 129.3 (s), 128.6 (s, 2C), 128.4 (s, 3C), 125.8 (s), 124.8 (s), 124.4 (s), 66.5 (s), 17.6 (s), 14.2 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 352.1170, $C_{20}H_{18}NO_5$ requires 352.1179]

mp = 76 – 77 °C

Benzyl 3-ethyl-4-(2-methoxyphenyl)furan-2-carboxylate F5



The furan **F5** was synthesized starting from **E4** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-2-methoxybenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a colorless oil (71 mg, 70%).

Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.44

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

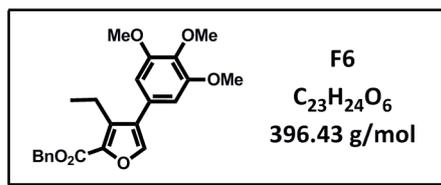
δ 7.49 (s, 1H, CH), 7.46 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.39 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.17 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.00 – 6.93 (m, 2H, ArH), 5.37 (s, 2H, OCH_2), 3.77 (s, 3H, $ArOCH_3$), 2.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.5 (s), 157.3 (s), 143.7 (s), 139.9 (s), 138.2 (s), 136.1 (s), 131.5 (s), 129.6 (s), 128.8 (s, 2C), 128.5 (s, 2C), 128.4 (s), 125.7 (s), 120.7 (s), 120.3 (s), 111.0 (s), 66.4 (s), 55.5 (s), 18.2 (s), 14.5 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 337.1437, $C_{21}H_{21}O_4$ requires 337.1434]

Benzyl 3-ethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)furan-2-carboxylate F6



The furan **F6** was synthesized starting from **E4** (1.0 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-3,4,5-trimethoxybenzene (1.0 mmol) according to the general procedure and was obtained as an orange oil (282 mg, 72%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.37

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

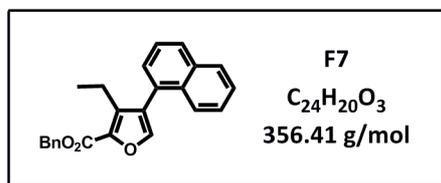
δ 7.52 (s, 1H, CH), 7.47 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.41 – 7.34 (m, 3H, ArH), 6.53 (s, 2H, ArH), 5.39 (s, 2H, OCH₂), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.87 (s, 6H, 2 x ArOCH₃), 2.85 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 159.2 (s), 153.4 (s, 2C), 142.2 (s, 2C), 140.4 (s), 137.8 (s), 136.3 (s), 135.8 (s), 129.6 (s), 128.6 (s, 2C), 128.4 (s, 2C), 126.8 (s), 105.9 (s, 2C), 66.4 (s), 60.9 (s), 56.2 (s, 2C), 17.6 (s), 14.8 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 397.1642, C₂₃H₂₅O₆ requires 397.1646]

Benzyl 3-ethyl-4-(naphthalen-1-yl)furan-2-carboxylate F7



The furan **F7** was synthesized starting from **E4** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)naphthalene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as an orange oil (73 mg, 68%).

Rf (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

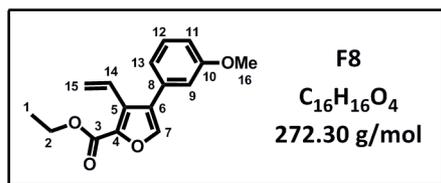
δ 7.91 – 7.85 (m, 3H, ArH), 7.81 (br s, 1H, ArH), 7.64 (s, 1H, CH), 7.53 – 7.45 (m, 5H, ArH), 7.43 – 7.35 (m, 3H, ArH), 5.41 (s, 2H, OCH₂), 2.93 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 159.2 (s), 142.6 (s), 140.4 (s), 136.6 (s), 135.8 (s), 133.4 (s), 132.6 (s), 129.4 (s), 128.8 (s), 128.6 (s, 2C), 128.4 (s, 3C), 128.3 (s), 127.9 (s), 127.7 (s), 127.3 (s), 126.6 (s), 126.5 (s), 126.2 (s), 66.4 (s), 17.5 (s), 14.7 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 357.1482, C₂₄H₂₁O₃ requires 357.1485]

Ethyl 4-(3-methoxyphenyl)-3-vinylfuran-2-carboxylate **F8**



The furan **F8** was synthesized starting from ethyl 2-oxohex-5-enoate (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-3-methoxybenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a colorless oil (58 mg, 71%).

Rf (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.43

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

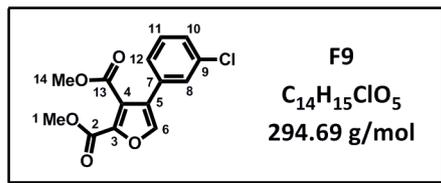
δ 7.44 (s, 1H, CH), 7.28 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (dd, $J = 18.0, 11.7$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 6.95 – 6.86 (m, 3H, ArH), 5.36 (dd, $J = 18.0, 1.7$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.32 (dd, $J = 11.7, 1.7$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 4.39 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 3.79 (s, 3H, $ArOCH_3$), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.8 (s, C10), 159.5 (s, C3), 143.0 (s, C7), 140.8 (s, C4), 132.9 (s, C8), 129.9 (s, C14), 129.8 (s, C5), 127.9 (s, C12), 126.0 (s, C6), 121.7 (s, C15), 121.6 (s, C13), 115.0 (s, C11), 113.6 (s, C9), 61.2 (s, C2), 55.5 (s, C16), 14.6 (s, C1).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 273.1119, $C_{16}H_{17}O_4$ requires 273.1121]

Dimethyl 4-(3-chlorophenyl)furan-2,3-dicarboxylate **F9**



The furan **F9** was synthesized starting from **E7** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-3-chlorobenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a white solid (74 mg, 83%).

R_f (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.67 (s, 1H, CH), 7.40 – 7.38 (m, 1H, ArH), 7.34 – 7.33 (m, 2H, ArH), 7.28 – 7.26 (m, 1H, ArH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

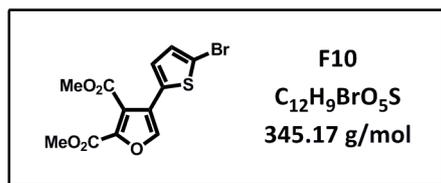
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 164.0 (s, C2), 157.9 (s, C13), 142.8 (s, C3), 142.2 (s, C6), 134.8 (s, C7), 131.4 (s, C9), 130.1 (s, C5), 128.5 (s, C11), 127.7 (s, C10), 126.4 (s, C8), 125.7 (s, C4), 124.4 (s, C12), 52.9 (s, C1), 52.5 (s, C14).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 295.0370, C₁₄H₁₅ClO₅ requires 295.0368]

mp = 64 – 65 °C

Dimethyl 4-(5-bromothiophen-2-yl)furan-2,3-dicarboxylate **F10**



The furan **F10** was synthesized starting from **E7** (0.3 mmol) and **B4** (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a yellow solid (95 mg, 92%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.38

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.64 (s, 1H, CH), 7.00 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, ArH), 6.90 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3).

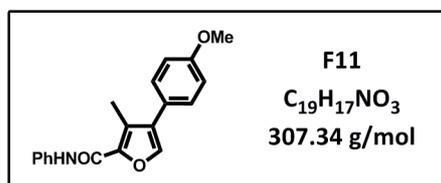
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 163.5 (s), 157.7 (s), 142.8 (s), 141.8 (s), 131.6 (s), 130.5 (s), 126.7 (s), 123.8 (s), 120.5 (s), 112.6 (s), 53.0 (s), 52.6 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 344.9422, $C_{10}H_{12}BrO_5S$ requires 344.9427]

mp = 75 – 76 °C

4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-N-phenylfuran-2-carboxamide **F11**



The furan **F11** was synthesized starting from **A1** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a yellow solid (64 mg, 70%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.37

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.08 (br s, 1H, NH), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.43 (s, 1H, CH), 7.35 (dd, $J = 8.5, 7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.12 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3).

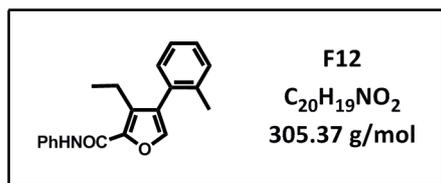
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.5 (s), 157.7 (s), 142.8 (s), 139.4 (s), 137.9 (s), 130.5 (s), 129.8 (s, 2C), 129.3 (s, 2C), 128.0 (s), 124.5 (s), 123.7 (s), 120.1 (s, 2C), 114.4 (s, 2C), 55.6 (s), 10.3 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 308.1280, $C_{19}H_{18}NO_3$ requires 308.1281]

mp = 95 – 96 °C

3-Ethyl-N-phenyl-4-(o-tolyl)furan-2-carboxamide F12



The furan **F12** was synthesized starting from **A2** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-2-methylbenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a white solid (59 mg, 64%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.60

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.14 (br s, 1H, NH), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.34 (s, 1H, CH), 7.31 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.22 (m, 1H, ArH), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH), 7.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.22 (s, 3H, CH_3), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

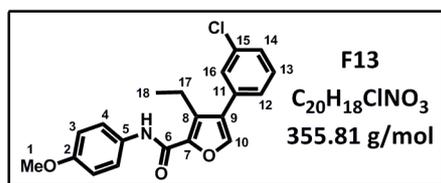
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 157.2 (s), 141.8 (s), 140.0 (s), 137.7 (s), 137.2 (s), 135.1 (s), 130.6 (s), 130.5 (s), 130.1 (s), 129.2 (s), 129.1 (s, 2C), 128.2 (s), 125.7 (s), 124.2 (s), 119.9 (s, 2C), 20.2 (s), 17.4 (s), 14.3 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 306.1486, $C_{20}H_{20}NO_2$ requires 306.1489]

mp = 76 – 77 °C

4-(3-Chlorophenyl)-3-ethyl-N-(4-methoxyphenyl)furan-2-carboxamide F13



The furan **F13** was synthesized starting from **A6** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-3-chlorobenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as an orange oil (78 mg, 73%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.55

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

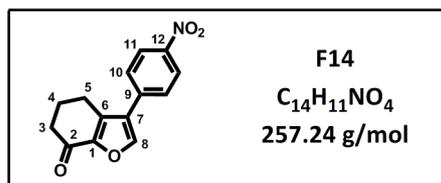
δ 8.02 (br s, 1H, NH), 7.58 – 7.54 (m, 2H, ArH), 7.47 (s, 1H, CH), 7.38 – 7.35 (m, 3H, ArH), 7.27 – 7.25 (m, 1H, ArH), 6.93 – 6.89 (m, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, $ArOCH_3$), 2.93 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 157.0 (s, C6), 156.5 (s, C2), 142.7 (s, C7), 139.9 (s, C10), 134.6 (s, C11), 133.4 (s, C15), 133.3 (s, C9), 130.6 (s, C5), 130.0 (s, C13), 128.9 (s, C14), 128.5 (s, C16), 127.9 (s, C12), 126.6 (s, C8), 121.7 (s, 2C, C4), 114.3 (s, 2C, C3), 55.5 (s, C1), 17.1 (s, C17), 14.6 (s, C18).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 356.1047, $C_{20}H_{19}ClNO_3$ requires 356.1048]

3-(4-Nitrophenyl)-5,6-dihydrobenzofuran-7(4H)-one F14



The furan **F14** was synthesized starting from 1,2-cyclohexanedione (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-nitrobenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as an orange solid (50 mg, 65%).

Rf (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.57

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 8.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.88 (s, 1H, CH), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 2.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, COCH₂CH₂CH₂), 2.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, COCH₂CH₂CH₂), 2.24 (qu, *J* = 6.0 Hz, 2H, COCH₂CH₂CH₂).

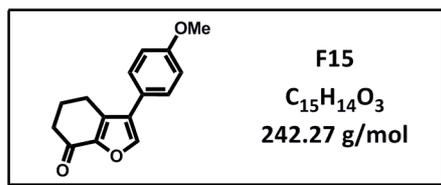
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 186.4 (s, C2), 148.9 (s, C12), 147.2 (s, C1), 144.7 (s, C8), 137.6 (s, C9), 137.0 (s, C7), 127.8 (s, 2C, C10), 125.4 (s, C6), 124.3 (s, 2C, C11), 38.0 (s, C3), 24.3 (s, C4), 22.8 (s, C5).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 258.0757, C₁₄H₁₂NO₄ requires 258.0761]

mp = 202 – 203 °C

3-(4-Methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzofuran-7(4H)-one F15



The furan **F15** was synthesized starting from 1,2-cyclohexanedione (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a white solid (78 mg, 73%).

Rf (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.66 (s, 1H, CH), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.82 (s, 3H, $ArOCH_3$), 2.86 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, $COCH_2CH_2CH_2$), 2.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, $COCH_2CH_2CH_2$), 2.16 (p, $J = 6.1$ Hz, 2H, $COCH_2CH_2CH_2$).

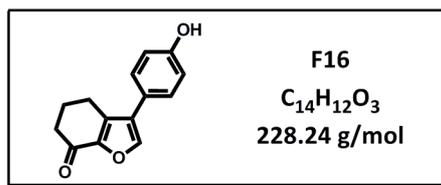
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 186.7 (s), 159.5 (s), 148.5 (s), 143.5 (s), 138.2 (s), 128.7 (s, 2C), 127.1 (s), 123.4 (s), 114.6 (s, 2C), 55.6 (s), 38.3 (s), 24.7 (s), 23.0 (s).

MS: m/z [Found (ES⁺): $[M+H]^+$ 243.1015, $C_{15}H_{15}O_3$ requires 243.1016]

mp = 126 – 127 °C

3-(4-Hydroxyphenyl)-5,6-dihydrobenzofuran-7(4H)-one F16



The furan **F16** was synthesized starting from 1,2-cyclohexanedione (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-2-methylbenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a yellow solid (50 mg, 65%). The product tended to decompose upon heating.

Rf (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.17

RMN 1H (400 MHz, THF- D_8):

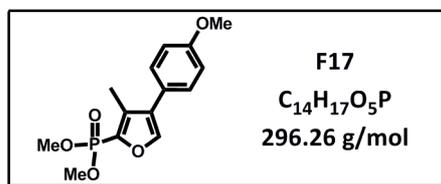
δ 8.50 (br s, 1H, OH), 7.89 (s, 1H, CH), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 2.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $COCH_2CH_2CH_2$), 2.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $COCH_2CH_2CH_2$), 2.17 (p, $J = 6.0$ Hz, 2H, $COCH_2CH_2CH_2$).

RMN ^{13}C (100 MHz, THF- D_8):

δ 186.0 (s), 159.3 (s), 150.3 (s), 144.6 (s), 138.5 (s), 130.1 (s, 2C), 128.8 (s), 124.0 (s), 117.3 (s, 2C), 39.9 (s), 26.3 (s), 24.5 (s).

MS: m/z [Found (ES $^+$): [M+H] $^+$ 229.0856, $C_{14}H_{13}O_3$ requires 229.0859]

Dimethyl (4-(4-methoxyphenyl)-3-methylfuran-2-yl)phosphonate F17



The furan **F17** was synthesized starting from **P1** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a white solid (63 mg, 71%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.60

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 3.80 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.77 (s, 3H, $ArOCH_3$), 2.31 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, CH_3).

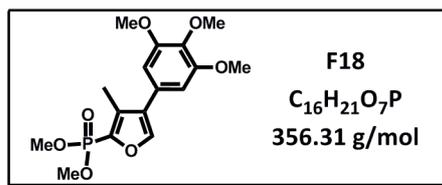
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 159.3 (s), 144.0 (d, $J_{C-P} = 10$ Hz), 139.1 (d, $J_{C-P} = 242$ Hz), 134.0 (d, $J_{C-P} = 26$ Hz), 129.7 (s, 2C), 128.5 (d, $J_{C-P} = 13$ Hz), 123.6 (s), 114.3 (s, 2C), 55.0 (s), 53.2 (s), 53.1 (s), 9.9 (s).

MS: m/z [Found (ES $^+$): [M+H] $^+$ 297.0887, $C_{14}H_{18}O_5P$ requires 297.0886]

mp = 86 – 87 °C

Dimethyl (4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-methylfuran-2-yl)phosphonate F18



The furan **F18** was synthesized starting from **P1** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as an orange solid (72 mg, 67%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.52

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH), 6.52 (s, 2H, ArH), 3.86 (s, 9H, 3 x $ArOCH_3$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, CH_3).

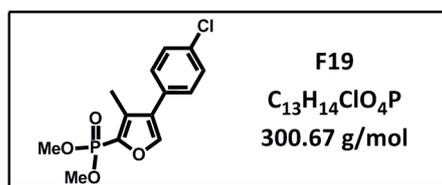
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 153.4 (s), 144.0 (d, $J_{C-P} = 10$ Hz), 139.2 (d, $J_{C-P} = 243$ Hz), 137.7 (s), 135.5 (d, $J_{C-P} = 26$ Hz), 128.8 (d, $J_{C-P} = 13$ Hz), 126.6 (s), 105.7 (s, 2C), 60.9 (s), 56.1 (s, 3C), 53.0 (s), 52.9 (s), 9.7 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 357.1098, $C_{16}H_{22}O_7P$ requires 357.1098]

mp = 84 – 85 °C

Dimethyl (4-(4-chlorophenyl)-3-methylfuran-2-yl)phosphonate F19



The furan **F19** was synthesized starting from **P1** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-4-chlorobenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a light yellow oil (60 mg, 67%).

Rf (EtOAc/PE, 30 : 70) = 0.60

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, CH_3).

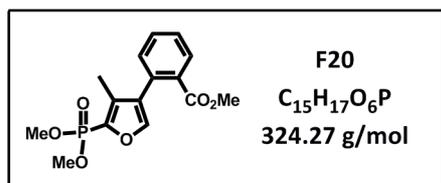
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 144.2 (d, $J_{C-P} = 10$ Hz), 139.6 (d, $J_{C-P} = 240$ Hz), 133.7 (s), 133.4 (d, $J_{C-P} = 26$ Hz), 129.7 (s), 129.6 (s, 2C), 129.0 (s, 2C), 127.7 (d, $J_{C-P} = 13$ Hz), 53.1 (s), 53.0 (s), 9.7 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 301.0391, $C_{13}H_{15}ClO_4P$ requires 301.0391]

mp = 84 – 85 °C

Methyl 2-(5-(dimethoxyphosphoryl)-4-methylfuran-3-yl)benzoate F20



The furan **F20** was synthesized starting from **P1** (0.3 mmol) and methyl 2-(2-chloro-2-nitrovinyl)benzoate (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as an orange oil (51 mg, 53%).

Rf (pure EtOAc) = 0.53

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

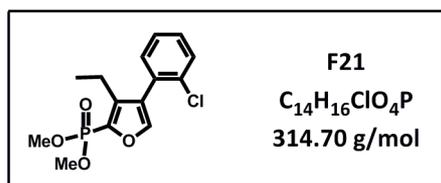
δ 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.54 (m, 2H, CH + ArH), 7.45 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 2.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 167.7 (s), 144.1 (d, $J_{C-P} = 10$ Hz), 138.1 (d, $J_{C-P} = 243$ Hz), 135.3 (d, $J_{C-P} = 26$ Hz), 132.1 (s), 131.9 (s), 131.6 (s), 131.4 (s), 130.5 (s), 128.4 (d, $J_{C-P} = 14$ Hz), 128.3 (s), 53.1 (s, 2C), 52.2 (s), 9.3 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 325.0832, $C_{15}H_{18}O_6P$ requires 325.0836]

Dimethyl (4-(2-chlorophenyl)-3-ethylfuran-2-yl)phosphonate F21



The furan **F21** was synthesized starting from **P2** (0.3 mmol) and 1-(2-chloro-2-nitrovinyl)-2-chlorobenzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a yellow oil (70 mg, 74%).

Rf (EtOAc/PE, 50 : 50) = 0.60

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

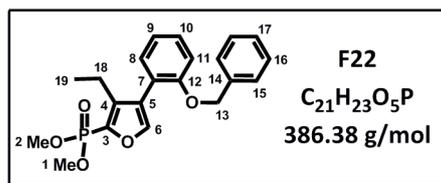
δ 7.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH), 7.36 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.25 – 7.23 (m, 1H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 144.6 (d, $J_{C-P} = 10$ Hz), 139.8 (d, $J_{C-P} = 27$ Hz), 139.0 (d, $J_{C-P} = 242$ Hz), 134.6 (s), 133.3 (s), 130.0 (s), 128.4 (s), 127.8 (s), 127.0 (d, $J_{C-P} = 13$ Hz), 126.5 (s), 53.1 (s), 53.0 (s), 16.8 (s), 15.4 (s).

MS: m/z [Found (ES+): $[M+H]^+$ 315.0548, $C_{14}H_{17}ClO_4P$ requires 315.0547]

Methyl 2-(5-(dimethoxyphosphoryl)-4-methylfuran-3-yl)benzoate F22



The furan **F21** was synthesized starting from **P2** (0.3 mmol) and 1-(benzyloxy)-2-(2-chloro-2-nitrovinyl)benzene (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a colorless oil (85 mg, 74%).

R_f (EtOAc/PE, 40 : 60) = 0.66

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

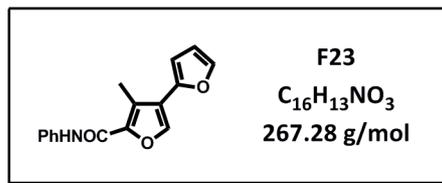
δ 7.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH), 7.35 – 7.25 (m, 7H, ArH), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 5.06 (s, 2H, CH₂O), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.74 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 156.3 (s, C12), 145.7 (d, *J*_{C-P} = 10 Hz, C6), 141.8 (d, *J*_{C-P} = 26 Hz, C4), 137.4 (d, *J*_{C-P} = 242 Hz, C3), 136.9 (s, C14), 131.2 (s, C8), 129.3 (s, C10), 128.4 (s, 2C, C16), 127.8 (s, C17), 126.9 (s, 2C, C15), 124.1 (d, *J*_{C-P} = 13 Hz, C5), 120.9 (s, C7), 120.8 (s, C9), 112.7 (s, C11), 70.2 (s, C13), 52.9 (s, 2C, C1 + C2), 17.5 (s, C18), 15.1 (s, C19).

MS: m/z [Found (ES⁺): [M+H]⁺ 387.1353, C₂₁H₂₄O₅P requires 387.1356]

4'-Methyl-N-phenyl-[2,3'-bifuran]-5'-carboxamide F23



The furan **F23** was synthesized starting from **A1** (0.3 mmol) and **AK2** (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as an orange oil (25 mg, 45%).

Rf (EtOAc/PE, 20 : 80) = 0.50

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

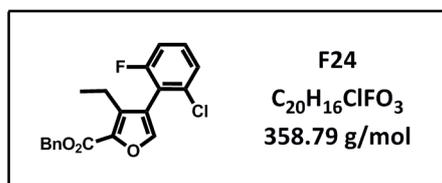
δ 8.87 (br s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, CH), 7.67 – 7.64 (m, 3H, ArH), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 6.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ArH), 6.57 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H, ArH), 2.28 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 188.0 (s), 159.7 (s), 152.0 (s), 145.9 (s), 136.8 (s), 133.8 (s), 129.5 (s, 2C), 129.2 (s), 125.1 (s), 120.0 (s, 2C), 119.6 (s), 118.8 (s), 112.8 (s), 13.6 (s).

MS: m/z (ES+) 322 [(M+H) $^+$, 100%], 344 (50)

Benzyl 4-(2-chloro-6-fluorophenyl)-3-ethylfuran-2-carboxylate F24



The furan **F24** was synthesized starting from **E4** (0.3 mmol) and **B2** (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a light orange oil (39 mg, 37%).

Rf (EtOAc/PE, 90:10) = 0.30

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):

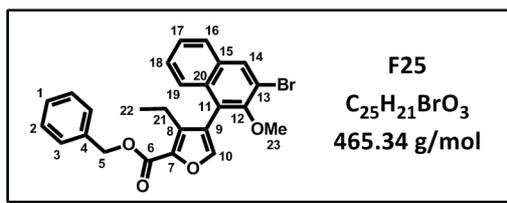
δ 7.62 (s, 1H, CH), 7.61 – 7.58 (m, 2H, ArH), 7.54 – 7.43 (m, 5H, ArH), 7.23 – 7.18 (m, 1H, CH), 5.51 (s, 2H, CH_2O), 2.78 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 160.9 (d, $J = 249$ Hz), 159.0 (s), 144.0 (s), 140.2 (s), 137.6 (s), 136.0 (d, $J = 4$ Hz), 135.7 (s), 130.3 (d, $J = 9$ Hz), 128.6 (s, 2C), 128.4 (s, 2C), 128.3 (s), 125.3 (d, $J = 4$ Hz), 119.8 (s), 118.9 (d, $J = 20$ Hz), 114.1 (d, $J = 23$ Hz), 66.4 (s), 17.9 (s), 13.9 (s).

MS: m/z (ES+) 381 [(M+Na) $^+$, 100%], 382 (20), 383 (30)

Dimethyl (4-(2-chlorophenyl)-3-ethylfuran-2-yl)phosphonate F25



The furan **F25** was synthesized starting from **E4** (0.3 mmol) and **B3** (0.3 mmol) according to the general procedure and was obtained as a colorless oil (82 mg, 71%).

R_f (EtOAc/PE, 10 : 90) = 0.27

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.50 – 7.45 (m, 3H, CH + ArH), 7.43 – 7.35 (m, 6H, ArH), 5.41 (s, 2H, CH₂O), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.61 – 2.46 (m, 2H, CH₂), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 159.3 (s, C12), 155.3 (s, C6), 144.1 (s, C10), 140.2 (s, C7), 138.9 (s, C4), 135.8 (s, C20), 132.8 (s, C9), 130.1 (s, C14), 129.8 (s, C15), 129.8 (s, C1), 129.2 (s, C18), 128.6 (s, 2C, C2), 128.4 (s, 2C, C3), 128.3 (s, C16), 126.5 (s, C19), 122.4 (s, C8), 117.5 (s, C17), 113.9 (s, C11), 113.6 (s, C13), 66.3 (s, C5), 56.2 (s, C23), 18.0 (s, C21), 14.0 (s, C22).

MS: m/z (ES+) 487 [(M+Na)⁺, 100%], 489 (100)