



HAL
open science

Etude de la réaction de Povarov : synthèse énantiosélective de composés diamminés organocatalysée par des acides phosphoriques chiraux

Guillaume Dagousset

► **To cite this version:**

Guillaume Dagousset. Etude de la réaction de Povarov : synthèse énantiosélective de composés diamminés organocatalysée par des acides phosphoriques chiraux. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112274 . tel-00802712

HAL Id: tel-00802712

<https://theses.hal.science/tel-00802712>

Submitted on 20 Mar 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Présentée pour obtenir

**LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES
DE L'UNIVERSITE PARIS SUD XI**

par

Guillaume DAGOUSSET

**ETUDE DE LA REACTION DE POVAROV :
SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE DE COMPOSES DIAMINES
ORGANOCATALYSEE PAR DES ACIDES PHOSPHORIQUES
CHIRAUX.**

Soutenance prévue le 29 novembre devant la commission d'examen :

M. le Professeur
M. le Professeur
M. le Professeur
M. le Docteur
Mlle le docteur
M. le Professeur

Alexandre ALEXAKIS
Laurent El KAIM
Vincent GANDON
Gérard MIGNANI
Géraldine MASSON
Jieping ZHU

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Examineur

SOMMAIRE

SOMMAIRE	3
ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION GENERALE	11
CHAPITRE I. PRESENTATION DE LA REACION DE POVAROV	15
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	17
1. <i>Historique</i>	17
2. <i>Les réactions de Diels-Alder à demande inverse d'électrons</i>	19
II. DEVELOPPEMENT DE REACTIONS MULTICOMPOSANTS (MCRS) DE POVAROV	25
1. <i>Définition d'une MCR</i>	25
2. <i>Exemples de réaction de Povarov à trois composants</i>	29
III. DEVELOPPEMENT DE REACTIONS DE POVAROV ENANTIOSELECTIVES	33
1. <i>Synthèse énantiosélective de tétrahydroquinoléines</i>	34
2. <i>Catalyse organométallique</i>	35
3. <i>Organocatalyse</i>	38
CHAPITRE II. UTILISATION D'ENE-CARBAMATES COMME NUCLEOPHILES POUR LA SYNTHESE ORGANOCATALYSEE DE 4-AMINO- TETRAHYDROQUINOLEINES	43
I. L'ORGANOCATALYSE ASYMETRIQUE	45
1. <i>Définition et exemples</i>	45
2. <i>Travaux antérieurs du laboratoire</i>	50
II. LES ACIDES PHOSPHORIQUES : DES CATALYSEURS DE CHOIX	51
1. <i>Rappels bibliographiques</i>	51
2. <i>Synthèse des catalyseurs</i>	57
III. LES ENE-CARBAMATES : DES DIENOPHILES DE CHOIX	64
1. <i>Intérêt synthétique</i>	64
2. <i>Catalyse bifonctionnelle</i>	65
3. <i>Problème d'isomérisation</i>	65
4. <i>Synthèse</i>	67

a.	Méthodes faisant intervenir un réarrangement de Curtius.....	67
b.	Cas particuliers.....	71
IV.	RESULTATS EXPERIMENTAUX.....	73
1.	Optimisation du catalyseur et des conditions expérimentales.....	73
2.	Etude de l'étendue de la réaction.....	76
a.	Cas des aldéhydes.....	76
b.	Cas des anilines.....	80
c.	Cas des ène-carbamates.....	81
c.1.	Ene-carbamates de configuration (<i>E</i>).....	81
c.2.	Autres ène-carbamates.....	83
c.3.	Etendue de la réaction.....	85
3.	Détermination de la stéréochimie absolue.....	88
4.	Application : synthèse du Torcetrapib®.....	90
5.	Cas particulier du complexe de calcium.....	93
6.	Etudes RMN et mécanistiques.....	96
V.	CONCLUSION.....	101
CHAPITRE III. INTERRUPTION DE LA REACTION DE POVAROV : ACCES A DES 1,3-DIAMINES.....		105
I.	MISE EN EVIDENCE D'UN MECANISME EN DEUX ETAPES.....	107
1.	Cas des dérivés d'énols.....	107
2.	Cas des dérivés d'énamines.....	110
3.	Résultats préliminaires.....	111
II.	SYNTHESE DE 1,3-DIAMINES.....	113
1.	Rappels bibliographiques.....	113
a.	Intérêt synthétique.....	113
b.	Synthèse.....	116
2.	Mise au point d'une MCR à quatre composants.....	124
3.	Etude de l'étendue de la réaction.....	128
a.	Cas des aldéhydes.....	128
b.	Cas des ène-carbamates.....	130
4.	Déprotection du groupe para-nitrophényle.....	134
III.	CONCLUSION.....	137

CHAPITRE IV. UTILISATION DU PHENYLACETALDEHYDE : ACCES A DES 1,3-DIAMINOTETRALINES. 141

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES AMINOTETRALINES.	143
1. <i>Intérêt synthétique.</i>	<i>143</i>
2. <i>Synthèse d'aminotétralines.</i>	<i>145</i>
a. Hydrogénation catalytique.	145
b. Amination réductrice.	149
c. Amination C–H.	149
d. Autres méthodes.	151
e. Bilan.	154
II. SYNTHÈSE ORGANOCATALYSEE DE 1,3-DIAMINOTETRALINES.	155
1. <i>Résultats préliminaires.</i>	<i>155</i>
2. <i>Optimisation de la réaction.</i>	<i>159</i>
a. Catalyseur.	159
b. Conditions réactionnelles.	166
3. <i>Etendue de la réaction.</i>	<i>167</i>
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.	170

CHAPITRE V. UTILISATION D'ÈNE-THIOUREES POUR LA SYNTHÈSE D'HEXAHYDRO-PYRROLOQUINOLES. 173

I. LES DERIVES D'ÈNE-UREES : DES DIENOPHILES CYCLIQUES DE CHOIX.	175
1. <i>Problématique de départ.</i>	<i>175</i>
2. <i>Synthèse.</i>	<i>179</i>
II. RESULTATS EXPERIMENTAUX.	182
1. <i>Optimisation du catalyseur et des conditions réactionnelles.</i>	<i>182</i>
2. <i>Etendue de la réaction.</i>	<i>186</i>
a. Cas des ène-thiourées.	186
b. Cas des aldéhydes.	188
b.1. Aldéhydes aliphatiques.	188
b.2. Aldéhydes aromatiques.	189
c. Cas des anilines.	193
3. <i>Cas particulier du cycle à 6.</i>	<i>195</i>
4. <i>Détermination de la stéréochimie absolue.</i>	<i>197</i>

Sommaire

III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.	198
CONCLUSION GENERALE.	199
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	205
PARTIE EXPERIMENTALE	213

ABREVIATIONS

5-OH-DPAT	5-Hydroxy- <i>N,N</i> -dipropyl-2-aminotétraline
(NMDA)	N-méthyl-D-aspartate
AL	Acide de Lewis
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BV	Orbitale Basse Vacante
CAN	Cérium Ammonium Nitrate
CETP	Protéine de Transfert du Cholestérol Estérifié
COD	Cyclooctadiène
CSA	Acide camphorsulfonique
DADIE	Réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électrons
DBAB	Dibenzylazodicarboxylate
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-Dichloroéthane
<i>de</i>	Excès diastéréomérique
<i>dr</i>	Rapport diastéréomérique
DFT	Théorie de la fonctionnelle densité
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DLP	Peroxyde de lauroyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMEDA	<i>N,N'</i> -Diméthyléthylènediamine

Introduction générale

DMS	Diméthylsulfure
DPP	2,6-Diphénylpyridine
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
DTBP	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridine
E.T.	Etat de transition
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
éq.	Equivalent
Fe ^{III} (F ₂₀ -tpp)Cl	<i>Méso</i> -tétrakis(pentafluorophényl)porphyrinate de fer (III)
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HO	Orbitale Haute Occupée
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
LDA	Diisopropylamidure de lithium
MCR	Réaction multicomposants
MOM	Méthoxyméthyl
n.d.	Non déterminé
NBSA	Acide <i>ortho</i> -nitrobenzènesulfinique
PMP	<i>Para</i> -méthoxyphényl
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
t.a.	température ambiante
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tétraaryl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylesilyl
TFA	Acide trifluoroacétique

TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TM	Tamis moléculaire
TRIP	Triisopropylphényl
Troc	2,2,2-Trichloroéthylcarbonyl

INTRODUCTION GENERALE

L'accès à des produits énantiomériquement enrichis constitue un des enjeux majeurs de ces dernières années. C'est notamment le cas dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, où la synthèse énantiosélective de molécules biologiquement actives est devenue incontournable, puisque près de 80 % des médicaments en phase de développement sont aujourd'hui des produits chiraux.

Ceci explique l'important engouement pour la synthèse asymétrique en général et notamment pour la mise au point de nouveaux processus asymétriques catalytiques efficaces et propres.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la catalyse asymétrique de la réaction de Povarov : cette réaction correspond formellement à une cycloaddition [4+2] de type aza-Diels-Alder entre un diène de type 2-aza-diène (généralement une imine dérivée d'une aniline) et un diénophile tel qu'une oléfine riche en électrons, aboutissant ainsi à la formation de tétrahydroquinoléines (cf. schéma 1).

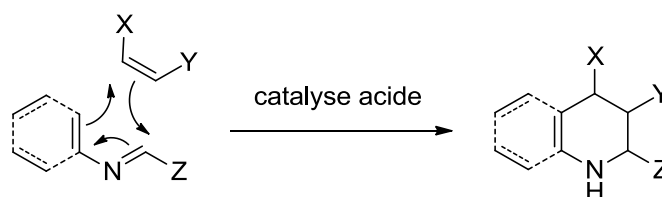


Schéma 1

L'objectif de cette thèse est de mettre au point une réaction de Povarov énantiosélective permettant d'accéder à des tétrahydroquinoléines chirales. Cette réaction étant généralement catalysée en milieu acide, et étant donné les travaux récents du laboratoire sur l'organocatalyse, nous chercherons à synthétiser un organocatalyseur permettant de fournir de manière efficace ces tétrahydroquinoléines.

Une fois le catalyseur choisi, nous chercherons ensuite à effectuer cette réaction telle une réaction multicomposants, c'est-à-dire en essayant de générer *in situ* l'imine à partir de l'aniline et de l'aldéhyde correspondants.

Enfin, nous pourrions également faire varier la nature de l'oléfine utilisée, afin de permettre l'accès à différents composés cycliques azotés pouvant posséder un intérêt synthétique potentiel.

Ce manuscrit comporte donc cinq chapitres :

- Dans le chapitre I, nous présenterons en détail la réaction de Povarov en rappelant ce qui a déjà été rapporté dans la littérature à ce sujet.
- Le deuxième chapitre s'intéresse à la mise au point d'une réaction de Povarov énantiosélective et organocatalysée utilisant des ène-carbamates comme diénophiles.
- Dans le troisième chapitre, nous discuterons du mécanisme de la réaction de Povarov : cette étude nous permettra d'accéder à des 1,3-diamines de manière énantiosélective.
- Le chapitre IV s'intéresse au cas particulier du phénylacétaldéhyde : son utilisation permettra la synthèse stéréosélective de diaminotétralines.
- Enfin le dernier chapitre sera consacré à l'étude de diénophiles cycliques tels que des dérivés d'ène-urées : nous décrirons ainsi la synthèse d'hexahydropyrroloquinoléines par une réaction énantiosélective de Povarov.

**CHAPITRE I. PRESENTATION DE
LA REACION DE POVAROV.**

I. Rappels bibliographiques.¹

1. Historique.

C'est au cours de ses travaux de thèse² sur l'étude de la réactivité des composés de type éthers et thioéthers vinyliques que Povarov décrit en 1962 le premier exemple de réaction entre un éther vinylique et une base de Schiff du type *N*-aryl imine en présence d'un acide de Lewis, le trifluoroborane BF₃ (cf. schéma 2).

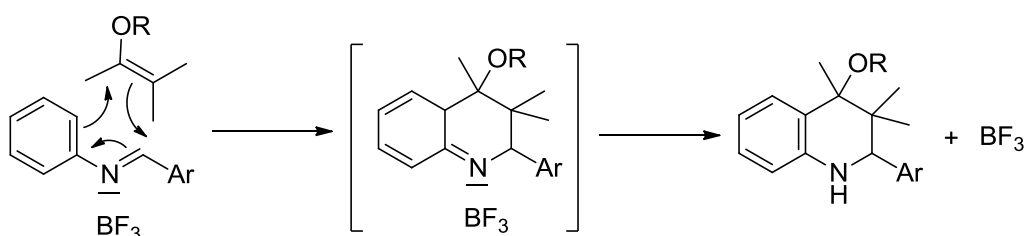


Schéma 2

Cette réaction a lieu à température ambiante avec dégagement de chaleur, dans des solvants tels que le diéthyl éther, le benzène et l'acétate d'éthyle. Elle a pu être généralisée à d'autres types de nucléophiles, comme les éthers vinyliques ou les cétènes,³ les thioéthers vinyliques,^{3,4} ainsi que les éthers vinyliques cycliques tels que le 4,5-dihydro-2-méthylfurane, le dihydropyrane,^{5,6} ou le cyclohex-1-ényl éthyl éther.⁷ L'acide utilisé peut être BF₃ aussi bien que AlCl₃ ou AlBr₃,^{2,6} et un exemple de condensation entre une base de Schiff et un éther vinylique a également été effectué dans l'acide acétique,⁸ servant à la fois de solvant et de catalyseur, montrant ainsi la possibilité d'utiliser aussi bien un acide de Lewis qu'un acide de Brønsted comme catalyseur de la réaction de Povarov. De nombreuses *N*-aryl imines ont pu

(1) Kouznetsov, V. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2721-2750.

(2) Povarov, L. S. Doctoral Thesis, Institute of General and Inorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, 1966.

(3) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1963**, 2039.

(4) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Shostakovskii, S. M.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1965**, 1892.

(5) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhannov, R. A.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 179.

(6) Mikhailov, B. M.; Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhannov, R. A. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 1963.

(7) Povarov, L. S. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 337.

(8) Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 1910.

être utilisées,^{9,10} portant différents groupes électro-donneurs ou électro-attracteurs sur la partie aromatique, et Povarov et Mikhailov ont également montré que la réaction était compatible avec des *N*-aryl imines issues d'aldéhydes aliphatiques, en faisant réagir, en présence de catalyseur BF₃, différentes anilines avec des éthers vinyliques (cf. schéma 3).¹¹

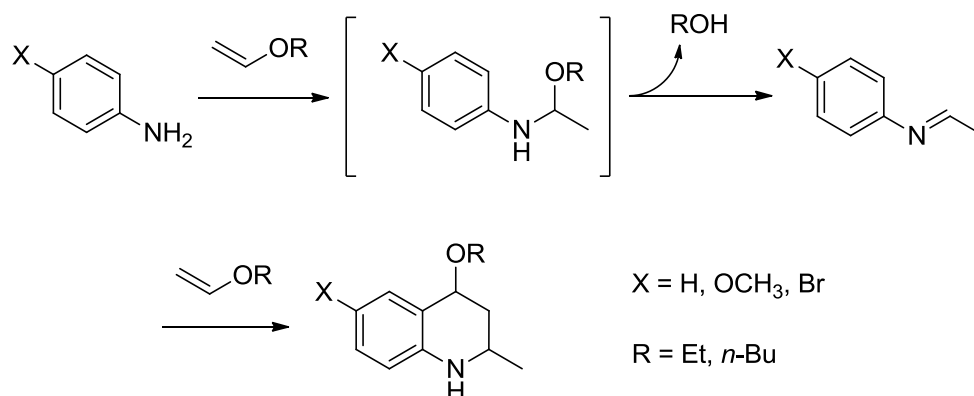


Schéma 3

Les rendements de cette réaction de Povarov sont généralement assez modérés, de l'ordre de 30 à 70 % dans la majorité des cas décrits par Povarov. Ces valeurs s'expliquent notamment du fait que les produits obtenus de type 4-alkoxy-2-aryl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine peuvent perdre relativement facilement une molécule d'alcool au cours de la réaction, entraînant l'aromatisation complète de la tétrahydroquinoléine en quinoléine correspondante. Cette réaction secondaire a d'ailleurs été mise à profit par Povarov, qui a pu accéder à différentes quinoléines en chauffant l'adduit de Povarov **1** correspondant en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS), ou bien en le traitant avec du permanganate de potassium dans l'acétone (cf. schéma 4).¹²

(9) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhannov, R. A.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1965**, 365.

(10) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 144.

(11) Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 2221.

(12) Povarov, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656.

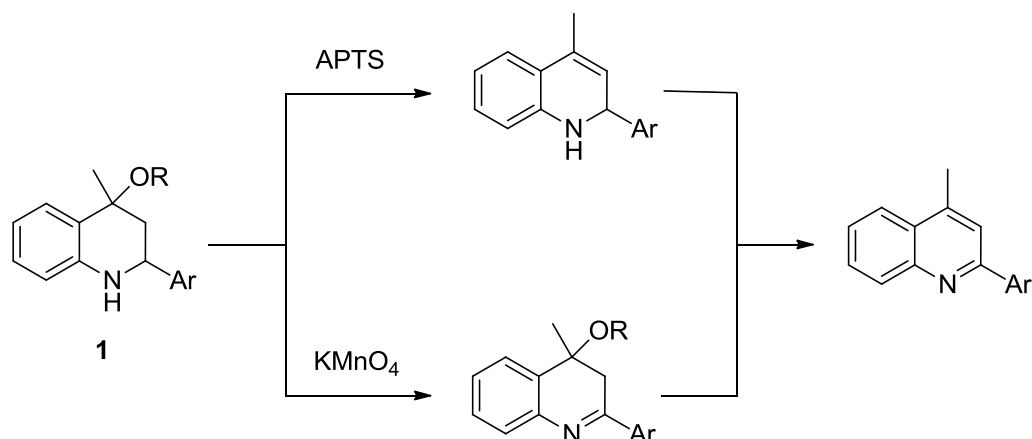


Schéma 4

Dans le premier cas, un intermédiaire de type 1,2-dihydroquinoléine est proposé, qui subit ensuite une déhydrogénation. Dans le second cas, les auteurs proposent d'abord une oxydation conduisant à un intermédiaire de type 3,4-dihydroquinoléine, suivie de la perte d'une molécule d'alcool, la force motrice de la réaction étant à chaque fois l'aromatization totale de l'hétérocycle.

2. Les réactions de Diels-Alder à demande inverse d'électrons.

La réaction de Diels-Alder¹³ consiste en une cycloaddition [4+2] entre un diène et un diénophile. L'efficacité d'une telle réaction dépend surtout de la nature des substituants présents sur le diène et sur le diénophile : Alder a ainsi énoncé sa règle, selon laquelle la réaction est facilitée par l'emploi de diènes riches en électrons et de diénophiles appauvris en électrons.

Ainsi, l'utilisation du 2,3-diméthylbuta-1,3-diène et du propéanal, respectivement comme diène riche en électrons et diénophile pauvre en électrons, permet d'obtenir l'adduit de Diels-Alder **2** avec un bon rendement de 90 %, par rapport au faible rendement (< 20 %) obtenu dans le cas du buta-1,3-diène et de l'éthène (cf. schéma 5).

(13) Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1928**, 460, 98.



Schéma 5

Cette règle d'Alder peut s'expliquer en terme d'orbitales moléculaires (cf. figure 1). Selon le théorème de Fukui et l'approximation des orbitales frontières, les interactions à prendre en compte pour expliquer la réactivité des composés sont les interactions stabilisantes entre les orbitales frontières des deux composés, c'est-à-dire l'interaction entre l'orbitale la plus haute occupée (HO) du nucléophile, ici le diène, et l'orbitale la plus basse vacante (BV) de l'électrophile, ici le diénophile, et inversement l'interaction entre la BV du diène et la HO du diénophile.

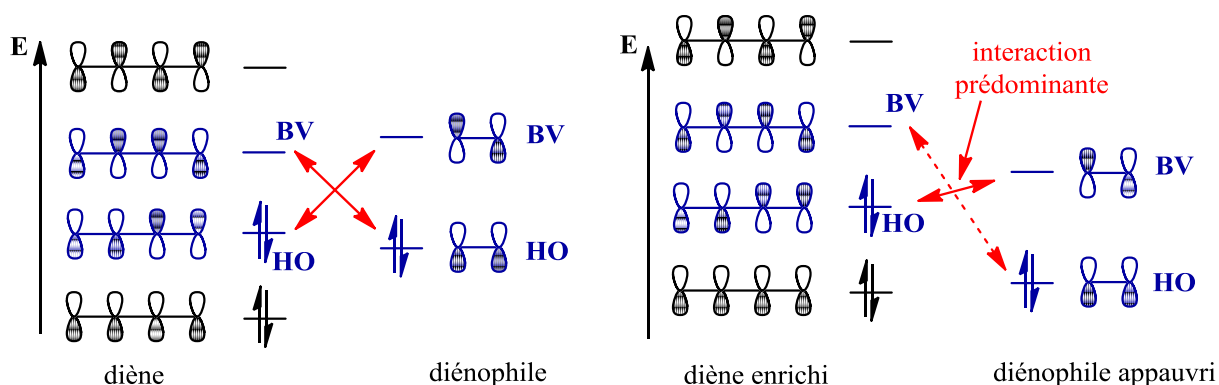


Figure 1

Ainsi, si l'on substitue le diène par des groupes électro-donneurs, le niveau énergétique de ses orbitales va augmenter, tandis que si l'on utilise un diénophile avec des substituants électro-attracteurs, le niveau énergétique de ses orbitales va de son côté diminuer. Ceci va de manière générale fortement favoriser l'interaction entre les orbitales frontières HO et BV du diène et du diénophile respectivement, en diminuant la différence d'énergie entre ces deux orbitales, ce qui explique l'efficacité de la réaction de Diels-Alder dans le cas de ces composés.

Une autre manière de rendre cette réaction efficace consiste à faire exactement l'inverse de la règle d'Alder, c'est-à-dire cette fois-ci d'utiliser un diène pauvre en électrons et un

diénoophile riche en électrons : on parle alors de réaction de Diels-Alder à demande inverse d'électrons (DADIE), décrite pour la première fois par Sauer et Wiest en 1962.¹⁴

Dans ce cas, on favorise l'interaction entre la BV du diène et la HO du diénoophile (cf. figure 2).

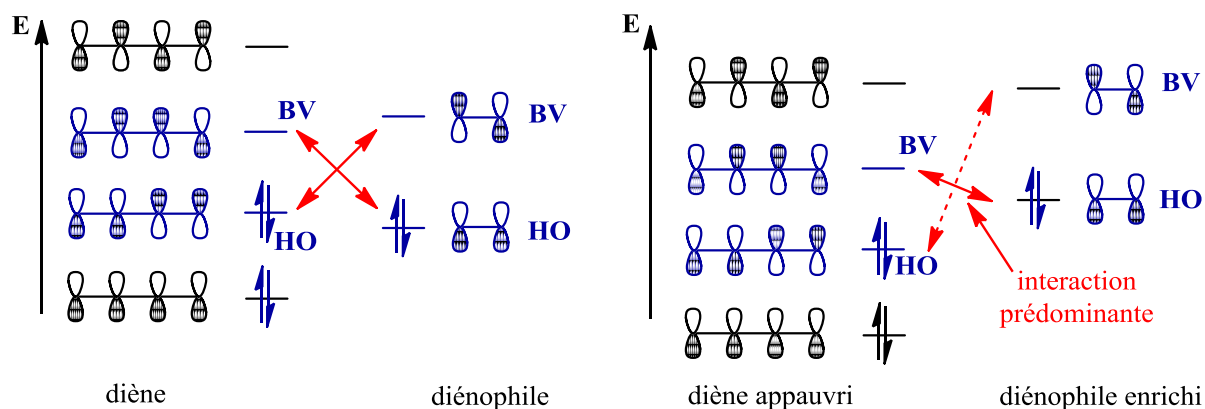


Figure 2

C'est à ce type de réaction de DADIE qu'appartient la réaction de Povarov : elle correspond formellement à une cycloaddition [4+2] entre un 2-aza-diène et une oléfine enrichie en électrons, c'est donc une réaction d'aza-Diels-Alder à demande inverse d'électrons.

Ce raisonnement orbitalaire peut également permettre d'expliquer la nécessité d'un catalyseur acide pour rendre cette réaction possible. En effet, Povarov¹² explique que la réaction ne fonctionne pas sans catalyseur car le 2-azadiène est un diène riche en électrons en raison de la présence de l'atome d'azote. En revanche, en présence de catalyseur acide, un sel d'immonium est formé, ce qui appauvrit nettement en électrons le système diénique, le rendant apte à réagir dans une réaction de DADIE. Ces suppositions ont été vérifiées au laboratoire par des calculs *ab initio* selon la méthode Hartree-Fock dans la base de calcul 6-31G (*d,p*) : on a ainsi pu calculer les niveaux d'énergies des orbitales moléculaires des trois molécules **3**, **4** et **5** de la figure 3 ainsi que les coefficients atomiques des différents atomes (cf. tableau 1).

(14) Sauer, J.; Wiest, H. *Angew. Chem.* **1962**, 74, 353.

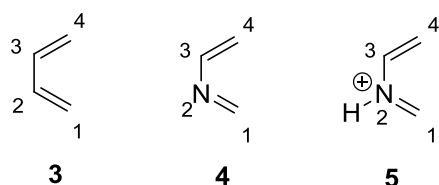


Figure 3

	Energie HO (en eV)	Coefficient (2pz)				Energie BV (en eV)	Coefficient (2pz)			
		C1	C2 ou N2	C3	C4		C1	C2 ou N2	C3	C4
3	-0,3216	0,3059	0,2389	-0,2389	-0,3059	0,1227	0,2739	-0,2169	-0,2169	0,2739
4	-0,3473	0,3238	0,2817	-0,2309	-0,0915	0,1399	0,1773	-0,1746	-0,2113	0,2538
5	-0,5792	0,3095	0,3691	-0,1193	-0,1195	-0,1209	0,1188	-0,0488	-0,2854	0,3602

Tableau 1

On voit tout d'abord que le niveau énergétique de l'orbitale BV de l'aza-diène **4** est plus haute (0,1399 eV) que la BV correspondante du butadiène **3** (0,1227 eV), ce qui nous montre bien que la molécule **4** est légèrement plus riche en électrons et subira donc plus difficilement une cycloaddition avec un diénophile nucléophile. En revanche, lorsqu'on est en présence d'un catalyseur acide, on voit que le niveau énergétique de la BV de l'immonium **5** diminue très sensiblement à -0,1209 eV, rendant donc cette molécule beaucoup plus électrophile et plus apte à subir une cycloaddition avec un diénophile enrichi en électrons. De plus, on peut remarquer une nette différence entre les coefficients des atomes de carbone C1 et C4 de l'immonium **5** (0,1188 et 0,3602 respectivement), indiquant que la réaction doit *a priori* se faire de manière asynchrone dans la majorité des cas.

Tous ces raisonnements ont également amené les scientifiques à chercher à résoudre le problème de la détermination du mécanisme de la réaction de Povarov. Plusieurs possibilités peuvent en effet exister, tout comme pour le mécanisme de la réaction de Diels-Alder. Deux mécanismes principaux sont généralement proposés : un mécanisme concerté en une étape, ou bien un mécanisme en deux étapes passant par un intermédiaire ionique ou radicalaire (cf. schéma 6).

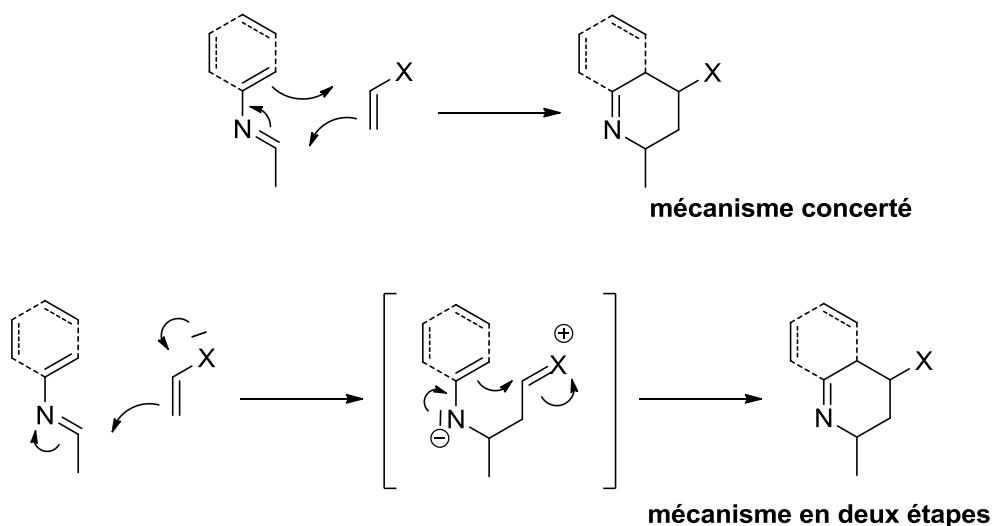


Schéma 6

Cependant ces deux mécanismes semblent être des propositions limites. On peut raisonnablement penser que la réalité peut selon les cas se situer à un niveau intermédiaire entre ces deux cas extrêmes, et la détermination du réel mécanisme de la réaction de Povarov est encore un sujet très controversé. Beifuss a par exemple proposé un mécanisme concerté en utilisant le méthylstyrène comme diénophile et des *N,S*-acétals comme précurseurs de *N*-aryl imines (cf. schéma 7).¹⁵ En comparant les résultats obtenus avec le (*E*)-méthylstyrène et le (*Z*)-méthylstyrène, il conclut que la réaction se fait avec préservation de la configuration de la double liaison carbone-carbone du diénophile, ce qui indique un processus concerté.

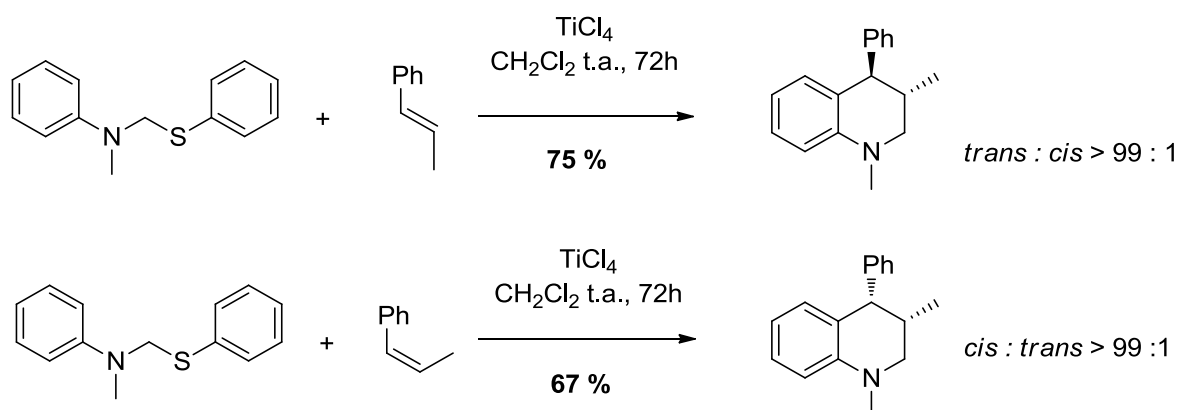


Schéma 7

D'autres exemples^{16,17,18,19,20,21} tendent eux à prouver un mécanisme en plusieurs étapes. Ainsi, Kobayashi a pu isoler certains sous-produits dans la réaction entre l'imine **6** et le

(15) Beifuss, U.; Ledderhose, S.; Ondrus, V. *ARKIVOC* **2005**, 147-173.

(16) Hermitage, S.; Jay, D. A.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9633-9636.

méthoxypropène en présence d'acide de Lewis dérivé de lanthanide (cf. schéma 8). La présence d'un tel sous-produit **8** ne peut s'expliquer que par le passage par un intermédiaire réactionnel ionique **7**, qui serait piégé de manière intermoléculaire par une molécule de méthanol.

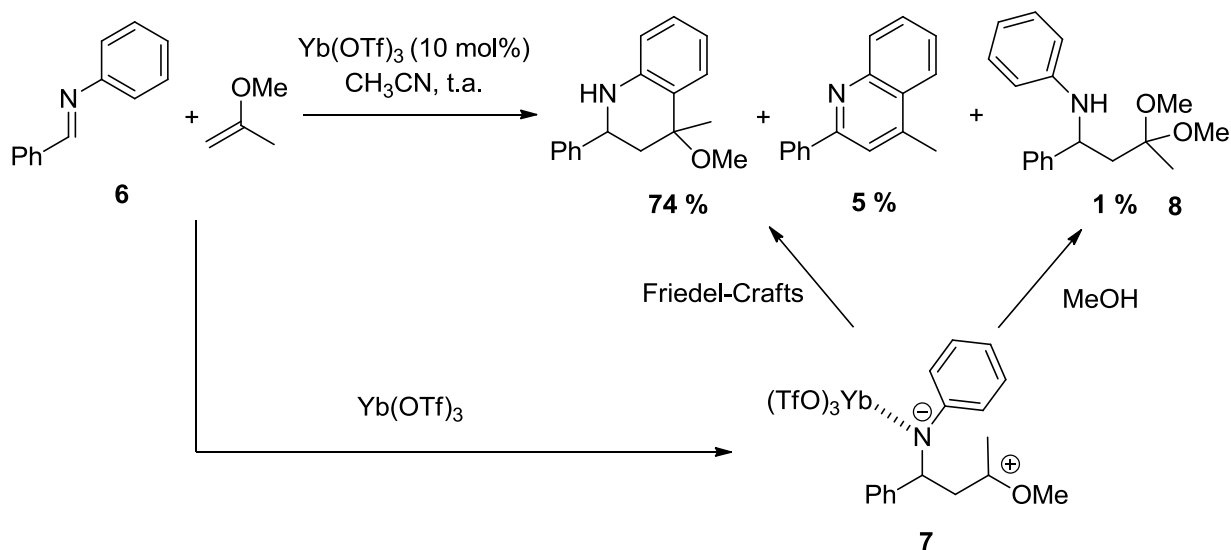


Schéma 8

Ce type d'intermédiaire ionique a également été mis en évidence par Lavilla, qu'il a pu piéger de manière intramoléculaire pour former le dérivé de type indoloquinolizidine **9** ou bien de manière intermoléculaire par action d'une molécule d'éthanol (cf. schéma 9). Ce type de réactivité sera détaillé ultérieurement dans le chapitre III de ce manuscrit.

Il semble donc que le mécanisme de la réaction de Povarov dépende de la nature du diénophile utilisé, notamment de l'importance de la polarisation de la liaison double carbone-carbone. Des études complémentaires ont été effectuées et seront présentées ultérieurement notamment dans le chapitre III de ce manuscrit.

(17) Hermitage, S.; Howard, J. A. K.; Jay, D.; Pritchard, R. G.; Probert, M. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2451-2460.

(18) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nagayama, S. *Synthesis* **1995**, *1995*, 1195-1202.

(19) Lavilla, R.; Bernabeu, M. C.; Carranco, I. s.; Díaz, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 717-720.

(20) Jiménez, O.; de la Rosa, G.; Lavilla, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521-6525.

(21) Isambert, N.; Cruz, M.; Arévalo, M. J.; Gómez, E.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4199-4202.

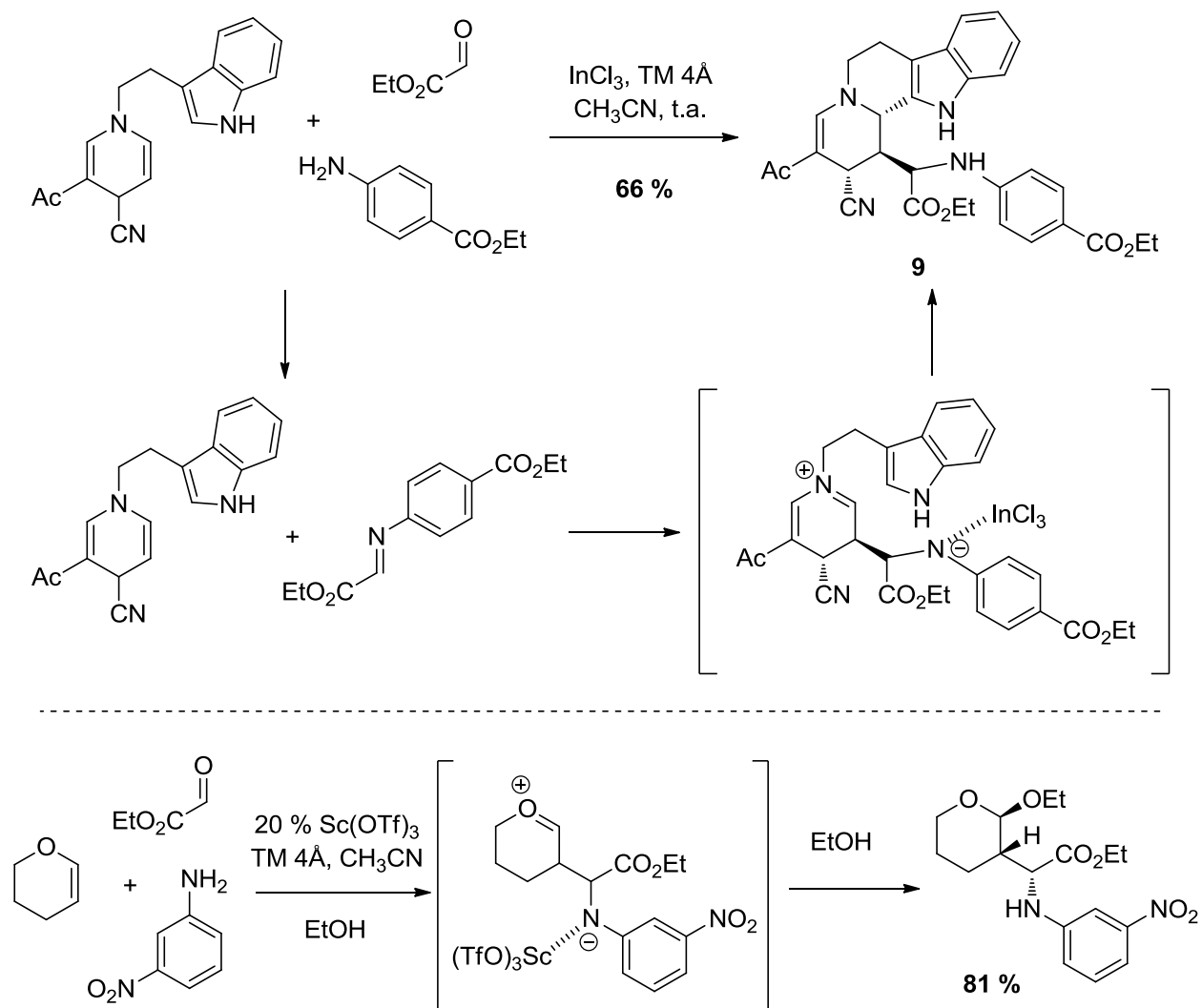


Schéma 9

II. Développement de réactions multicomposants (MCRs) de Povarov.

1. Définition d'une MCR.

Lors d'une synthèse classique en chimie organique, il existe en général une succession d'étapes durant lesquelles des liaisons sont formées entre deux réactifs de départ. A chaque

étape, il s'agit alors généralement d'isoler et de purifier l'intermédiaire obtenu, qui sera alors réengagé dans de nouvelles conditions réactionnelles pour l'étape suivante.

Ce type de synthèse apparaît comme assez complexe à mettre en œuvre, lente et peu efficace. Récemment, le concept de « synthèse idéale »²² est apparu, faisant intervenir des processus multi-étapes au cours desquels plusieurs liaisons sont formées par une succession de réactions, sans avoir à isoler les intermédiaires : ces processus sont généralement considérés comme des réactions tandem.

Les MCRs sont un cas particulier de réactions tandem. Elles impliquent des réactions bimoléculaires mettant en jeu des processus domino, c'est-à-dire que les transformations successives résultent de la fonctionnalité formée lors de l'étape précédente. Elles sont définies comme des réactions faisant intervenir au minimum trois réactifs qui sont mélangés dans « un seul pot » pour conduire à un produit final incorporant la majorité des atomes des réactifs de départ^{23,24,25} (cf. figure 4).

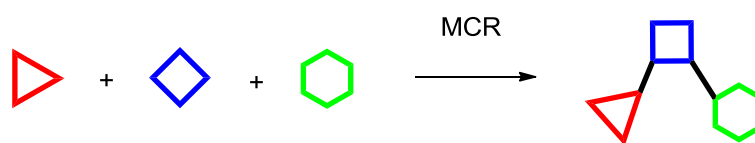


Figure 4. Représentation schématique d'un MCR à trois composants.

Elles présentent plusieurs avantages par rapport à des réactions chimiques :

- Elles sont tout d'abord plus **convergentes**, **sélectives** et **économiques en atomes** et permettent la formation de plusieurs liaisons en une seule étape.
- Elles permettent d'obtenir une **grande diversité** et une **grande complexité** de produits : la structure du produit de la réaction peut en effet facilement être diversifiée en faisant varier la structure des réactifs de départ.
- Elles sont **simples à mettre en œuvre** : idéalement, une MCR s'effectue en mélangeant simultanément tous les réactifs au début de la réaction, qui vont ensuite se combiner d'une manière bien précise dans des conditions expérimentales définies. Le caractère monotope, économique en temps et en nombre de purifications, fait de ces

(22) (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1-2; (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

(23) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1133-1144.

(24) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

(25) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

réactions des processus idéaux pour la synthèse automatisée. De plus, les réactifs utilisés sont généralement commerciaux ou aisément accessibles.

A une époque où les enjeux de la chimie organique sont de plus en plus importants, que ce soit en terme de coût, d'environnement, ou de complexité et de diversité structurales, les MCRs présentent un intérêt considérable pour la synthèse organique.

Historiquement, la synthèse d' α -aminoacides de Strecker²⁶ est généralement considérée comme la première réaction multicomposants, même si Laurent et Gerhardt l'auraient déjà effectuée douze ans plus tôt.^{27,28} Elle consiste en la condensation d'un aldéhyde avec du chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium, pour aboutir à la formation d'un α -aminonitrile, pouvant ensuite être hydrolysé en aminoacide correspondant (cf. schéma 10).

Depuis, de nombreuses MCRs ont vu le jour, dont les principaux exemples sont représentés sur le Schéma 10 :

- La synthèse de dihydropyridines découverte en 1882 par Hantzsch,²⁹ qui consiste à faire réagir deux molécules de β -cétocesters et un aldéhyde dans l'ammoniaque. Pour la première fois, des hétérocycles sont synthétisés par une MCR. Huit ans plus tard, le même auteur parvient également à synthétiser des pyrroles selon une autre MCR.³⁰
- La réaction de Biginelli,³¹ qui permet d'accéder à des dihydropyridin-2-(1*H*)-ones à partir d'un aldéhyde aromatique, d'un β -cétocester, et de l'urée en milieu acide.
- La réaction de Mannich,³² servant à la synthèse de β -aminocétones. Elle consiste en la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire, et d'un composé carbonyle énolisable. C'est une des MCRs les plus importantes largement documentée dans la littérature.
- La réaction de Passerini,^{33,34,35} qui fait pour la première fois intervenir un isonitrile dans une MCR. Il s'agit d'une réaction à trois composants mettant un jeu un acide

(26) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27.

(27) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Annal. Chim. Phys.* **1838**, 66, 181.

(28) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265-269.

(29) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82.

(30) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474-1476.

(31) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962.

(32) Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647-667.

(33) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.

(34) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181-188.

carboxylique, un composé carbonylé et un isonitrile, pour conduire à un α -acyloxy-carboxamide.

- La réaction d'Ugi,^{36,37} permettant l'accès des α -acétamidoamides. C'est cette réaction qui a permis la popularisation des MCRs et leur important développement au sein de la communauté scientifique actuelle.

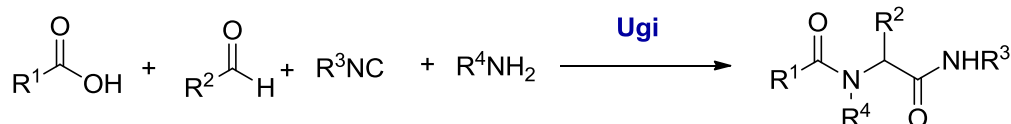
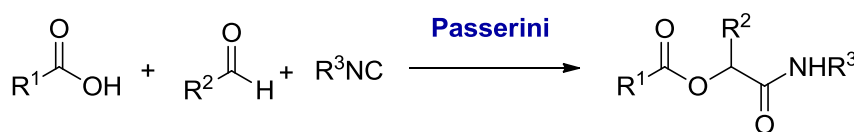
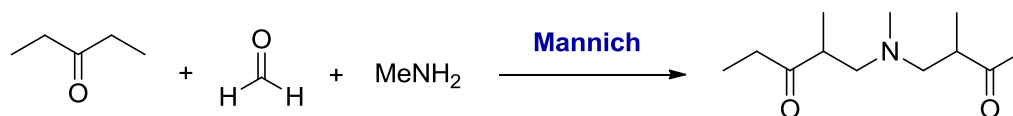
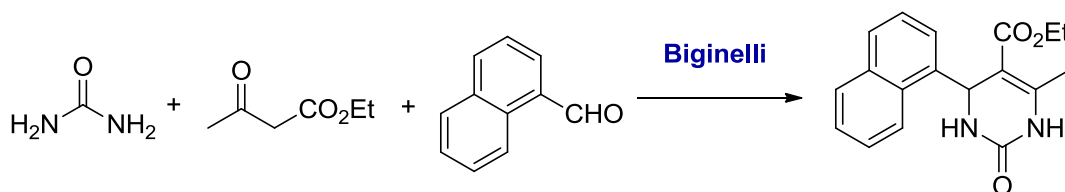
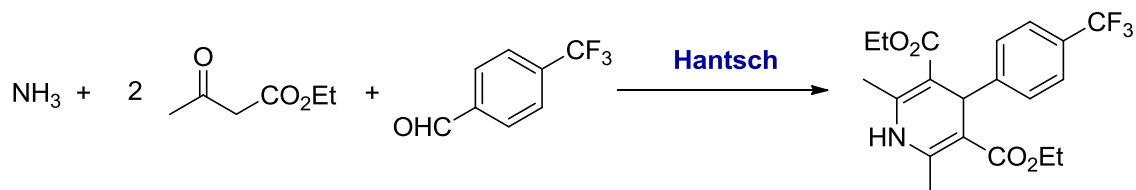
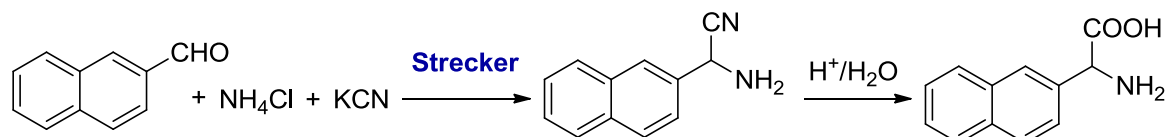


Schéma 10

(35) Passerini, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 126-129.

(36) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.

(37) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.

2. Exemples de réaction de Povarov à trois composants.

Au vu des multiples avantages de ces MCRs, il semble donc normal que plusieurs groupes se soient intéressés à l'élaboration d'une réaction de Povarov à trois composants. Un des avantages majeur serait de pouvoir s'affranchir de la synthèse de *N*-aryl imines, qui sont généralement des composés peu stables, en particulier dans le cas d'imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques. Le but est alors de former la *N*-aryl imine *in situ* à partir de l'aldéhyde et de l'amine aromatique correspondants.

Cependant, un important problème va se poser dans le cas des aldéhydes aliphatiques énolisables. En effet, une réaction peut entrer en compétition avec la réaction de Povarov : l'imine **10** formée à partir de l'aldéhyde et de l'aniline peut en effet s'isomériser en énamine **11**, qui peut alors jouer le rôle de diénophile enrichi en électrons et effectuer une cycloaddition [4+2] avec une deuxième molécule d'imine à la place du diénophile **12** présent lui aussi dans le milieu réactionnel (cf. schéma 11). Cette réaction secondaire bien connue aboutit à la formation de 4-aminotétrahydroquinoléines **13** plus communément appelés produits de Doebner-von Miller, en référence à la synthèse de quinoléines portant le même nom.^{38,39}

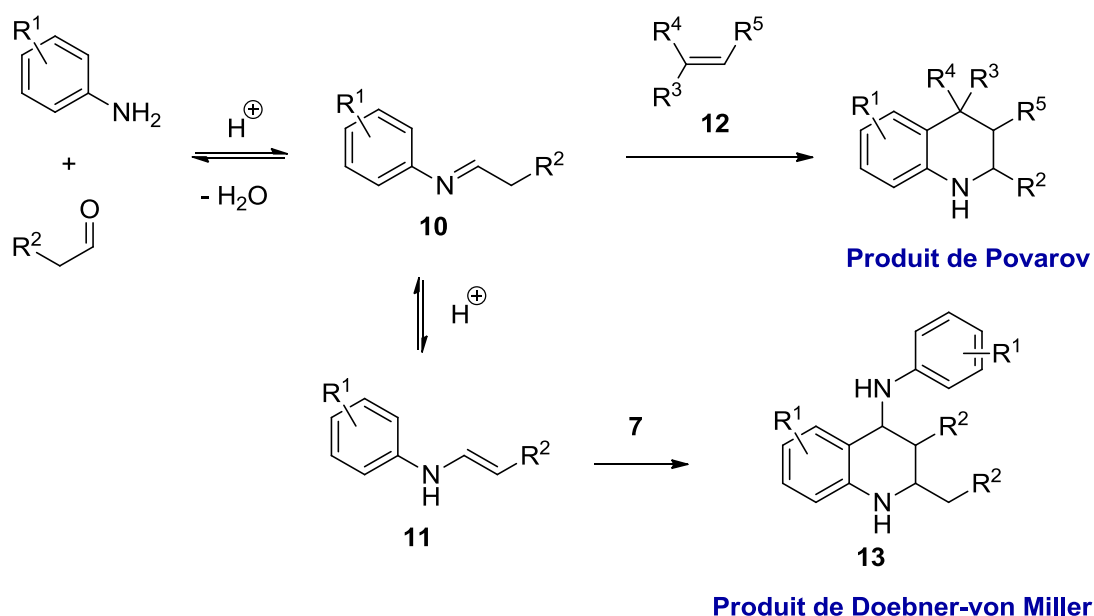


Schéma 11

(38) Doebner, O.; v. Miller, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2812-2817.

(39) Powell, D. A.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7569-7573.

Ceci explique notamment que dans la plupart des exemples ci-dessous, les rendements en tétrahydroquinoléines soient moins élevés dans le cas d'aldéhydes aliphatiques que dans le cas d'aldéhydes aromatiques.

Un des premiers exemples de synthèse multicomposants de 1,2,3,4-tétrahydroquinoléines a été rapporté par Hesse (cf. schéma 12).⁴⁰ La condensation d'anilines différemment substituées avec des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques et une oléfine (le styrène ou l' α -méthylstyrène) en présence d'acide sulfurique concentré dans l'acide acétique glacial aboutit à la formation de tétrahydroquinoléines **14** avec des rendements modestes allant de 10 à 70 %.

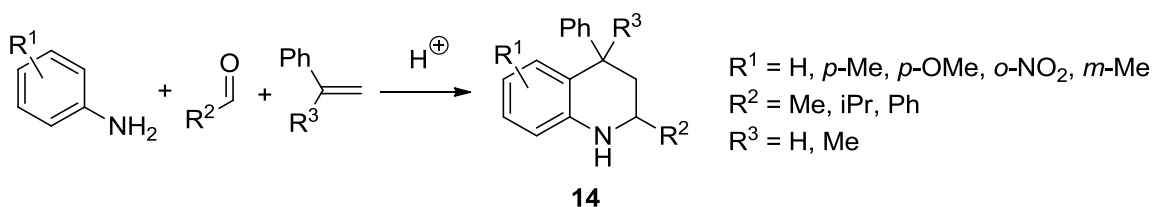


Schéma 12

En 1988, Grieco⁴¹ est ensuite parvenu à mettre au point une synthèse plus efficace de Povarov, en utilisant l'acide trifluoroacétique (TFA) comme acide et le cyclopentadiène comme diénophile. Les rendements obtenus sont bons (82-98 %) mais les exemples sont limités aux cas du benzaldéhyde et du formaldéhyde. Il est intéressant de noter qu'avec l'emploi de formaldéhyde, comme l'avait déjà observé Hesse, le produit final obtenu possède un squelette central de type julolidine **15** issu de deux réactions de Povarov successives (cf. schéma 13).

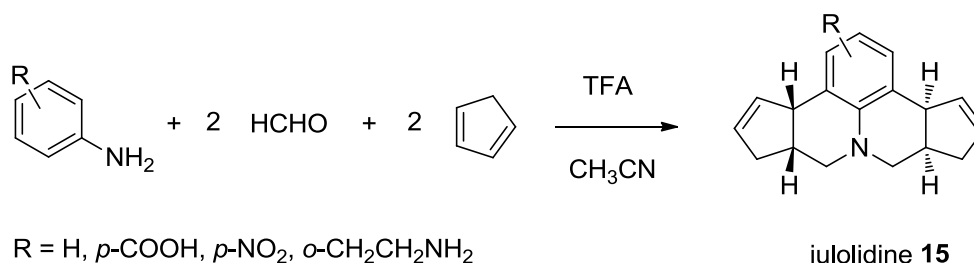


Schéma 13

(40) Hesse, K.-D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 741, 117-123.

(41) Grieco, P. A.; Bahsas, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5855-5858.

Kobayashi¹⁸ a ensuite effectué une réaction de Povarov en faisant intervenir pour la première fois une quantité catalytique d'acide. Ainsi, l'utilisation de sels de triflate de différents lanthanides (10-20 mol%) a permis l'obtention de tétrahydroquinoléines avec de bons rendements (56-94 %), et de plus la structure du diénophile employé peut aussi bien être un alcène comme le cyclopentadiène qu'un éther vinylique ou thioéther vinylique. La réaction a pu également être généralisée aux éthers vinyliques cycliques, tels que le dihydropyrane et le dihydrofurane (cf. schéma 14).⁴²

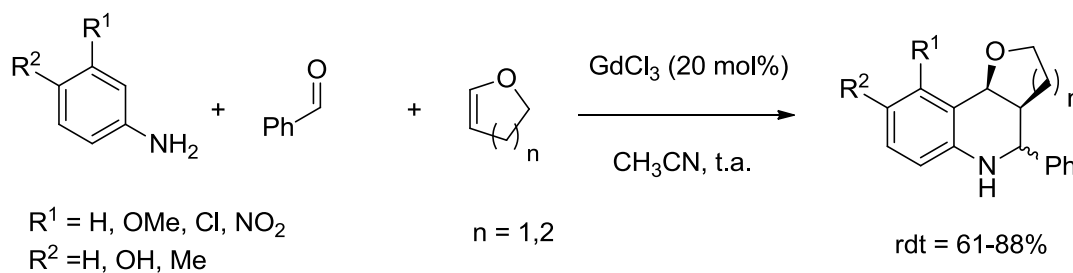


Schéma 14

La réaction de Povarov a même pu être effectuée en l'absence de catalyseur : Crousse et Bonnet-Delpon^{43,44} ont pour cela utilisé des solvants fluorés comme l'hexafluoroisopropanol (HFIP) et le trifluoroéthanol (TFE). Ces solvants, notamment grâce à leur grande capacité à donner des liaisons hydrogène, ont permis l'obtention de tétrahydroquinoléines à partir d'éthers vinyliques comme diénophiles.

En ce qui concerne les diénophiles dérivés d'énamines, un des premiers exemples a été mis au point par Powell et Batey.⁴⁵ La condensation d'aldéhydes aromatiques, d'anilines différemment substituées et d'un ène-carbamate cyclique **16**, donne accès à des tricycles **17** de type hexahydropyrrolo[3,2-*c*]quinoléines en présence de triflate de dysprosium comme catalyseur acide de Lewis (cf. schéma 15).

(42) Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M.; Sun, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6462-6467.

(43) Spanedda, M. V.; Hoang, V. D.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 217-219.

(44) Legros, J.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Bonnet-Delpon, D. *Synlett* **2006**, *2006*, 1899,1902.

(45) Batey, A. R.; Simoncic, D. P.; Lin, D.; Smyj, P. R.; Lough, J. A. *Chem. Commun.* **1999**, 651-652.

La diastéréosélectivité de la réaction s'est révélée très dépendante de la nature du solvant et de la nature du catalyseur (acide de Brønsted ou acide Lewis). Afin d'obtenir hexahydropyrrolo[3,2-*c*]quinoléine avec la bonne stéréochimie *exo*, Powell et Batey ont modifié les conditions expérimentales en utilisant l'acide camphorsulfonique (CSA) et du THF, respectivement à la place du triflate de dysprosium et de l'acétonitrile (cf. schéma 17).

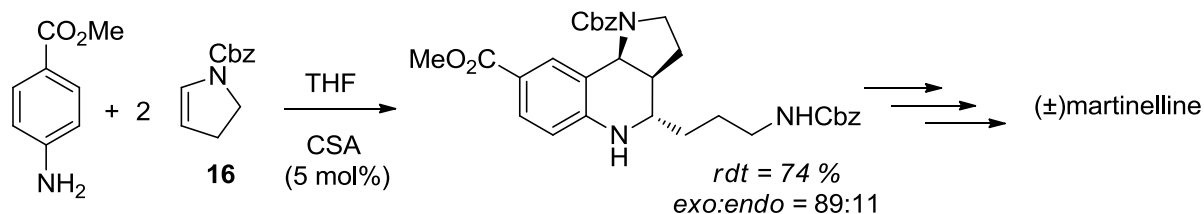


Schéma 17

Le fait de générer *in situ* l'aldéhyde est un avantage important : en effet, l'aldéhyde correspondant est un aldéhyde aliphatique énolisable, qui pourrait donc subir une réaction secondaire aboutissant au produit de Doebner-von Miller correspondant. Cependant, du fait de sa lente formation *in situ*, la concentration en imine intermédiaire reste faible tout au long de la réaction, ce qui minimise la formation du produit de Doebner-von Miller. C'est en partant de cette idée que Batey et Powell³⁹ ont mis au point un protocole au cours duquel des aldéhydes aliphatiques sont introduits au goutte à goutte sur une longue période de 6 à 8 heures dans le mélange réactionnel contenant l'aniline et le diénophile (le cyclopentadiène, cf. schéma 18). Les rendements obtenus sont tout à fait corrects (58-92 %) et la présence de sous-produits n'est que très rarement observée.

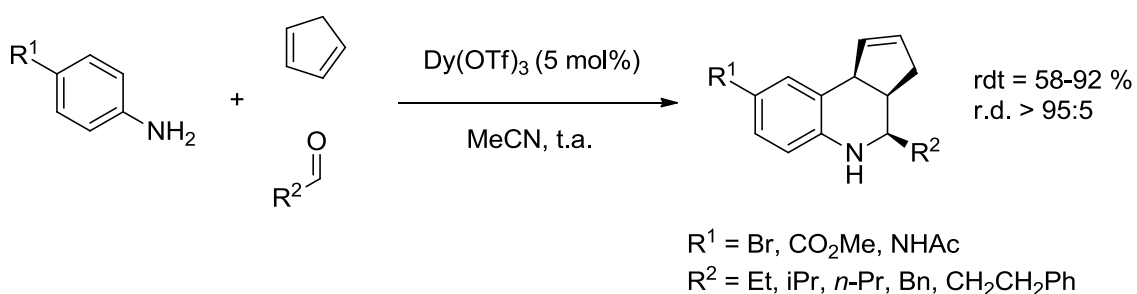


Schéma 18

III. Développement de réactions de Povarov énantiosélectives.

1. Synthèse énantiosélective de tétrahydroquinoléines.

Les tétrahydroquinoléines sont des sous-unités présentes dans de nombreux produits naturels ou biologiquement actifs (cf. figure 6).^{46,48,49,50,51}

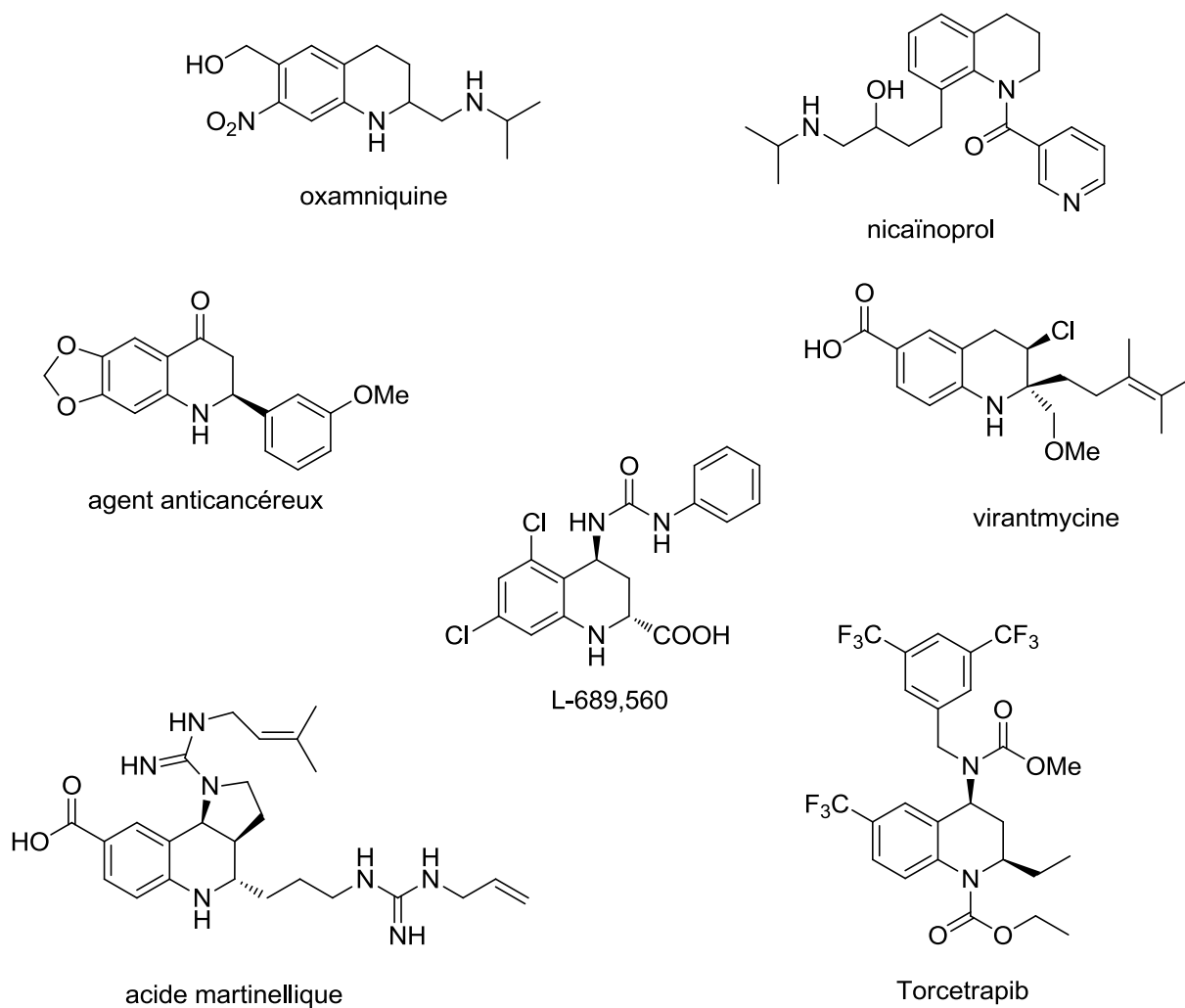


Figure 6. Quelques exemples de produits naturels et/ou biologiquement actifs possédant un squelette tétrahydroquinoléine.

(48) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031-15070.

(49) Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S.-C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155-1162.

(50) Di Fabio, R.; Tranquillini, E.; Bertani, B.; Alvaro, G.; Micheli, F.; Sabbatini, F.; Domenica Pizzi, M.; Pentassuglia, G.; Pasquarello, A.; Messeri, T.; Donati, D.; Ratti, E.; Arban, R.; Dal Forno, G.; Reggiani, A.; Barnaby, R. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3863-3866.

(51) Guinó, M.; Phua, P. H.; Caille, J.-C.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6290-6293.

La plupart de ces produits naturels ou cibles thérapeutiques contenant au moins un centre stéréogène, on comprend bien l'intérêt de la mise au point d'une méthode permettant l'accès à ces molécules de manière énantiosélective, et donc dans le cas qui nous intéresse, d'une version énantiosélective de la réaction de Povarov.

Le premier exemple connu a été rapporté par Prato *et coll.* en 1989.⁵² Il fait intervenir des auxiliaires chiraux à base de (-)-bornéol ou de dérivés du (-)-menthol. Les réactifs engagés dans la réaction de Povarov sont en effet des (*N*-arylimino)acétate de (-)-bornyle, de (-)-menthyle et de (-)-8-phénylmenthyle **20** jouant le rôle de diène, le cyclopentadiène ou indène jouant quant à eux le rôle du diénophile (cf. schéma 19). Les excès diastéréomériques (*de*) sont mauvais dans le cas des imines dérivés du bornéol et du menthol (*de* < 10%) mais deviennent très bons (jusqu'à 92 %) avec la présence du groupe phényle des dérivés du 8-phénylmenthol.

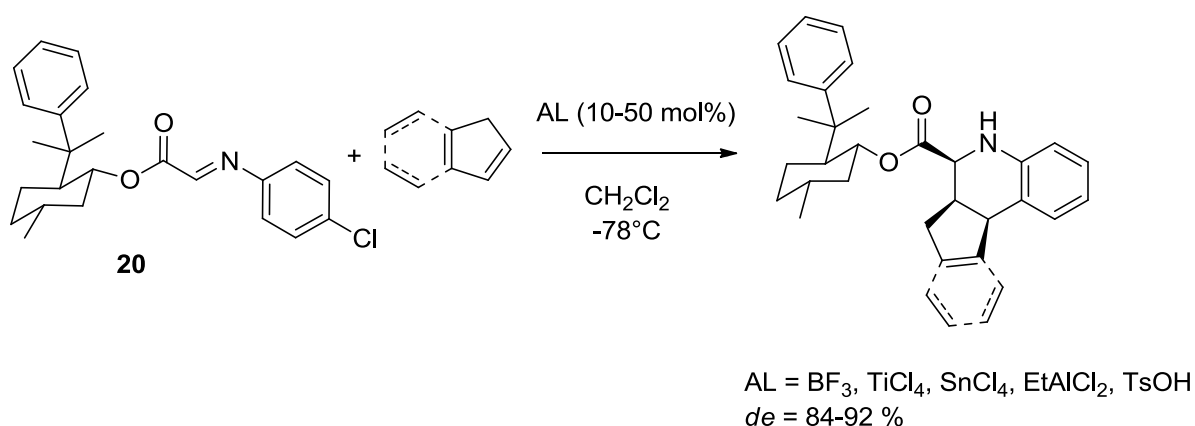


Schéma 19

Cependant, malgré cette bonne sélectivité obtenue, ces résultats présentent l'inconvénient majeur d'une méthode stœchiométrique à base d'auxiliaire chiral, à savoir la nécessité de deux étapes de synthèse supplémentaires pour attacher puis enlever cet auxiliaire.

2. Catalyse organométallique.

Une grande avancée a donc été de mettre au point une version énantiosélective utilisant cette fois une quantité catalytique de source chirale. Ces recherches ont été réalisées pour la

(52) Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Lucchini, V.; Valle, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2245-2250.

première fois en 1996 par Ishitani et Kobayashi.⁵³ L'utilisation d'une quantité catalytique d'acide de Lewis chiral à base d'ytterbium a permis d'obtenir des excès énantiomériques (*ee*) allant de 61 à 91 % (cf. tableau 2) avec différents diénophiles **21** tels que le cyclopentadiène ou des éthers vinyliques, et avec des imines **22** dérivées d'aldéhydes aromatiques et de l'ortho-hydroxyaniline (cf. schéma 20).

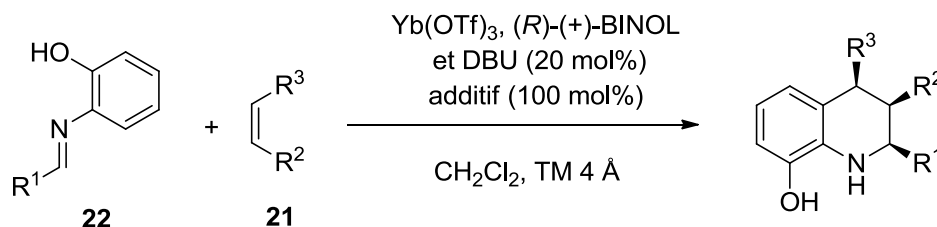


Schéma 20

R ¹	diénophile 21	additif	T °C	rdt (%)	<i>cis/trans</i>	<i>ee</i> (%) (<i>cis</i>)
Ph		DTBP	-45	58	94/6	61
α-Naph		DTBP	-15	69	> 99/1	86
α-Naph		DPP	-15	65	99/1	91
α-Naph		DTBMP	-15	74	> 99/1	91
α-Naph		DTBMP	-15	80	66/34	70
α-Naph		DTBMP	-15	90	91/9	78
α-Naph		DPP	-15	67	93/7	86
α-Naph		DTBMP	-15	69	> 99/1	68

DTBP : 2,6-di-*tert*-butylpyridine; DPP : 2,6-diphénylpyridine; DTBMP : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine.

Tableau 2

Les auteurs ont montré l'importance de la présence du groupe hydroxy sur l'imine **22**, en effectuant une réaction de contrôle avec une imine ne comportant pas de groupe hydroxy en ortho de l'azote : la réaction se déroule correctement (rdt = 53 %) mais aucune induction chirale n'est observée. Ce résultat leur permet de proposer un état de transition (cf. figure 7)

(53) Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7357-7360.

dans lequel le complexe formé entre l'ytterbium, le (*R*)-(+)-BINOL et le diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) est coordonné de manière bidentate à l'imine, permettant alors l'approche préférentielle du diénophile sur sa face *Re*.

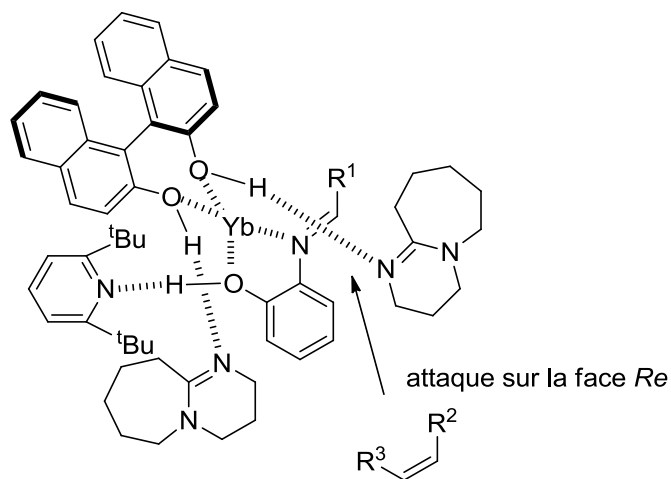


Figure 7

Bien que les excès énantiomériques obtenus soient de bons à excellents avec de très bonnes diastéréosélectivités dans la majorité des cas, cette version énantiosélective présente encore quelques inconvénients, notamment la limitation de la réaction à des imines dérivées d'aldéhydes aromatiques et de l'orthohydroxyaniline.

Un peu plus récemment, cette limitation à l'orthohydroxyaniline a pu être évitée grâce à l'emploi d'un complexe chiral de titane (IV) par Sundararajan.⁵⁴ La réaction entre la *N*-benzylidèneaniline et divers diénophiles en présence du complexe **23**-TiCl₂ permet la synthèse de tétrahydroquinoléines énantiomériquement enrichies (*ee* = 51-92 %) (cf. schéma 21 et tableau 3).

(54) Sundararajan, G.; Prabakaran, N.; Varghese, B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1973-1976.

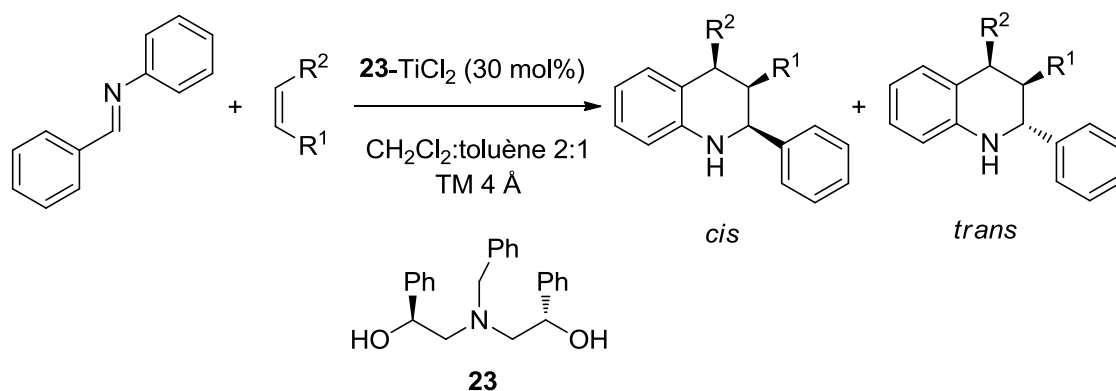


Schéma 21

diénophile	T °C	rdt (%)	cis/trans	ee (%)	
				cis	trans
	0	60	1/4	92	10
	0	50	2,33/1	82	90
	-40	60	2,33/1	56	18
	35	65	1/1,5	90	50
	35	58	n.d.	51	n.d.

Tableau 3

Cependant, si la présence d'un groupe hydroxy sur le noyau aromatique de la *N*-arylimine ne semble pas nécessaire, aucun exemple n'a été effectué avec d'autres substituants sur l'aniline, et les rendements restent encore modérés (< 65 %), tout comme les diastéréosélectivités. De plus, les résultats sont encore limités à des imines dérivés d'aldéhydes aromatiques.

3. Organocatalyse.

Un autre exemple de réaction de Povarov énantiosélective a été récemment rapporté par Akiyama.⁵⁵ Cette fois-ci, le catalyseur employé n'est plus un catalyseur à base de métaux de transition, mais un organocatalyseur **24** de type acide phosphorique chiral dérivé du (*R*)-BINOL (cf. figure 8).

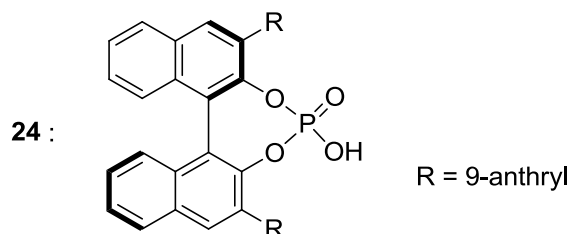


Figure 8

L'action de ce catalyseur sur des *N*-(ortho-hydroxyphényl)imines dérivées d'aldéhydes aromatiques comme diènes et des éthers vinyliques comme diénophiles aboutit à la synthèse de tétrahydroquinoléines avec de très bons rendements et d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités (cf. schéma 22 et tableau 4).

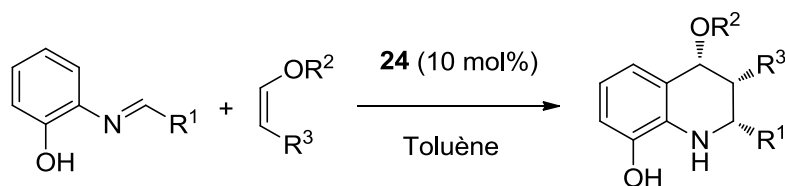


Schéma 22

R ¹	diénophile	T °C	rdt (%)	cis/trans	ee (%)
Ph		-10	89	99/1	94
Ph		-10	82	99/1	96
Ph		0	76	99/1	91
Ph		-10	86	99/1	90
Ph		0	95	99/1	97
4-BrC ₆ H ₄		-10	77	99/1	90
4-BrC ₆ H ₄		-10	86	99/1	89

(55) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070-13071.

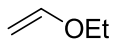
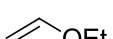
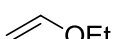
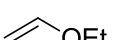
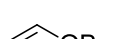
4-ClC ₆ H ₄		-10	79	99/1	88
4-MeC ₆ H ₄		0	59	99/1	91
2-ClC ₆ H ₄		0	72	96/4	87
β-naphtyl		0	74	99/1	95
β-naphtyl		0	80	99/1	88

Tableau 4

Cet exemple présente tous les avantages de l'organocatalyse : l'organocatalyseur est en effet stable, facile d'accès, peu cher et non toxique, palliant ainsi les problèmes rencontrés par les catalyseurs organométalliques. Cependant, la présence du groupe hydroxy sur l'imine est encore une fois nécessaire : une réaction de contrôle avec une imine dérivée de la *para*-méthoxyaniline a été effectuée mais n'a donné aucun résultat concluant. C'est pour cette raison qu'Akiyama est amené à proposer un état de transition cyclique à 9 centres, dans lequel l'atome d'azote de l'imine est activé par l'hydrogène acide du catalyseur et l'oxygène de la liaison double phosphore-oxygène interagit par liaison hydrogène avec le groupe hydroxy de l'imine, entraînant l'attaque préférentielle du nucléophile sur la face *Re* de l'imine. L'organocatalyseur active doublement l'électrophile : il s'agit d'un catalyseur bifonctionnel de type acide de Brønsted/base de Lewis (cf. figure 9).

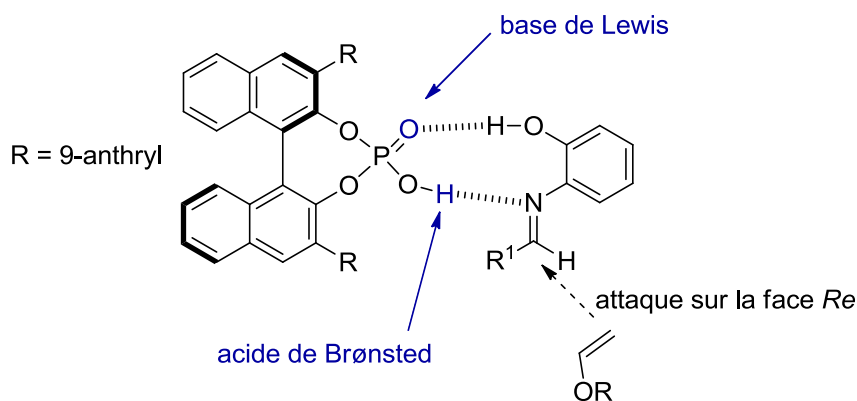


Figure 9

Si des progrès importants ont été apportés par Akiyama, il reste encore plusieurs points à améliorer :

- Trouver un système catalytique capable de s'appliquer pour des anilines substituées de manière diverse, et non plus limité aux seules anilines portant un groupe hydroxy.
- Généraliser la réaction aux aldéhydes aliphatiques.

- Mettre au point une version énantiosélective de la réaction de Povarov qui soit également multicomposants.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le commencement de nos travaux au sein du laboratoire.

**CHAPITRE II. UTILISATION D'ENE-
CARBAMATES COMME
NUCLEOPHILES POUR LA SYNTHÈSE
ORGANOCATALYSEE DE 4-AMINO-
TETRAHYDROQUINOLEINES.**

I. L'organocatalyse asymétrique.

1. Définition et exemples.

La synthèse asymétrique est devenue incontournable pour l'accès aux molécules biologiquement actives. Le développement de processus asymétriques catalytiques efficaces et propres est donc de plus en plus recherché, comme le démontre le nombre important de publications dans ce domaine, ainsi que les prix Nobel de Knowles, Noyori et Sharpless en 2001.^{56,57} La catalyse à l'aide de composés à base de métaux, souvent des métaux de transition, a longtemps été la principale forme de catalyse asymétrique utilisée en chimie. Les complexes organométalliques présentent en effet de nombreux avantages, notamment grâce à leur diversité de structure et de réactivité, mais ils sont également la source de plusieurs inconvénients, comme leur coût élevé ainsi que leur toxicité, qui compliquent le traitement des déchets et contaminent souvent le produit final.

L'organocatalyse constitue une approche qui a émergé ces dernières années dans le champ de la catalyse asymétrique.^{58,59,60,61,62,63,64} Elle peut se définir comme l'accélération de réactions chimiques utilisant une quantité sub-stœchiométrique de composés organiques (sans métaux) pouvant catalyser des réactions de façon énantiosélective. Plusieurs raisons déjà évoquées précédemment expliquent l'enthousiasme généré par cette classe de catalyseurs : ils sont très souvent issus de produits naturels (acides aminés, dérivés de la quinine...) et sont donc stables, faciles d'accès, peu chers et non toxiques, palliant donc parfaitement les problèmes rencontrés par les catalyseurs organométalliques. Aussi, leur mécanisme d'action catalytique est souvent différent de celui des métaux de transition et se rapproche davantage

(56) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Platz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 1999.

(57) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000.

(58) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748.

(59) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.

(60) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.

(61) *Asymmetric Organocatalysis : From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Berkessel, A.; Gröger, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

(62) Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496-7504.

(63) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.

(64) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660.

de celui des enzymes.⁶³ Ainsi, ils peuvent permettre d'accomplir des réactions énantiosélectives qui se sont avérées difficiles par des approches plus traditionnelles.

Historiquement, si le terme d'« organic catalysts » a été introduit en 1900 par Ostwald, le point de départ du développement de la catalyse asymétrique qui utilise une molécule organique sans métal comme catalyseur a été rapporté sous la forme d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire catalysée par la (L)-proline (cf. schéma 23).^{65,66}

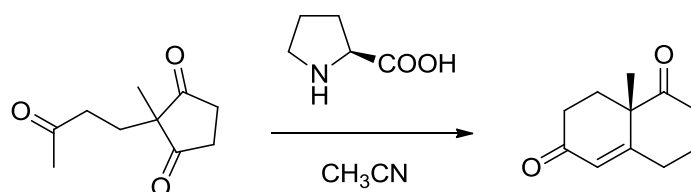


Schéma 23

Depuis, ce domaine de la synthèse asymétrique a connu un essor très important, et de nombreux organocatalyseurs ont vu le jour. On peut citer de nombreux exemples (cf. figure 10) :

- Des catalyseurs de type imidazolidinone chirale **25** pour une réaction de Diels-Alder asymétrique (cf. schéma 24 (a)).⁶⁷
- La (L)-proline **26** pour une réaction de Mannich énantiosélective (cf. schéma 24 (b)).⁶⁸
- Des dérivés de quinine **27** et de quinidine **28** pour une synthèse énantiosélective de Staudinger de β -lactames et une réaction asymétrique de Morita-Baylis-Hillman respectivement (cf. schéma 24 (c) et (d)).^{69,70}
- Des phosphoramides **29** et formamides **30** chiraux pour des réactions d'allylation d'aldéhydes (cf. schéma 24 (e) et (f)).^{71,72}
- Des phosphines chirales **31** pour une réaction de cycloaddition [3+2] de buta-2,3-diénoates sur des alcènes électro-appauvris (cf. schéma 24 (g)).⁷³

(65) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.

(66) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

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

(68) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.

(69) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832.

(70) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.

(71) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163.

(72) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767-2770.

- Des peptides cycliques **32** pour une réaction de Strecker énantiosélective (cf. schéma 24 (h)).⁷⁴
- Des catalyseurs de type urée **33** et thiourée **34** pour des réactions asymétriques de Strecker et de Mannich respectivement (cf. schéma 24 (i) et (j)).^{75,76}
- Des catalyseurs **35** dérivés de BisAMidine (BAM) et de quinoléine pour une réaction d'aza-Henry énantiosélective (cf. schéma 24 (k)).⁷⁷
- Des dérivés du TADDOL **36** pour une réaction d'hétéro-Diels-Alder asymétrique. (cf. schéma 24 (l)).⁷⁸
- Des dérivés du BINOL **37** pour une réaction de Morita-Baylis-Hillman énantiosélective (cf. schéma 24 (m)).⁷⁹

Cette liste n'est évidemment pas exhaustive, mais permet de constater à quel point l'organocatalyse est un outil puissant pour la synthèse de molécules énantiomériquement enrichies.

-
- (73) Zhu, G.; Chen, Z.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836-3837.
(74) Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.
(75) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
(76) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.
(77) Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418-3419.
(78) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146-146.
(79) McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.

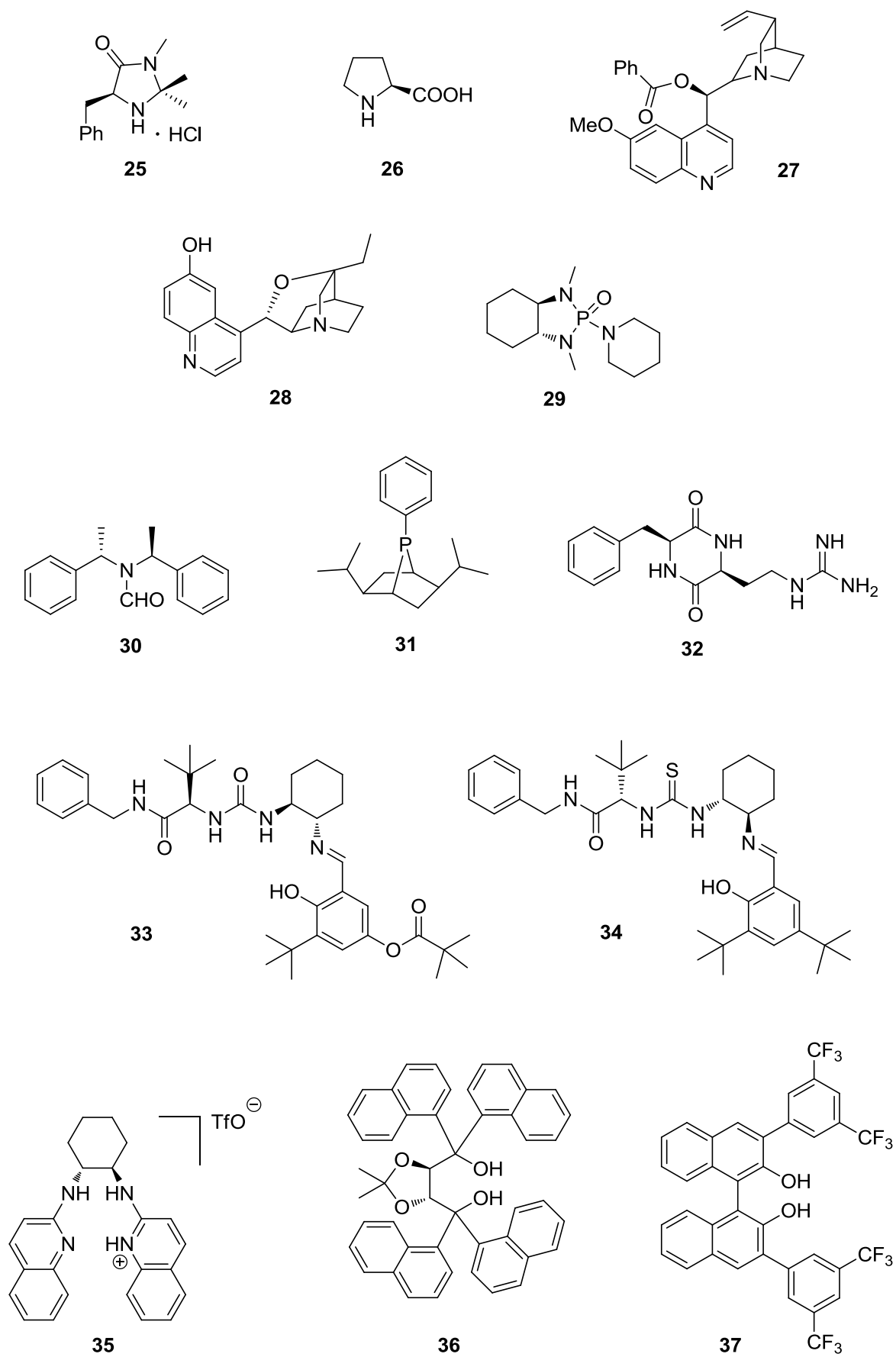


Figure 10

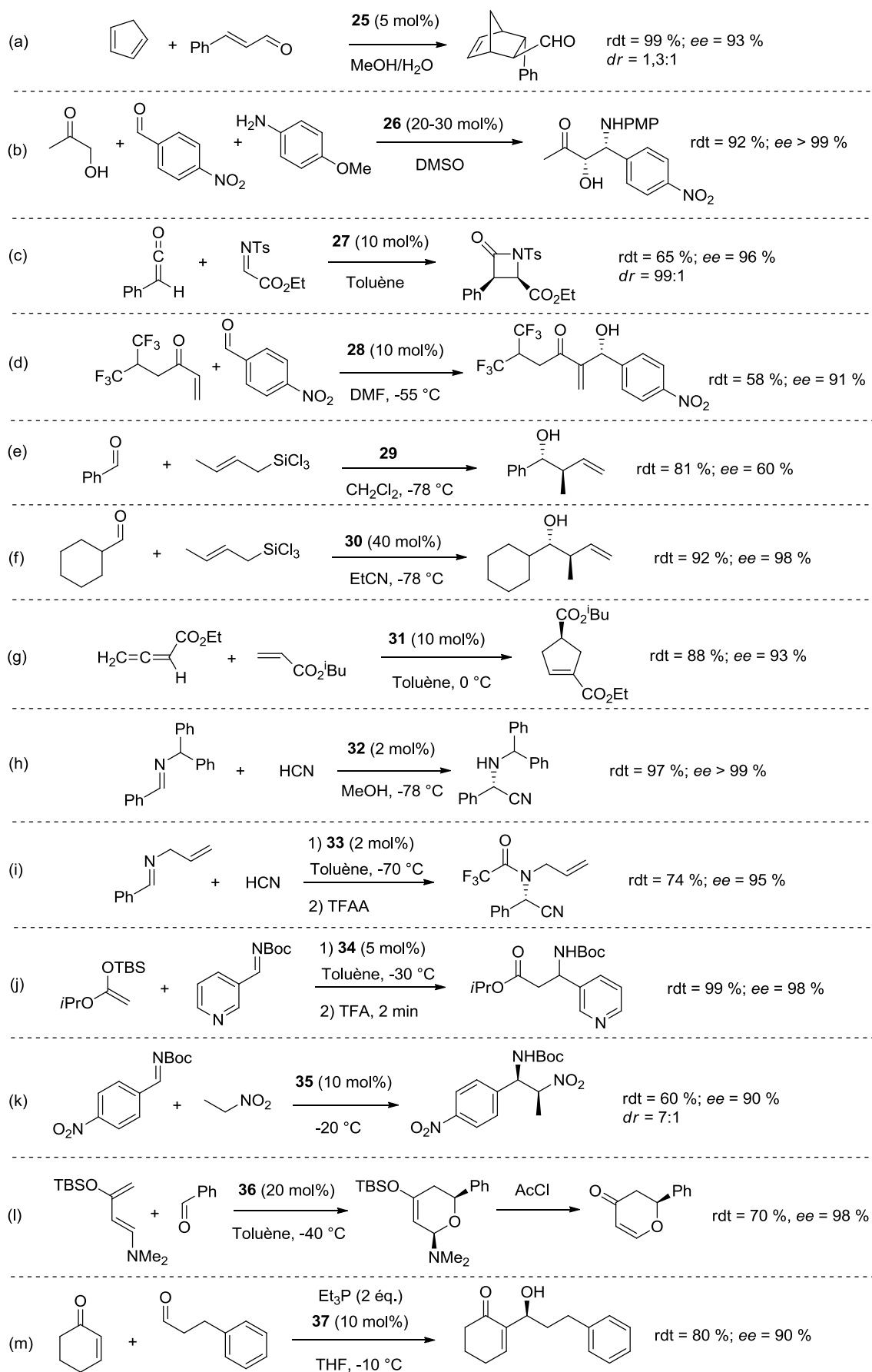


Schéma 24

2. Travaux antérieurs du laboratoire.

Des travaux récents de notre équipe^{80,81,82} ont permis de synthétiser des organocatalyseurs bifonctionnels avec différentes structures dérivées de quinidine ou de BINOL (cf. figure 11).

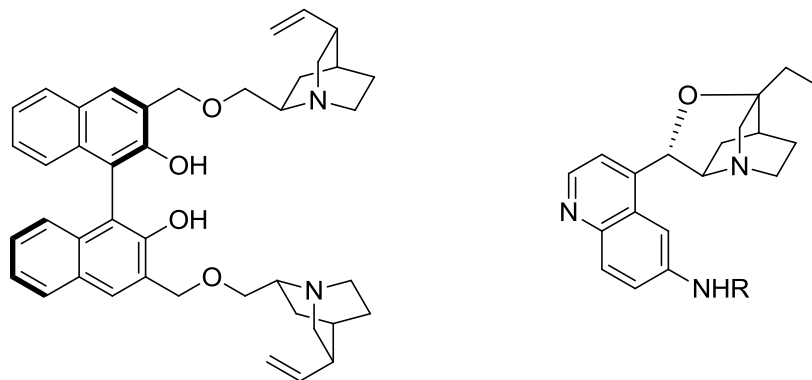


Figure 11

Ces catalyseurs ont été testés sur différentes réactions, et des résultats très concluants ont été obtenus, en particulier pour la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman entre les imines *N*-sulfonylées et l'acrylate de β -naphtyle (cf. schéma 25).

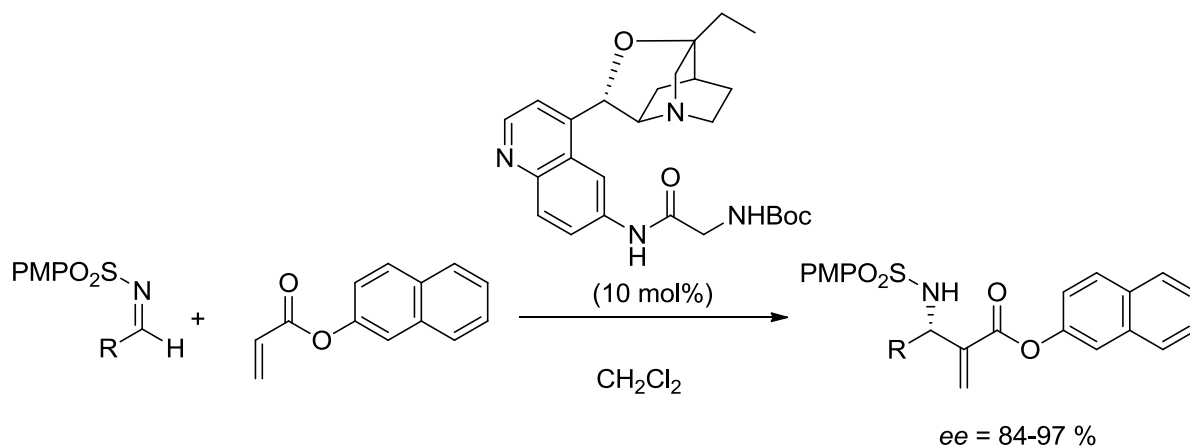


Schéma 25

De nombreux catalyseurs bifonctionnels dérivés de la β -isocupréidine et portant une fonction amide, combinés à une quantité catalytique de β -naphtol, ont permis d'atteindre d'excellentes énantiosélectivités avec des imines issues d'aldéhydes aromatiques. D'autre

(80) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628.

(81) Abermil, N.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12596-12597.

(82) Housseman, C. Thèse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, 2006.

part, les imines dérivées d'aldéhydes aliphatiques, connues pour ne pas réagir dans la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman, ont pu être employées avec ce système catalytique : dans ce cas, les produits sont obtenus avec des rendements plus modestes (38-52 %) mais avec de très bons excès énantiomériques (84-90 %).

Dans ce contexte, nous nous sommes alors attachés à choisir un organocatalyseur qui puisse être utilisé dans le cas de la réaction de Povarov. Nos travaux sur les dérivés du BINOL et les résultats récents d'Akiyama⁵⁵ présentés dans le chapitre I nous ont conduits à nous intéresser aux acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL.

II. Les acides phosphoriques : des catalyseurs de choix.

1. Rappels bibliographiques.

Outre tous les exemples cités précédemment (cf. figure 10), une importante famille d'organocatalyseurs a été décrite dans la littérature : il s'agit des catalyseurs acides de Brønsted dérivés d'acides phosphoriques chiraux, utilisé pour la première fois de manière indépendante par Akiyama⁸³ et Terada⁸⁴ en 2004 : le premier a ainsi pu réaliser une réaction de type Mannich entre des *N*-aryl imines et des éthers d'énol silylés, le second a de son côté effectué une réaction de Mannich énantiosélective entre des imines portant sur l'azote un groupe *tert*-butoxycarbone (Boc) et la pentan-2,4-dione (cf. schéma 26).

(83) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.

(84) Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.

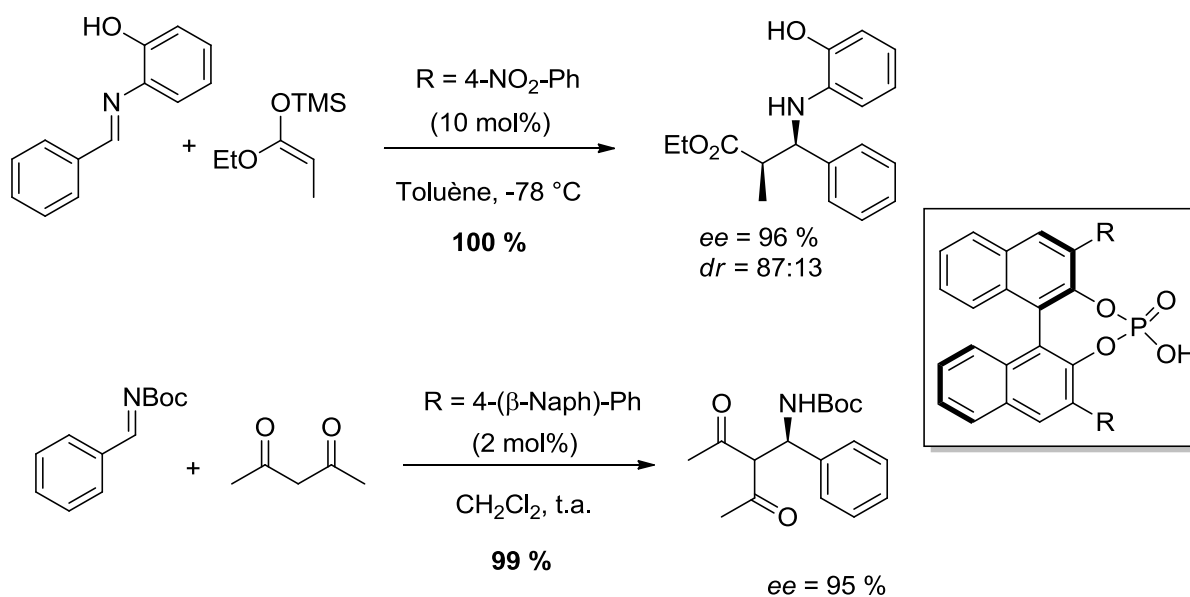


Schéma 26

Par la suite, cette importante découverte a permis de réaliser de nombreuses réactions chimiques asymétriques,^{85,86} tels que des réactions de Mannich à trois composants (cf. schéma 27 (a)),⁸⁷ d'hydrophosponylation (cf. schéma 27 (b)),⁸⁸ d'alkylation d'aza-Friedel-Crafts (cf. schéma 27 (c) et (d)),^{89,90} de Pictet-Spengler (cf. schéma 27 (e)),⁹¹ de Strecker (cf. schéma 27 (f)),⁹² de type aza-ène (cf. schéma 27 (g)),⁹³ d'aza-Diels-Alder (cf. schéma 27 (h) et (i)),^{94,95} de Biginelli (cf. schéma 27 (j)),⁹⁶ ou encore d'hydrogénation par transfert d'hydrogène (cf. schéma 27 (k) et (l)).^{97,98}

- (85) Cannon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909-3912.
 (86) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
 (87) Guo, Q. X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S. W.; Gu, Y.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790-3791.
 (88) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585.
 (89) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805.
 (90) Kang, Q.; Zhao, Z. A.; You, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484-1485.
 (91) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087.
 (92) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617-2619.
 (93) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254-2257.
 (94) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796-4798.
 (95) Rueping, M.; Azap, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832-7835.
 (96) Chen, X. H.; Xu, X. Y.; Liu, H.; Cun, L. F.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802-14803.
 (97) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84-86.
 (98) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683-3686.

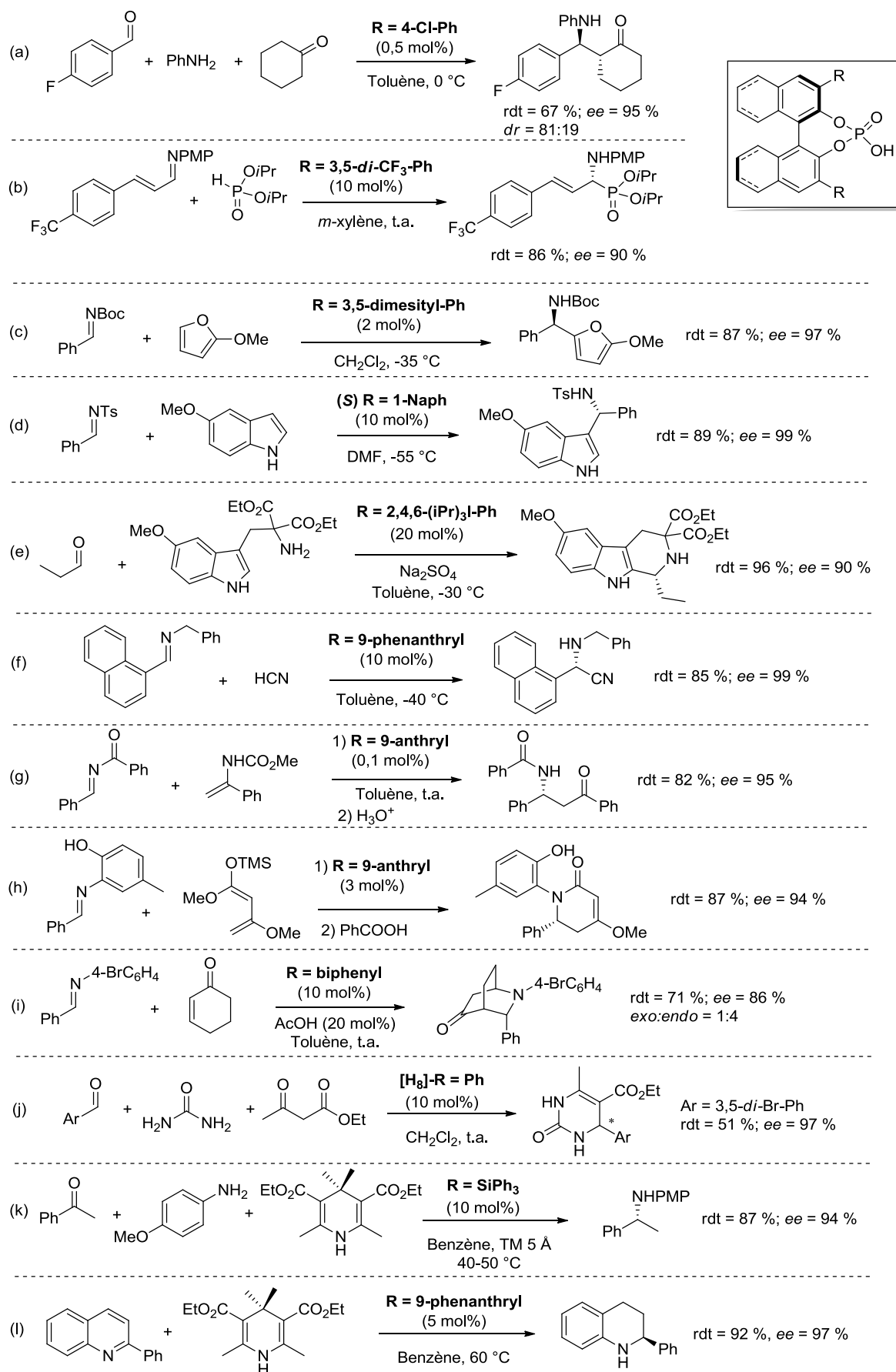


Schéma 27

De manière très intéressante, on peut noter dans certains exemples ci-dessus que les réactions énantiosélectives sont effectuées de manière multicomposants. C'est le cas notamment pour les MCRs de Mannich (cf. schéma 24 (b) et schéma 27 (a)), de Biginelli (cf. schéma 27 (j)), et d'hydrogénation par transfert d'hydrogène (cf. schéma 27 (k)). Cependant, mis à part ces rares exemples, aucune autre réaction ne combine ces deux concepts d'organocatalyse et de MCR. Pourtant, une telle approche se révèle être très efficace pour la synthèse de composé énantiomériquement enrichis, et il serait profitable de pouvoir mettre au point de nouvelles MCRs organocatalysées.

On peut également remarquer dans tous les exemples du schéma 27 que l'acide phosphorique chiral active à chaque fois une imine. Cette activation est rendue possible grâce au caractère acide de Brønsted de l'hydrogène du groupe –POOH de l'acide phosphorique chiral, qui va pouvoir faire une liaison hydrogène avec le doublet non-liant de l'azote de l'imine ou le protoner complètement. Ces hypothèses d'activation ont été récemment confirmées par des travaux théoriques effectués par Gschwind et Rueping⁹⁹ basés sur des études RMN, qui seront présentés en détail ultérieurement dans ce manuscrit.

Un autre avantage important de ces organocatalyseurs est la présence de l'oxygène de la double liaison P=O très proche de l'hydrogène acide, qui va pouvoir, par son caractère base de Lewis, effectuer une seconde activation : on obtient alors des organocatalyseurs bifonctionnels. Cette activation peut se faire de deux manières :

- Soit en activant doublement l'imine électrophile, comme nous l'avons déjà décrit dans le cas de la réaction de Povarov mise au point par Akiyama (cf. figure 9).⁵⁵
- Soit en activant d'un côté l'imine avec son hydrogène, et de l'autre côté le nucléophile avec son oxygène. On peut citer la réaction d'hydrophosphonylation vue précédemment⁸⁸ comme exemple d'un tel processus (cf. figure 12).

(99) Fleischmann, M.; Drettwan, D.; Sugiono, E.; Rueping, M.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6364-6369.

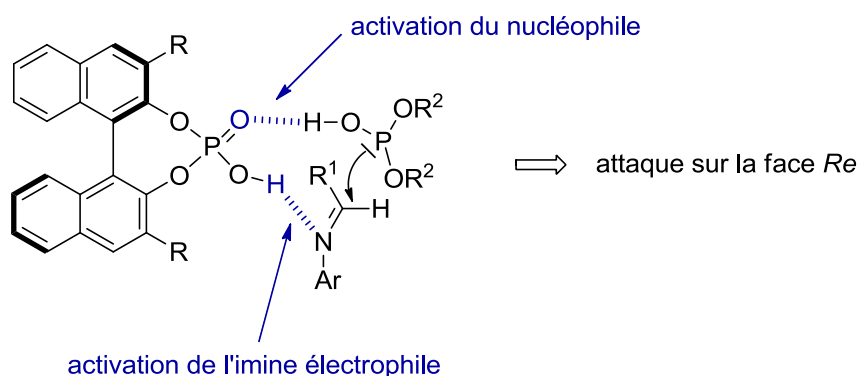


Figure 12

Une autre caractéristique essentielle des acides phosphoriques dérivés du BINOL est la possibilité de faire varier les substituants présents en position 3 et 3' (cf. figure 13), comme en témoignent les nombreux exemples du schéma 27. En effet, en jouant sur la nature de ces substituants et sur leurs propriétés électroniques et stériques, on peut moduler sensiblement l'acidité du catalyseur ainsi que son encombrement, ce qui est déterminant pour l'obtention d'une bonne induction chirale lors du processus énantiosélectif.

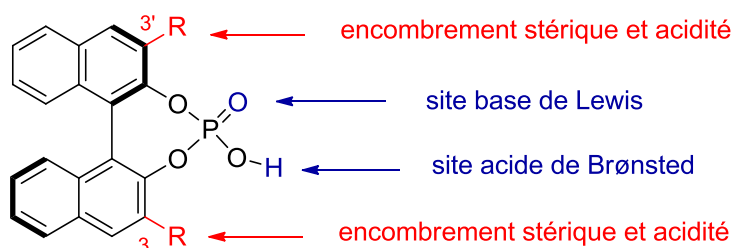


Figure 13

De nouveaux dérivés d'acides phosphoriques ont également vu le jour plus récemment, en modulant cette fois-ci la nature des quatre substituants autour de l'atome de phosphore : on peut citer les phosphoramides de Yamamoto,¹⁰⁰ les acides phosphorodiamidiques de Terada,¹⁰¹ les thiophosphoramides de List¹⁰², ou encore les acides dithiophosphoriques de Shapiro et Rauniyar¹⁰³ (cf. figure 14).

(100) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627.

(101) Terada, M.; Sorimachi, K.; Uruguchi, D. *Synlett* **2006**, *2006*, 133-136.

(102) Wakchaure, V. N.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4136-4139.

(103) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, *470*, 245-249.

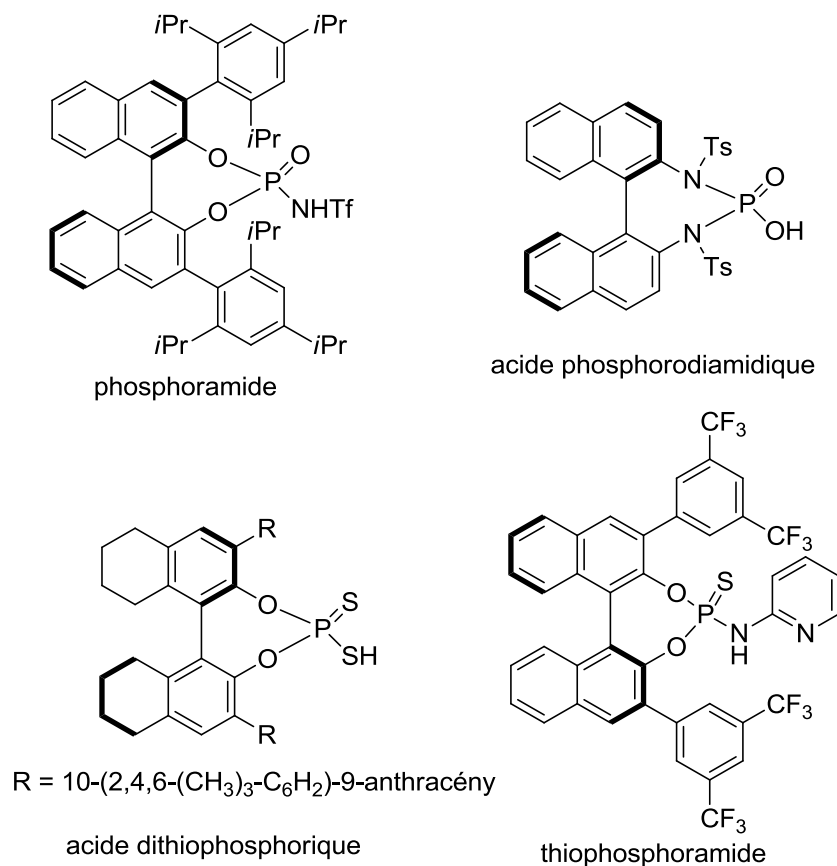


Figure 14

Un autre point important de cette activation des imines par les acides phosphoriques chiraux est la présence dans la quasi-totalité des cas (cf. schéma 27, excepté pour la réaction Pictet-Spengler (cf. schéma 27 (e)) et la réaction de Strecker (cf. schéma 27 (f))) d'un groupe sur l'atome d'azote qui stabilise son doublet non liant par effet mésomère : on a en effet affaire à des imines portant un groupe tosyle, carbonyle, alkoxy-carbonyle, ou aryle, mais pas de groupe alkyle. Ceci est dû au fait qu'il ne faut pas avoir dans le produit final formé un atome d'azote trop basique, qui pourrait alors piéger le catalyseur acide sous forme de sel de phosphate et le rendre alors inefficace. La présence de ces groupes mésomères attracteurs permet ainsi de diminuer la basicité de l'azote dans le produit formé et de rendre son doublet non liant moins disponible pour l'acide phosphorique.

Dans le cas qui nous intéresse, nous allons utiliser des *N*-aryl imines : les acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL semblent donc être des catalyseurs de choix pour l'élaboration d'une version énantiosélective et multicomposants de la réaction de Povarov.

2. Synthèse des catalyseurs.

Dans un premier temps, nous nous sommes donc attachés à synthétiser plusieurs acides phosphoriques **42a-h** à partir du (*R*)-BINOL. La synthèse de ces composés est particulièrement bien documentée, les dérivés du BINOL étant très utilisés comme ligands chiraux dans de nombreux complexes métalliques.¹⁰⁴

En ce qui concerne les composés **42a** à **42e**, leur synthèse est résumée sur le schéma 28 : le (*R*)-BINOL est tout d'abord protégé sous la forme de méthoxyméthyle (MOM) dans des conditions classiques,¹⁰⁵ conduisant au BINOL di-protégé **38** avec un bon rendement de 99 %. Puis un atome d'iode est introduit en position 3 et 3', en procédant par une réaction d'ortho-lithiation suivi d'un échange halogène-métal entre l'iode et le lithium, suivant les conditions décrites dans la littérature.¹⁰⁶ Le produit diiodé **39** est alors obtenu avec un rendement de 67 %, puis il est réengagé dans un couplage de Suzuki-Miyaura.¹⁰⁷ Les produits de couplage **40a** à **40e** bruts sont ensuite directement déprotégés en présence d'une solution aqueuse d'HCl pour conduire aux dérivés **41a-e** avec des rendements sur deux étapes allant de 60 à 90 % sur deux étapes. La dernière étape de la synthèse consiste en l'action du trichlorure de phosphoryle POCl₃ en présence de pyridine à 45 °C, qui aboutit après hydrolyse acide aux acides phosphoriques désirés **42a-e**.

(104) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.

(105) Qian, C.; Huang, T.; Zhu, C.; Sun, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2097-2104.

(106) Milburn, R. R.; Hussain, S. M. S.; Prien, O.; Ahmed, Z.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4403-4406.

(107) Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319-6337.

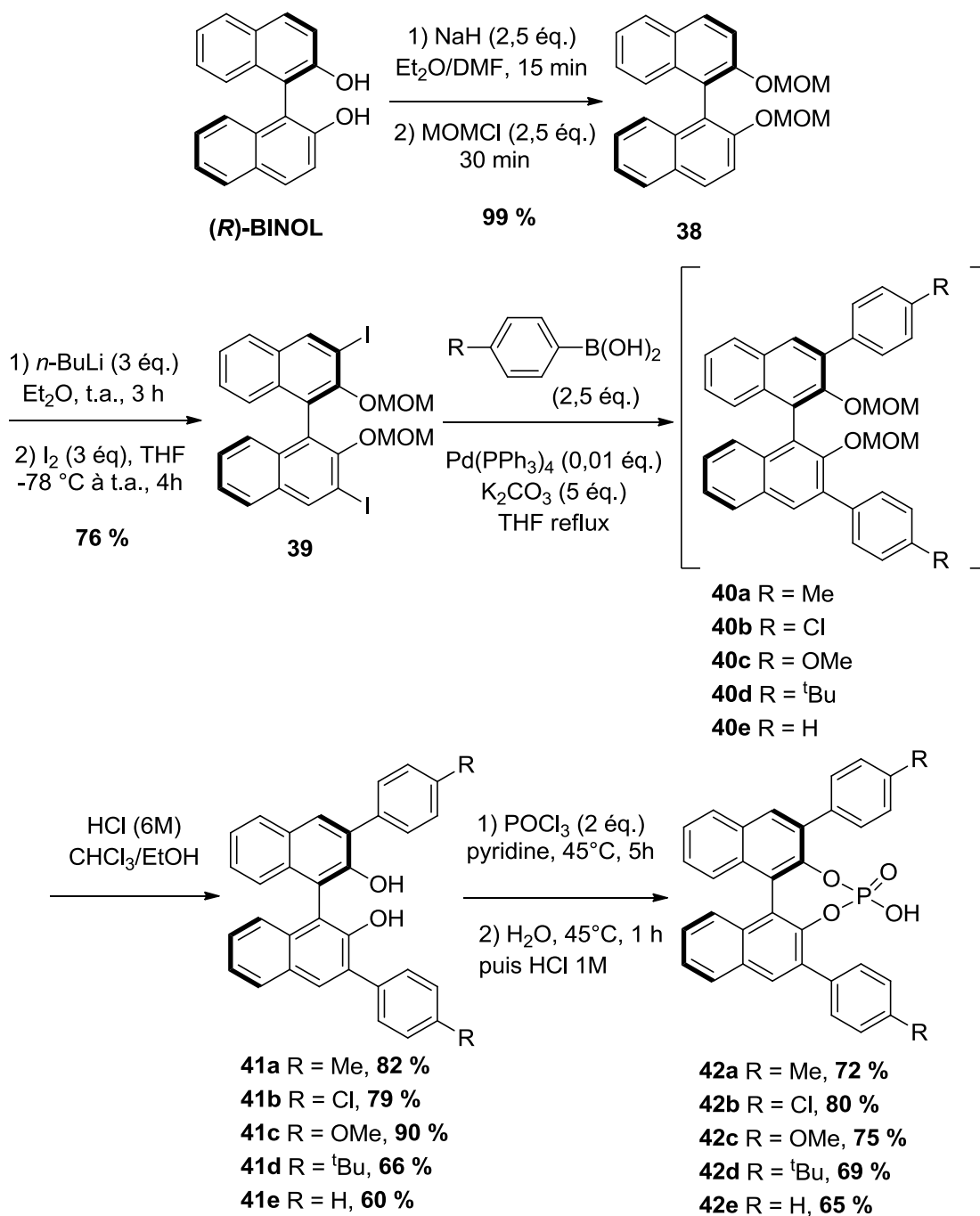


Schéma 28

Certains exemples de réactions énantiosélectives ont montré qu'une amélioration de la sélectivité était possible dans certains cas lors de l'utilisation de catalyseurs à base de BINOL partiellement hydrogéné, usuellement noté [H₈]-BINOL, par rapport aux catalyseurs « classiques » non hydrogénés (cf. schéma 27 (j)). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'hydrogénation partielle du BINOL va légèrement augmenter l'angle dièdre des groupes

binaphtyle, du fait de l'encombrement stérique apporté par les atomes d'hydrogène des cyclohexanes du [H₈]-BINOL par rapport à ceux des phényles du BINOL (cf. figure 15).¹⁰⁸

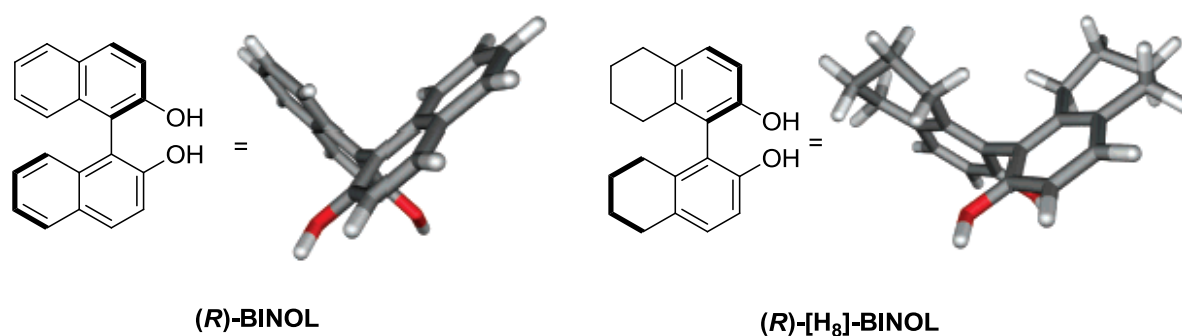


Figure 15. Structures du BINOL et du [H₈]-BINOL (construites et optimisées sur SYBYL 6.7).¹⁰⁸

Cette amélioration de l'énantiosélectivité en fonction de la valeur de l'angle dièdre s'appuie essentiellement sur des observations expérimentales, et le peu d'études théoriques ayant été faites sur ce sujet concerne uniquement des catalyseurs de type BINOL « libre » sans la fonction acide phosphorique.^{109,110} Nous avons donc également entrepris la synthèse de ce type de catalyseur **48a** et **48b** (cf. schéma 29).

(108) Wang, B.; Feng, X.; Huang, Y.; Liu, H.; Cui, X.; Jiang, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2175-2182.

(109) Harada, T.; Takeuchi, M.; Hatsuda, M.; Ueda, S.; Oku, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2479-2482.

(110) Gao, D.; Schefzick, S.; Lipkowitz, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9481-9482.

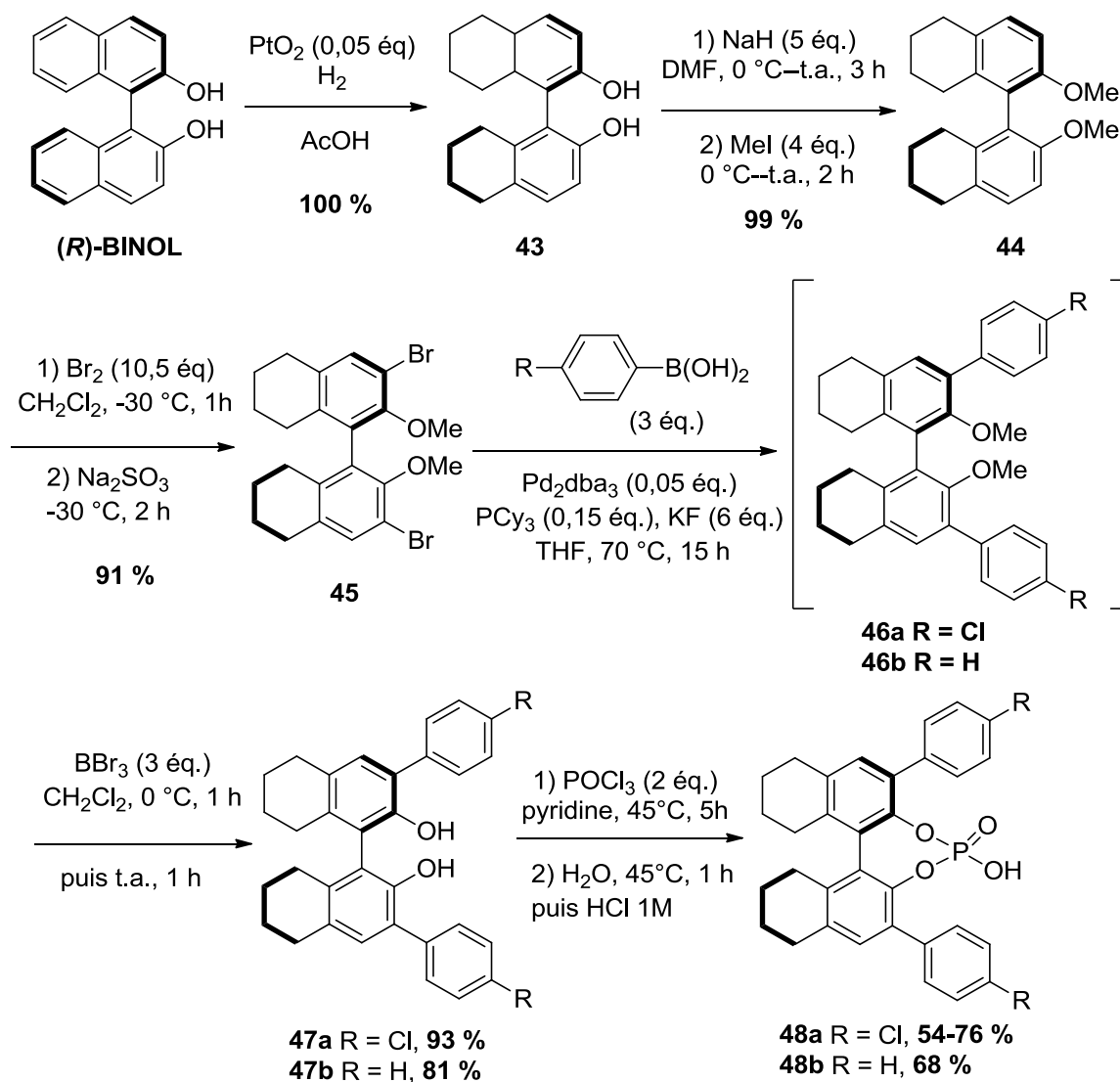


Schéma 29

La première étape consiste à hydrogéner partiellement les deux cycles naphtyles du BINOL. L'énergie d'aromaticité du naphthalène ($256 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) étant inférieure à deux fois celle du benzène ($150 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),¹¹¹ il est plus facile à hydrogéner de manière partielle, et un simple ballon d'hydrogène permet la réalisation de cette étape en présence de catalyseur d'Adams PtO_2 avec un rendement quantitatif.¹¹² Le $[\text{H}_8]$ -BINOL obtenu **43** est alors protégé sous forme de méthoxy par le iodométhane en présence d'hydrure de sodium, puis bromé en position 3 et 3' par action du dibrome dans le dichlorométhane.¹¹³ Le dérivé dibromé **45** subit ensuite une réaction de Suzuki-Miyaura dans des conditions décrites par McDougal,⁷⁹ puis les produits de couplages bruts obtenus **46a** et **46b** sont alors traités par du tribromure de bore

(111) Hatch, L. F. *Hydrocarbon Process. Petrol. Refiner* **1963**, 42, 113.

(112) Qin, Y.-C.; Pu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 273-277.

(113) McDougal, N. T.; Trevellini, W. L.; Rodgen, S. A.; Kliman, L. T.; Schaus, S. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1231-1240.

BBr_3 afin de déprotéger les deux groupes méthoxy. La dernière étape est la même que précédemment avec le couple de réactifs POCl_3 /pyridine, conduisant après hydrolyse aux catalyseurs souhaités **48a** et **48b**.

Lors de cette dernière étape, des problèmes de reproductibilité se sont posés, les rendements ne dépassant pas 60 % certaines fois pour la synthèse de l'acide phosphorique **48a**. On peut noter dans la littérature^{84,88,89,96,97} que les conditions employées pour cette étape varient beaucoup suivant la nature des groupes en position 3 et 3' : l'action de POCl_3 se fait de 25 °C à 95 °C, pendant des durées allant de 2 à 36 h, et l'hydrolyse acide peut se faire avec une solution de HCl de 1 à 6 M, pendant 30 min ou 6 h à température ambiante ou 95 °C. Après différents essais, nous avons finalement retenu un mode opératoire s'inspirant de la synthèse des phosphoramides de Yamamoto (cf. schéma 30).¹¹⁴

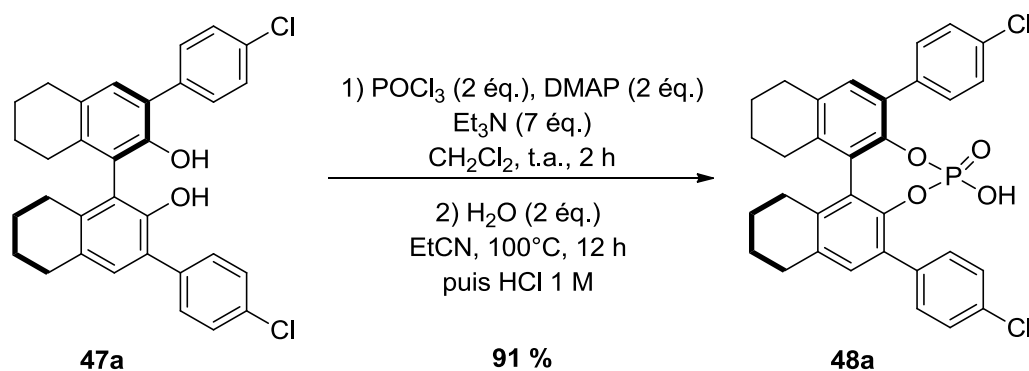


Schéma 30

La pyridine, qui jouait le rôle de solvant et de base, est remplacée par la triéthylamine comme base, et le dichlorométhane comme solvant. De plus, de la diméthylaminopyridine (DMAP) est introduite dans le milieu réactionnel pour faciliter l'addition du diol sur le phosphore. Ces réactifs permettent d'effectuer la réaction dans des conditions plus douces à température ambiante pendant 2 h. Puis l'étape d'hydrolyse se fait en ajoutant l'eau et du propionitrile afin de pouvoir chauffer la réaction à 100 °C pendant 12 h. Cette méthode permet d'obtenir de meilleurs rendements de manière reproductible.

Enfin, nous avons également cherché à synthétiser un autre type de catalyseur, ne portant plus un groupe aromatique sur les positions 3 et 3', mais un groupe triphénylsilyle très encombré. Pour cela, nous avons suivi la procédure décrite dans la littérature, en partant du BINOL protégé **38** (cf. schéma 31).

(114) Jiao, P.; Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411-2413.

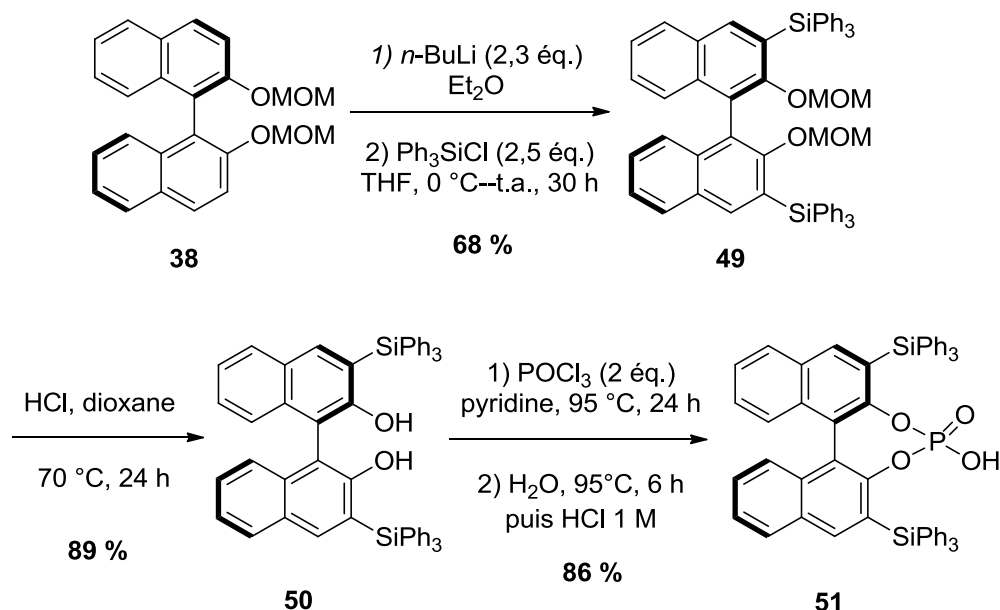


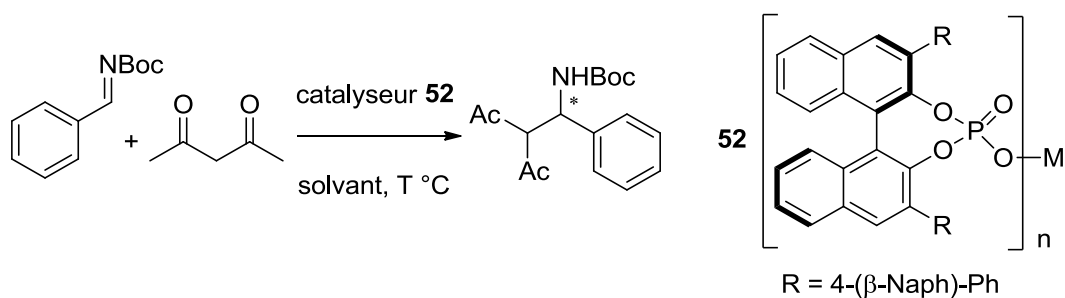
Schéma 31

Après une ortholithiation de **38**, les groupes SiPh₃ sont introduits par action du chlorure de triphénylsilyle, puis les groupes protecteurs méthoxyméthyles sont déprotégés en milieu acide pour conduire au composé **50** avec un rendement de 89 %. Enfin, la dernière étape avec POCl₃ dans des conditions de chauffage un peu plus élevées que précédemment permet d'accéder au catalyseur **51**.

Un autre point essentiel pour la synthèse de tous ces catalyseurs consiste à effectuer un lavage acide avec une solution de HCl 1 M après la purification sur gel de silice de la dernière étape. En effet, Ding avait déjà montré une meilleure activité des acides phosphoriques après lavage acide dans le cas d'une réaction de Baeyer-Villiger,¹¹⁵ sans en connaître la cause exacte, mais ce sont des travaux récents de Ishihara¹¹⁶ qui ont permis de faire le jour sur ce sujet : après la purification sur colonne de silice, l'acide phosphorique peut se trouver majoritairement sous forme de sels de différents métaux alcalins et alcalino-terreux, ces complexes métalliques pouvant catalyser ou non la réaction étudiée d'une manière différente de l'acide phosphorique « libre ». Ishihara a ainsi repris le travail effectué par Terada sur sa réaction de type Mannich,⁸⁹ en testant différents complexes métalliques à base d'alcalins ou d'alcalino-terreux ainsi que l'acide phosphorique lavé ou non avec une solution acide de HCl (cf. schéma 32). Les résultats sont présentés sur le tableau 5 :

(115) Xu, S.; Wang, Z.; Zhang, X.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840-2843.

(116) Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823-3826.



entrée	M	n	rdt (%)	ee (%) (configuration)
1	Li	1	99	11 (<i>S</i>)
2	Na	1	88	9 (<i>S</i>)
3	Mg	2	> 99	43 (<i>R</i>)
4	Ca	2	> 99	92 (<i>R</i>)
5	Sr	2	> 99	59 (<i>R</i>)
6	H purifié sur gel de silice	1	86	92 (<i>R</i>)
7	H lavé avec HCl	1	88	27 (<i>S</i>)

Tableau 5

On voit ici que le complexe métallique de calcium de phosphate donne de très bons résultats avec un excès énantiomérique de 92 % en faveur de l'énantiomère (*R*), ces résultats étant comparables avec le catalyseur non lavé par HCl (cf. entrée 6). Cependant, l'acide phosphorique « libre » (cf. entrée 7) donne une faible énantiosélectivité ($ee = 27\%$) en faveur de l'autre énantiomère (*S*).

Il est donc très important de savoir si la réaction que l'on veut étudier est catalysée par l'acide phosphorique ou bien par les phosphates métalliques correspondants, d'où la nécessité de bien laver avec une solution acide le composé obtenu lors de la dernière étape de la synthèse des catalyseurs.

Après la synthèse de tous ces catalyseurs, il nous restait à choisir le diénophile adéquat pour la réaction de Povarov énantiosélective. Au vu des travaux d'Akiyama,⁵⁵ nous avons exclu les dérivés de type éthers vinyliques, leur utilisation ne pouvant pas être généralisée pour toutes les anilines et les aldéhydes aliphatiques, et nous nous sommes tournés vers des dérivés d'énamines : les ène-carbamates.

III. Les éne-carbamates : des diénophiles de choix.

1. Intérêt synthétique.

Les dérivés d'énamines ont très peu été utilisés comme diénophiles dans la réaction de Povarov. Pourtant, ce type de composés pourrait donner accès à des produits de type 4-amino-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines, qui présentent un grand intérêt synthétique. En effet, ce motif est présent dans certains produits naturels comme par exemple l'acide martinellique,⁴⁶ un puissant antagoniste de la bradykinine, ainsi que dans certains produits de synthèse biologiquement actifs, tels que le Torcetrapib[®],^{117,118,119,120} un puissant inhibiteur de la protéine de transfert des esters du cholestérol (CETP) développé par Pfizer jusqu'en 2006 (arrêt des essais en phase III), ou bien le (-)-L-689,560,^{121,122} un antagoniste du site de la glycine sur des récepteurs du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) (cf. figure 16).

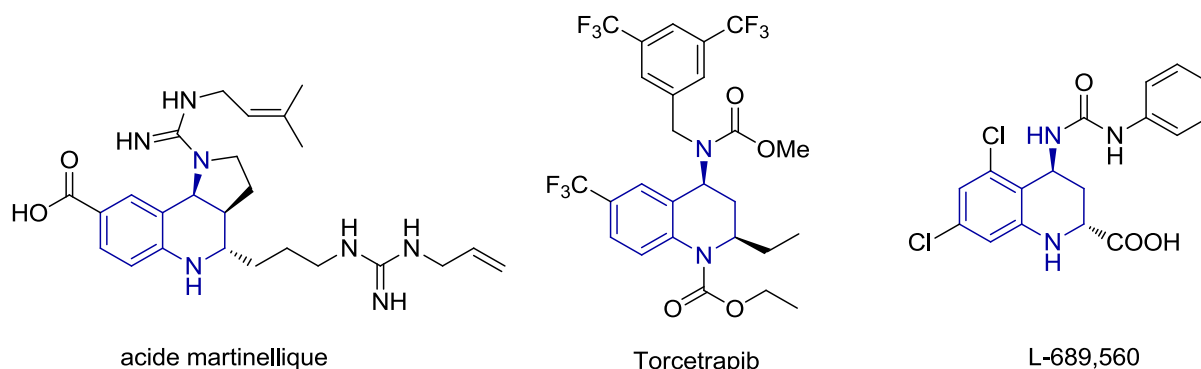


Figure 16

Hormis les travaux de Batey et Powell présentés au chapitre I sur l'acide martinellique et ses dérivés,⁴⁷ aucune synthèse de ces composés n'a été entreprise en utilisant la construction du squelette la tétrahydroquinoléine par une réaction de Povarov. De plus, aucune version

(117) Damon, D. B.; Dugger, R. W. In *Eur. Pat. Appl. EP1125929* 2001; Vol. 2001, p 6.

(118) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Scott, n. In *US Patent* 2004; Vol. 6, p 689.

(119) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Magnus-Aryitey, G.; Ruggeri, R. B.; Wester, R. T.; Tu, M.; Abramov, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 464-471.

(120) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Hubbs, S. E.; Scott, J. M.; Scott, R. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 472-480.

(121) Leeson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Stevenson, G.; Chan, T.; Baker, R.; Foster, A. C. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954-1968.

(122) Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Saywell, K.; Tricklebank, M. D.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Foster, A. C.; Grimwood, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 65-70.

asymétrique avec ces diénophiles azotés n'a été décrite jusqu'à présent, et il semble donc très intéressant de pouvoir mettre au point une réaction de Povarov énantiosélective utilisant ce type de diénophile.

2. Catalyse bifonctionnelle.

L'intérêt majeur des ène-carbamates est la présence potentielle de la liaison azote-hydrogène. C'est l'hypothèse de départ de notre travail : nous espérons que le catalyseur acide phosphorique, de par la présence de son site base de Lewis, puisse activer l'ène-carbamate par liaison hydrogène avec l'hydrogène de la liaison N-H (cf. figure 17).

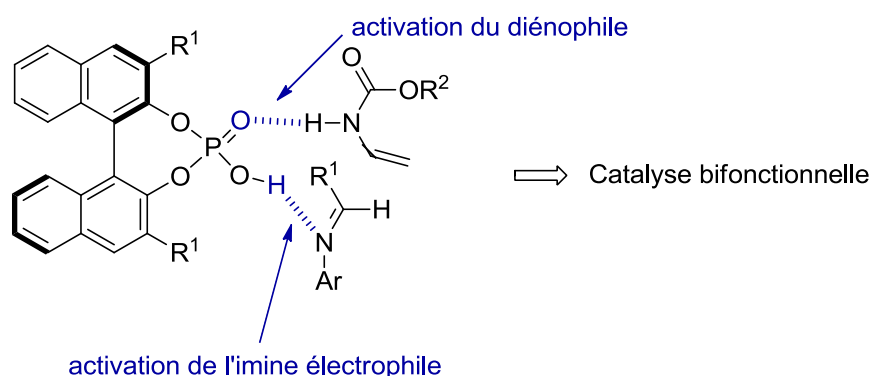


Figure 17

Ainsi, en comparant ceci avec le travail d'Akiyama, nous n'aurions plus besoin du groupe hydroxy présent sur l'imine de départ, et nous pourrions donc généraliser cette réaction à n'importe quelle aniline.

3. Problème d'isomérisation.

Les ène-carbamates sont connus pour pouvoir s'isomériser en milieu acide et former un ion immonium, qui peut donner l'aldéhyde correspondant par hydrolyse (cf. schéma 33).

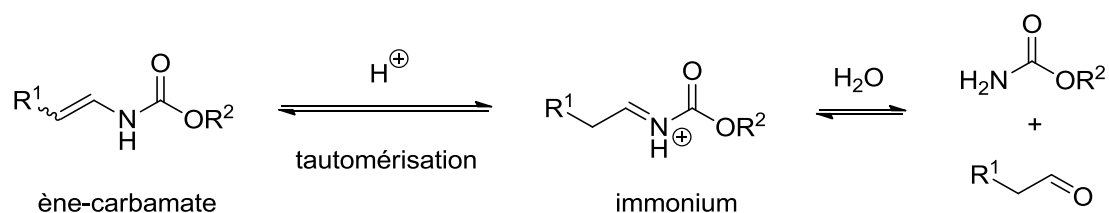


Schéma 33

Cette réactivité a d'ailleurs été mise à profit dans les travaux de Powell et Batey décrits précédemment (cf. Schéma 17), et également par Terada,^{123,124} qui a utilisé les éne-carbamates comme précurseurs d'ions immonium pouvant notamment subir une réaction de Friedel-Crafts sur des dérivés indoliques (cf. schéma 34 et tableau 6).

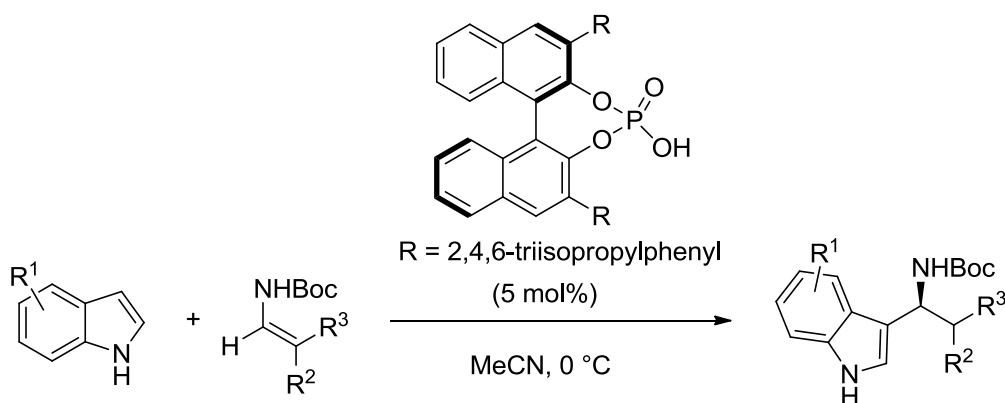


Schéma 34

R ¹	R ²	R ³	rdt (%)	ee (%)
H	H	Me	87	94
H	H	Bn	82	93
H	H	Ph	63	90
H	Me	Me	69	94
5-MeO	H	Me	90	90
6-Br	H	Me	78	96
5-CO ₂ Me	H	Me	86	93

Tableau 6

Ce type de réactivité a également été utilisé indépendamment par Tsogoeva¹²⁵ et Zhou¹²⁶ avec des dérivés similaires de type énamides.

(123) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292-293.

(124) Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452-14453.

(125) Baudequin, C.; Zamfir, A.; Tsogoeva, S. B. *Chem. Commun.* **2008**, 4637-4639.

Dans le cas qui nous intéresse, il va donc falloir éviter cette isomérisation de l'ène-carbamate en immonium, qui pourrait être à l'origine d'une baisse du rendement ou de l'apparition de produits secondaires non souhaités.

4. Synthèse.

a. Méthodes faisant intervenir un réarrangement de Curtius.

Nous avons donc entrepris la synthèse de différents ène-carbamates, en partant du chlorure d'acyle correspondant si celui-ci est commercial, ou bien dans le cas contraire de l'acide carboxylique correspondant. Dans tous les cas, le but est de pouvoir accéder intermédiairement à l'azoture d'acyle correspondant, qui pourra ensuite être engagé dans une réaction de Curtius pour donner l'ène-carbamate souhaité.

Dans le cas où le chlorure d'acyle est disponible, il est alors mis en présence avec de l'azoture de sodium pour former l'azoture d'acyle par un mécanisme d'addition-élimination. L'étape suivante consiste en un réarrangement de Curtius, dans les conditions décrites par Hegedus,¹²⁷ c'est-à-dire en présence d'un alcool et d'une quantité catalytique de pyridine et d'hydroquinone (cf. schéma 35).

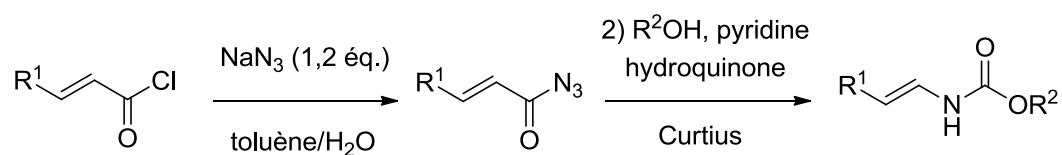


Schéma 35

Le mécanisme de ce réarrangement est détaillé sur le schéma 36. Différents ène-carbamates **53**, **54**, **55**, **56** et **57** ont pu être synthétisés selon cette méthode (cf. tableau 7).

(126) Jia, Y.-X.; Zhong, J.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565-5567.

(127) Wieber, G. M.; Hegedus, L. S.; Akermark, B.; Michalson, E. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649-4653.

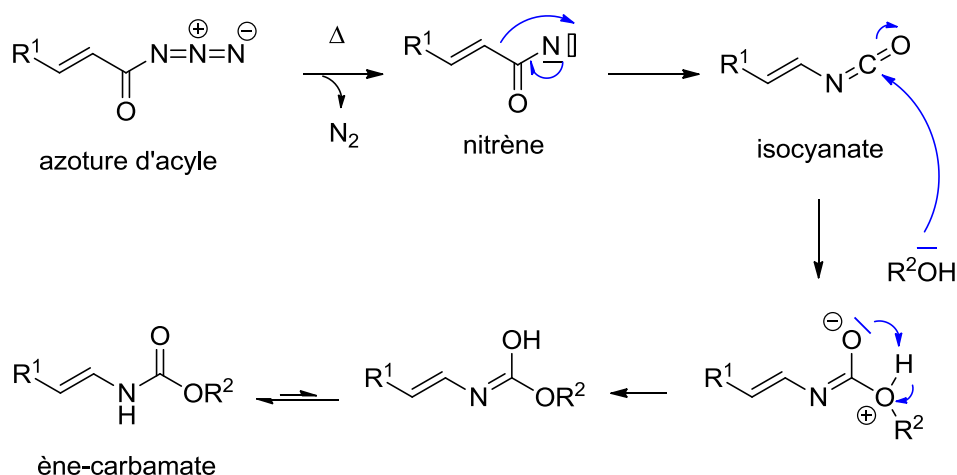


Schéma 36

R ¹	R ²	Composé	rdt (%) sur 2 étapes
H	Bn	53	67
H	^t Bu	54	28
H	Me	55	46
Ph	Bn	56	54
Me	Bn	57	56

Tableau 7

On peut noter que les rendements sont légèrement moins élevés dans le cas du *tert*-butanol et du méthanol que dans le cas de l'alcool benzylique : ceci est dû à leur différence de température d'ébullition. En effet, dans les deux premiers cas, la réaction de Curtius se fait au reflux de l'alcool, c'est-à-dire à 82 °C et 65 °C pour le *tert*-butanol et le méthanol respectivement. En revanche, l'alcool benzylique ayant une température d'ébullition de 205 °C supérieure à celle du solvant toluène (111 °C), la réaction se fait alors au reflux du toluène, ce qui favorise le départ de diazote, et permet d'obtenir un meilleur rendement.

Nous avons également méthylié l'azote de l'ène-carbamate **53** en présence d'iodure de méthyle, afin de pouvoir prouver l'influence ou non de la liaison N–H dans la réaction de Povarov. L'ène-carbamate méthylié **58** est obtenu avec un rendement de 62 % non optimisé (cf. schéma 37).

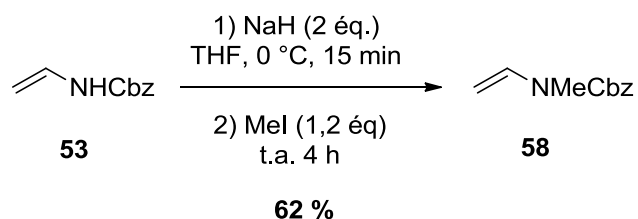


Schéma 37

Dans le cas où le chlorure d'acyle n'est pas commercial, nous partons alors de l'acide carboxylique pour synthétiser l'ène-carbamate souhaité. L'acide carboxylique peut en effet être directement transformé en azoture d'acyle correspondant, sans passer intermédiairement par le chlorure d'acyle. Pour cela, nous avons choisi de suivre les conditions opératoires décrites par Yamada,¹²⁸ qui utilisent l'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA). Le mécanisme d'action de ce composé est détaillé sur le schéma 38.

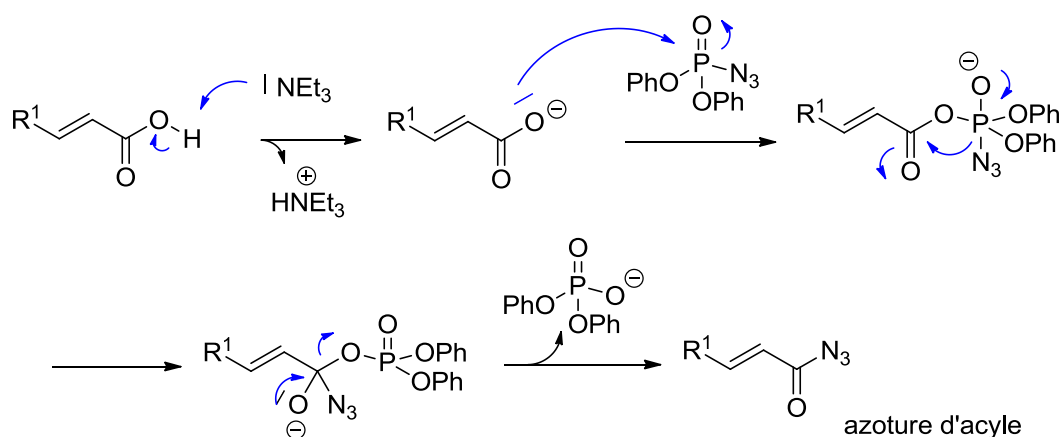


Schéma 38

La deuxième étape de Curtius est la même que celle vue précédemment, et nous avons pu synthétiser par cette méthode les ène-carbamates **59**, **60** et **61**. (cf. figure 18).

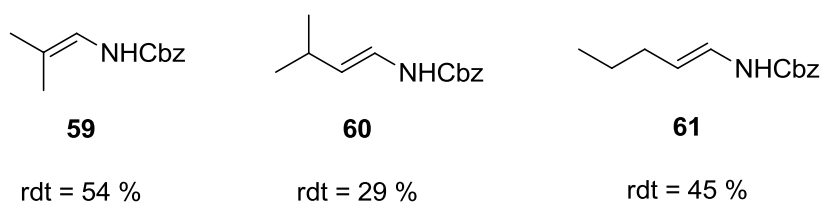


Figure 18

(128) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.

En ce qui concerne des ène-carbamates plus complexes comportant d'autres fonctions organiques, il a fallu tout d'abord synthétiser les acides carboxyliques ou les chlorures d'acyles correspondants : c'est le cas des ène-carbamates **65** et **69**.

Pour l'ène-carbamate **65**, nous sommes partis du butan-1,4-diol que nous avons mono-protégé par un groupe silylé.¹²⁹ L'alcool primaire **62** protégé est ensuite oxydé selon une réaction de Swern, et l'aldéhyde obtenu est directement engagé dans une réaction de Wittig,¹³⁰ pour aboutir à l'ester méthylique α,β -insaturé correspondant **63**. Une simple saponification permet d'accéder à l'acide carboxylique désiré **64**, qui peut alors être transformé en ène-carbamate **65** suivant les conditions décrites précédemment (cf. schéma 39).

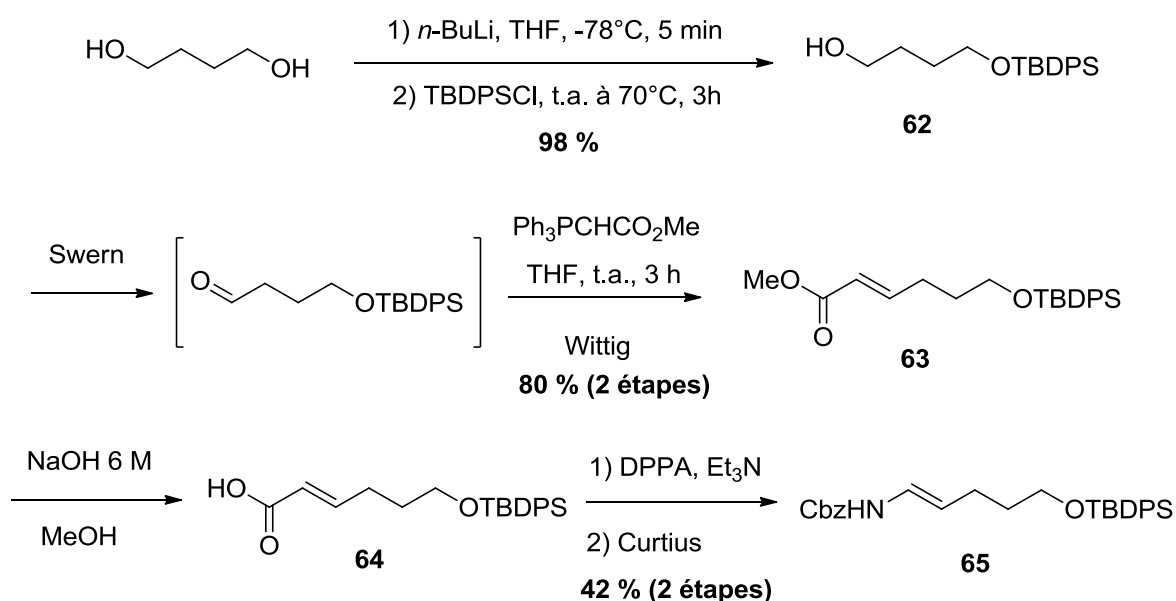


Schéma 39

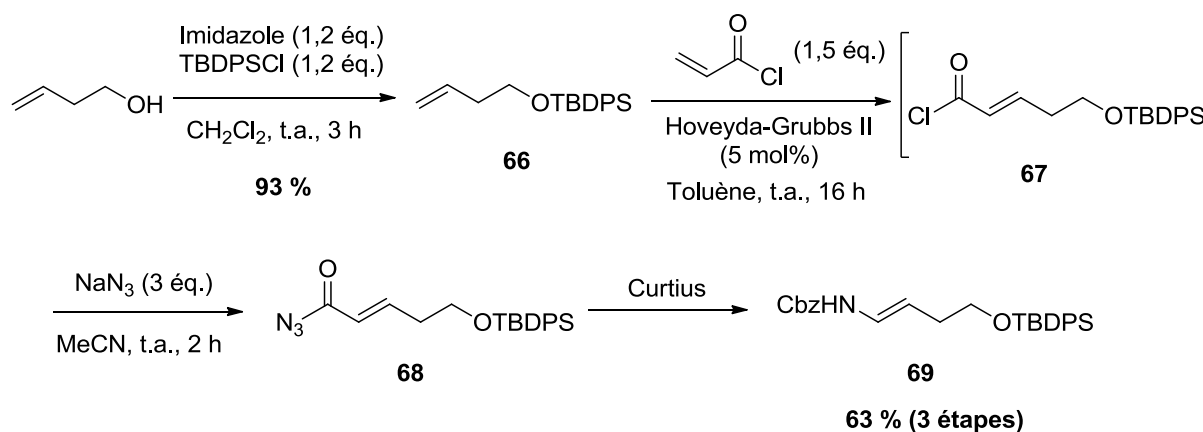
Pour l'ène-carbamate **69**, nous avons choisi une stratégie différente, passant intermédiairement par le chlorure d'acyle correspondant. Pour cela, nous avons tout d'abord protégé le but-3-èn-1-ol par un groupe silylé,¹³¹ puis nous avons effectué une réaction de métathèse avec le chlorure d'acryloyle récemment décrite dans la littérature,¹³² suivie *in situ* d'une réaction d'addition-élimination d'azoture de sodium, permettant d'aboutir à l'azoture d'acyle correspondant **68**, qui est ensuite réengagé dans une réaction de Curtius classique pour former **69** (cf. schéma 40).

(129) Jacobi, P. A.; Murphree, S.; Rupprecht, F.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2413-2427.

(130) Carter, R. G.; Weldon, D. *J. Org. Lett.* **2000**, *2*, 3913-3916.

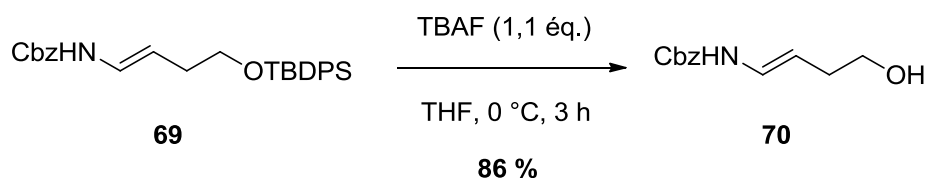
(131) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13210-13211.

(132) Ferrié •, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5446-5448.



Sch\u00e9ma 40

En traitant **69** par une solution de fluorure de *tert*-butylammonium (TBAF), nous pouvons \u00e9galement d\u00e9prot\u00e9ger le groupe *tert*-butyldiph\u00e9nylsilyle (TBDPS) avec un rendement de 86 %, donnant ainsi un \u00eane-carbamate **70** avec une fonction alcool libre (cf. sch\u00e9ma 41).



Sch\u00e9ma 41

b. Cas particuliers.

D'autres \u00eane-carbamates n'ont pas pu \u00eatre synth\u00e9tis\u00e9s en passant par un azoture d'acyle : il s'agit des \u00eane-carbamates cycliques **73** et **74**, ainsi que de l'\u00eane-carbamate **57-(Z)** (cf. figure 19).

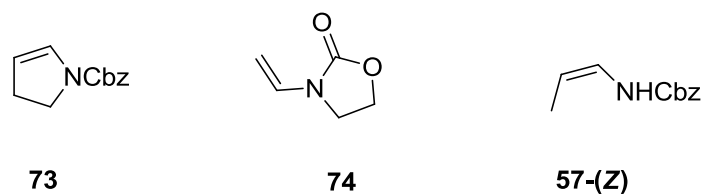


Figure 19

Pour l'ène-carbamate **73**, sa synthèse s'effectue en deux étapes à partir de pyrrolidin-2-one,^{133,134} qui est tout d'abord protégée par une fonction carbamate par action du chloroformiate de benzyle avec un rendement de 88 %. Puis le composé protégé **71** obtenu est mis en présence de triéthylborohydrure de lithium (LiBHEt₃) ou Super-Hydride®, qui va former intermédiairement l'hémi-aminal cyclique **72**, et qui va ensuite être déshydraté en présence d'anhydride trifluoroacétique (TFAA) et de triéthylamine. On obtient alors l'ène-carbamate **73** avec un rendement de 54 % (cf. schéma 42).

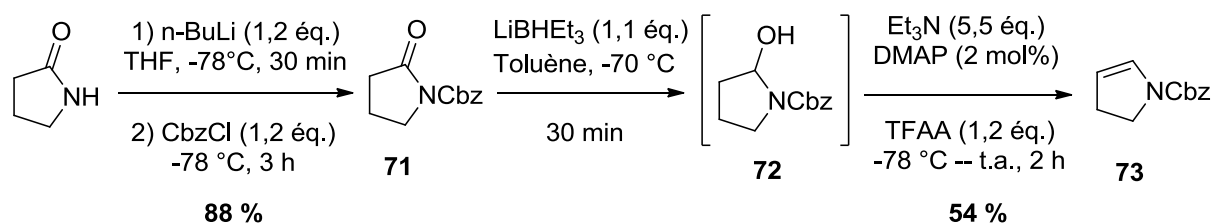


Schéma 42

En ce qui concerne l'ène-carbamate **73**, il a pu être synthétisé par une réaction de couplage au cuivre (I) entre le bromure de vinyle et l'oxazolidin-2-one, avec un rendement de 76 % (cf. schéma 43).¹³⁵

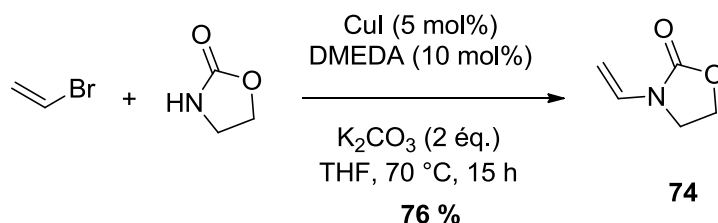


Schéma 43

Enfin, le dernier cas particulier concerne un ène-carbamate non cyclique mais comportant une double liaison carbone-carbone de configuration (*Z*). Pour sa synthèse, nous avons choisi de suivre les conditions décrites par Petrini,^{136,137} qui passe par un intermédiaire de type α -amidosulfone **75** (cf. schéma 44).

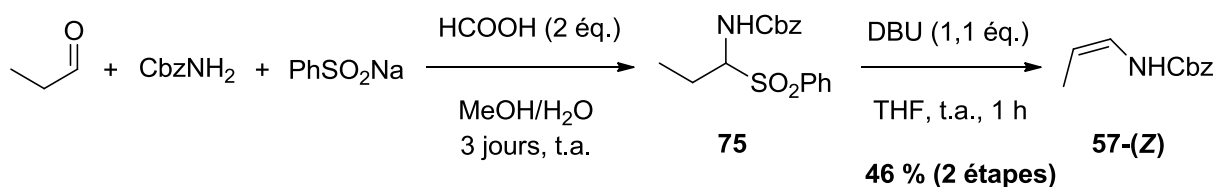
(133) Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184.

(134) Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011-4013.

(135) Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3666-3669.

(136) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972.

(137) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73-74.



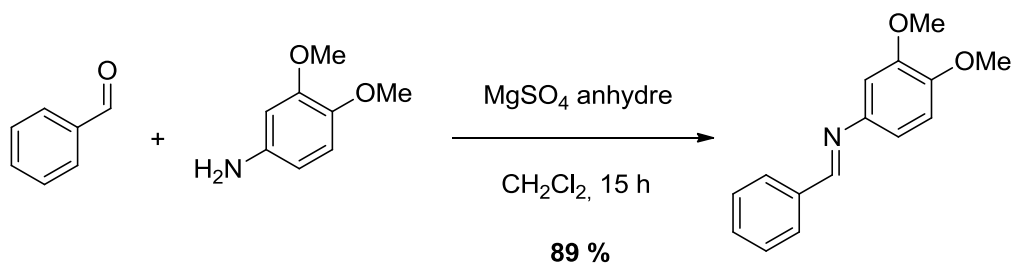
Sch\u00e9ma 44

Ainsi, nous sommes parvenus \u00e0 synth\u00e9tiser toute une gamme d'ène-carbamates, substitu\u00e9s ou non en position β , et poss\u00e9dant ou non une liaison N–H, afin de voir son \u00e9ventuelle influence sur la r\u00e9action, et de pouvoir ainsi confirmer ou infirmer notre hypoth\u00e8se de d\u00e9part d'une catalyse bifonctionnelle.

IV. R\u00e9sultats exp\u00e9rimentaux.

1. Optimisation du catalyseur et des conditions exp\u00e9rimentales.

Dans un premier temps, nous avons cherch\u00e9 \u00e0 effectuer la r\u00e9action de Povarov dans sa version \u00e0 deux composants, afin de pouvoir d\u00e9terminer le meilleur catalyseur acide phosphorique pour cette r\u00e9action. Nous avons donc choisi comme di\u00e8ne une imine facilement accessible, la *N*-(3,4-dim\u00e9thoxyph\u00e9nyl)-benzylid\u00e8nimine, pr\u00e9par\u00e9e \u00e0 partir du benzald\u00e9hyde et de l'aniline correspondante (cf. sch\u00e9ma 45),¹³⁸ et comme di\u00e9nophile l'ène-carbamate **53** non substitu\u00e9 en β .



Sch\u00e9ma 45

(138) Garc\u00eda Ruano, J. L.; Alem\u00e1n, J.; Alonso, I.; Parra, A.; Marcos, V.; Aguirre, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6179-6195.

Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (cf. schéma 46 et tableau 8) :

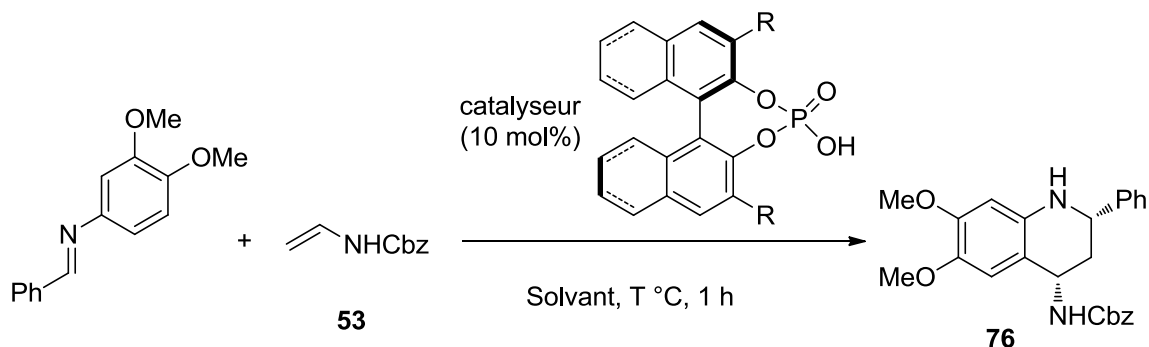


Schéma 46

entrée	catalyseur	R	T °C	solvant	rdt (%)	ee (%)
1	42a	4-Me-Ph	t.a.	toluène	63	88
2	42b	4-Cl-Ph	t.a.	toluène	62	92
3	42c	4-MeO-Ph	t.a.	toluène	51	90
4	42d	4- ^t Bu-Ph	t.a.	toluène	59	86
5	42e	Ph	t.a.	toluène	56	87
6	51	SiPh ₃	t.a.	toluène	36	27
7	48a	4-Cl-Ph	t.a.	toluène	61	93
8	48b	Ph	t.a.	toluène	51	91
9	48a	4-Cl-Ph	0	toluène	80	97
10	48a	4-Cl-Ph	-30	toluène	80	97
11	48a	4-Cl-Ph	0	CH ₂ Cl ₂	68	97
12	48a	4-Cl-Ph	0	THF	39	96
13	48a	4-Cl-Ph	0	MeCN	76	96

Tableau 8

Nous voyons dès ces premiers essais que les résultats sont très encourageants. A température ambiante et en utilisant le toluène comme solvant, tous les catalyseurs testés **42a** à **42e** (cf. entrées 1 à 5) permettent d'obtenir la tétrahydroquinoléine **76** avec des rendements modestes de l'ordre de 51 à 63 % et avec de très bons excès énantiomériques compris entre 86 et 92 %. Seul le cas du catalyseur **51** portant en position 3 et 3' un groupe triphénylsilyle s'avère être un mauvais catalyseur pour la réaction, tant au niveau de sa réactivité (rdt = 36 %) que de son énantiosélectivité (*ee* = 27 %, cf. entrée 6). On peut également noter que les catalyseurs **48a** et **48b** dérivant du [H₈]-BINOL (cf. entrées 7 et 8) produisent une meilleure

induction asymétrique que leurs homologues respectifs **42b** et **42e** dérivant du BINOL non hydrogéné. Au vu de tous ces résultats, nous avons donc choisi le catalyseur **48a**, comportant un groupe *para*-chlorophényle sur les positions 3 et 3', pour la suite de nos expériences.

En ce qui concerne la diastéréosélectivité de la réaction, on observe dans tous les cas d'excellents rapports diastéréomériques ($dr > 99:1$) en faveur du composé *cis*. Cette stéréochimie relative a été déterminée par analyse des constantes de couplage de RMN du proton du produit **76**, que l'on a pu comparer avec des données de la littérature¹³⁹ pour des composés de type tétrahydroquinoléines substituées de manière identique.

Puis, nous avons optimisé les conditions opératoires de la réaction. Ainsi l'excès énantiomérique a pu être amélioré à 97 % en baissant la température à 0 °C, tout comme le rendement qui est passé de 61 à 80 % (cf. entrée 9). A -30 °C (cf. entrée 10), l'énantiosélectivité et le rendement restent stables, la température choisie a donc été de 0 °C. Enfin, différents solvants ont été testés (cf. entrée 11 à 13), le toluène et le dichlorométhane donnant les meilleurs excès énantiomériques de 97 %, même si la nature du solvant ne semble pas être un critère déterminant faisant varier de manière importante la valeur de l'excès énantiomérique.

Une fois ces premiers résultats expérimentaux obtenus, nous nous sommes alors tournés vers la version à trois composants de cette réaction, en partant de la *para*-méthoxyaniline ou *p*-anisidine, du benzaldéhyde, et de l'ène-carbamate **53**. Comme nous l'avons vu précédemment, très peu d'exemples de MCRs organocatalysées ont été mis au point jusqu'à présent, et cela représente donc un défi important, qui permettrait de combiner les avantages de l'organocatalyse à ceux de la MCR.

(139) Funabashi, M.; Iwakawa, M.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 2885-2894.

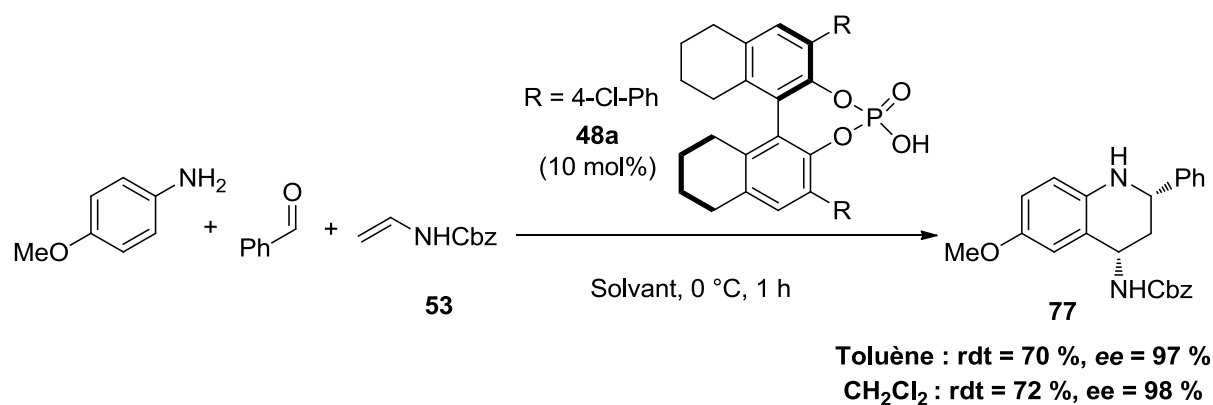


Schéma 47

Nous avons été heureux de voir que les résultats de la version à deux composants se généralisaient à la version multicomposants de la réaction (cf. schéma 47). Ainsi, la tétrahydroquinoléine **77** est obtenue dans les meilleures conditions (CH₂Cl₂, 0 °C, catalyseur **48a**) avec un bon rendement de 72 % et un excellent excès énantiomérique de 98 %.

Dans ces conditions, nous avons également testé l'ène-carbamate **54** avec un groupe *tert*-butoxycarbonyle, qui a donné des résultats similaires (cf. schéma 48).

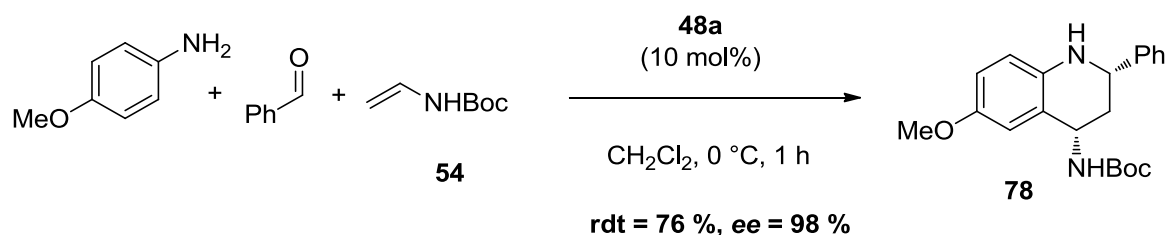


Schéma 48

Pour une question de facilité d'accès des réactifs de départ, nous avons donc choisi le groupe Cbz pour toute la suite de l'étude de la réaction.

2. Etude de l'étendue de la réaction.

a. Cas des aldéhydes.

Dans un premier temps, nous avons cherché à généraliser cette réaction de Povarov multicomposants à d'autres aldéhydes que le benzaldéhyde (cf. schéma 49). Les résultats sont réunis dans le tableau 9 ci-dessous :

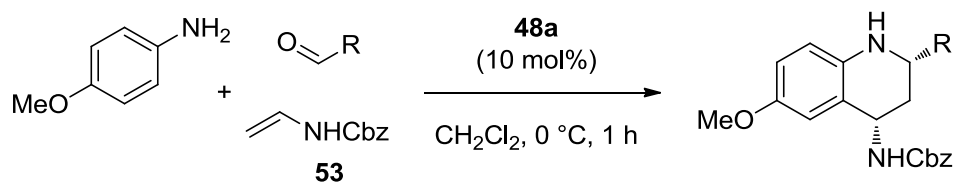
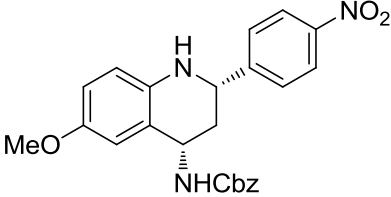
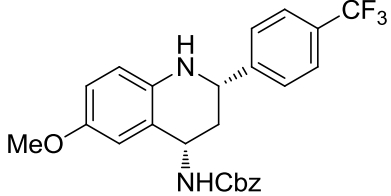
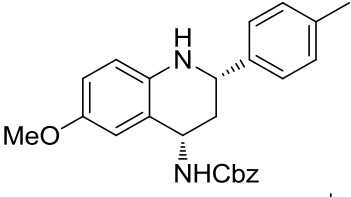
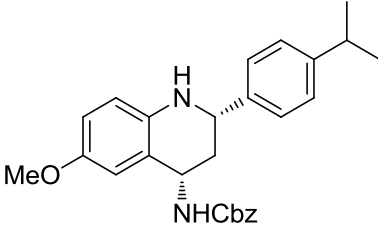
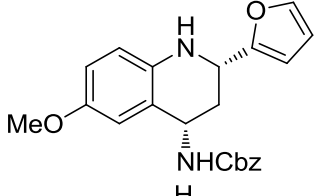
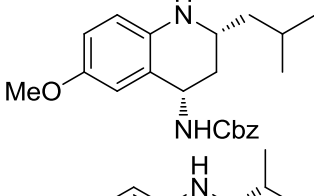
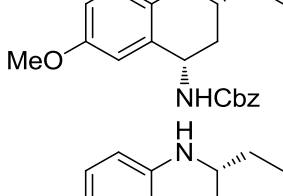
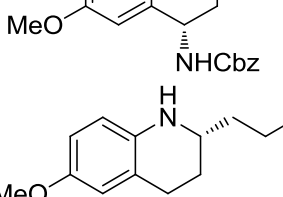
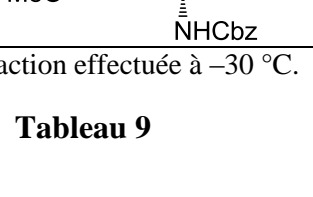


Schéma 49

entrée	R	produit	structure	rdt (%)	ee (%)
1	C ₆ H ₅	77		72	98
2	4-Ph-C ₆ H ₄	79		89	98
3	4-Cl-C ₆ H ₄	80		74	99
4	4-F-C ₆ H ₄	81		72	99
5	4-Br-C ₆ H ₄	82		72	> 99
6	4-CN-C ₆ H ₄	83		75	> 99

7	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	84		80	> 99
8	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	85		79	> 99
9	4-Me-C ₆ H ₄	86		64	99
10	4- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄	87		68	> 99
11	2-furyl	88		85	97
12	<i>i</i> PrCH ₂	89		85	92
13	<i>i</i> Pr	90		77	95
14	Et	91		40 (82) ^a	85 (92) ^a
15	<i>n</i> Pr	92		90 ^a	92 ^a

a. Réaction effectuée à -30 °C.

Tableau 9

On voit tout d'abord que dans le cas de l'utilisation d'aldéhydes aromatiques, la réaction s'effectue avec de bons rendements compris entre 64 et 89 % et d'excellentes énantiosélectivités ($ee > 98\%$), et qu'elle tolère aussi bien des groupes électro-attracteurs sur le noyau aromatique (cf. entrées 3 à 8) que des groupes électro-donneurs (cf. entrées 9 et 10). De plus, la réaction fonctionne avec un aldéhyde hétéro-aromatique tel que le 2-furaldéhyde (cf. entrée 11).

Si ces résultats très encourageants sont comparables à ceux obtenus par Akiyama, une avancée majeure a été effectuée en employant avec succès des aldéhydes aliphatiques : ainsi, l'utilisation de l'isovaléraldéhyde (entrée 12) et de l'isobutyraldéhyde (entrée 13) a permis d'accéder aux tétrahydroquinoléines correspondantes **89** et **90** avec de bons rendements de 85 et 77 % et de très bons excès énantiomériques de 92 et 95 % respectivement. Dans le cas d'un aldéhyde aliphatique linéaire tel que le propanal, les résultats obtenus ont été dans un premier temps moins bons (rdt = 40 %, cf. entrée 14). Ceci s'explique par la présence d'un sous-produit **93** qui a pu être isolé lors de la réaction (cf. schéma 50).

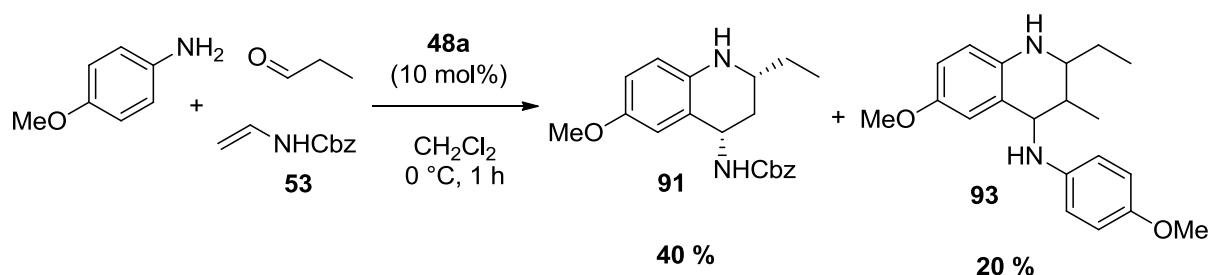


Schéma 50

Ce sous-produit n'est autre que le produit de Doebner-von Miller, dont la formation a été décrite au chapitre I (cf. schéma 11). Pour expliquer le fait que ce sous-produit soit observé dans le cas d'un aldéhyde aliphatique linéaire tel que le propanal mais pas dans le cas d'un aldéhyde non linéaire pourtant lui aussi énolisable tel que l'isovaléraldéhyde ou l'isobutyraldéhyde, on peut avancer deux hypothèses :

- L'isomérisation de l'imine intermédiaire en énamine est cinétiquement favorisée dans le cas d'un aldéhyde linéaire, et entre alors en compétition avec l'addition nucléophile de l'ène-carbamate sur l'imine.
- L'isomérisation est un équilibre qui se fait dans tous les cas d'aldéhydes linéaires ou non, mais l'addition nucléophile de l'énamine sur une deuxième molécule d'imine se

fait plus difficilement dans le cas d'une énamine issue d'un aldéhyde non linéaire, du fait de son encombrement stérique.

Cependant, la formation de ce sous-produit a pu être évitée en diminuant la température de 0 à -30 °C. En effet, dans le cas du propanal, le rendement en produit **91** passe ainsi de 40 à 82 %, sans aucune trace de sous-produit **93** de Doebner-von Miller. De plus, cela a permis d'augmenter l'excès énantiomérique de 85 à 92 %, et des résultats similaires ont été obtenus dans le cas du butyraldéhyde (cf. entrée 15).

b. Cas des anilines.

Nous nous sommes ensuite intéressés au cas des anilines (cf. schéma 51). Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 10 ci-dessous :

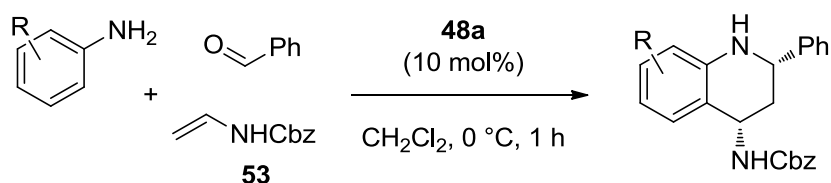
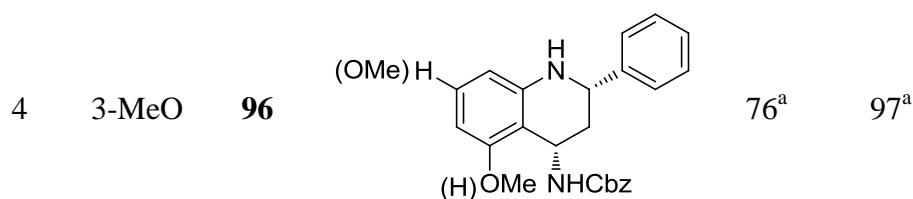


Schéma 51

entrée	R	produit	structure	rdt (%)	ee (%)
1	4-MeO	77		72	98
2	H	94		72	99
3	4-Cl	95		66	> 99



a. Mélange de régioisomères en proportion 4:1.

Tableau 10

On voit que la réaction a pu être généralisée avec succès à tout type d'anilines, enrichies, neutres, ou appauvries en électrons (cf. entrée 1 à 3), avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

Un cas intéressant consiste en l'utilisation d'une aniline substituée en position *mé*ta (cf. entrée 4). Les deux positions en *ortho* n'étant plus symétriques, on obtient alors un mélange de deux régioisomères en proportions 4:1, où le groupe méthoxy se retrouve en position 5 (régioisomère majoritaire) ou en position 7 (régioisomère minoritaire) de la tétrahydroquinoléine (cf. schéma 52).

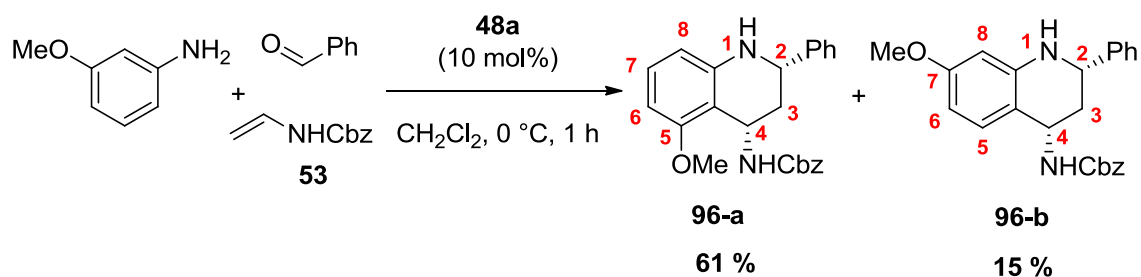


Schéma 52

On peut de plus noter de manière singulière que le produit majoritaire est le régioisomère le plus encombré stériquement.

c. Cas des ène-carbamates.

c.1. Ène-carbamates de configuration (*E*).

Le dernier réactif à faire varier est l'ène-carbamate. Nous avons donc testé les différents ène-carbamates synthétisés au préalable (cf. schéma 53 et tableau 11).

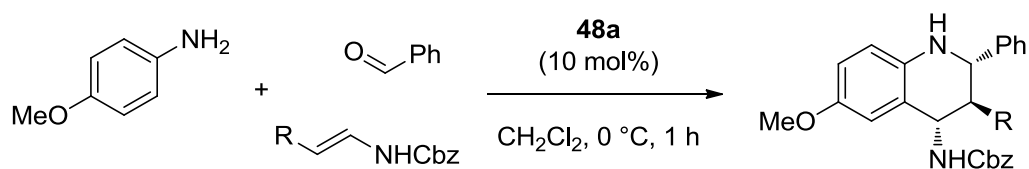


Schéma 53

entrée	R	produit	structure	rdt (%)	ee (%)
1	Me	97		94	96
2	Pr	98		84	96
3	<i>i</i> Pr	99		48 ^b	87 ^b
4		100		97	93
5	Ph	-		0	n.d.

Tableau 11

Lorsque l'ène-carbamate est substitué en position β (cf. entrées 1 à 4), on voit que la réaction se déroule en général correctement avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques. Le cas de l'ène-carbamate **60** avec un groupe isopropyle (entrée 3) en position β donne des résultats moins bons, et la réaction doit être effectuée pendant 15 heures pour obtenir un rendement moyen de 48 %, probablement dû à l'encombrement stérique important de cet ène-carbamate. Enfin, en utilisant l'ène-carbamate **56** avec un groupe phényle, aucune réaction n'a lieu, même en prolongeant le temps de réaction ou en remontant

à température ambiante : on suppose que le groupe phényle stabilise par effet mésomère la double liaison carbone-carbone, la rendant ainsi beaucoup moins réactive.

Un point important concerne la diastéréosélectivité de la réaction : là encore, tous les produits sont isolés sous la forme d'un seul diastéréomère ($dr > 95:5$), alors que l'on crée au cours de la réaction trois centres stéréogènes contigus. De plus, la configuration relative des produits a pu être déterminée par étude des constantes de couplage des spectres RMN du proton¹³⁹ ainsi que l'étude des spectres NOESY effectuée sur le produit **100** (cf. figure 20).

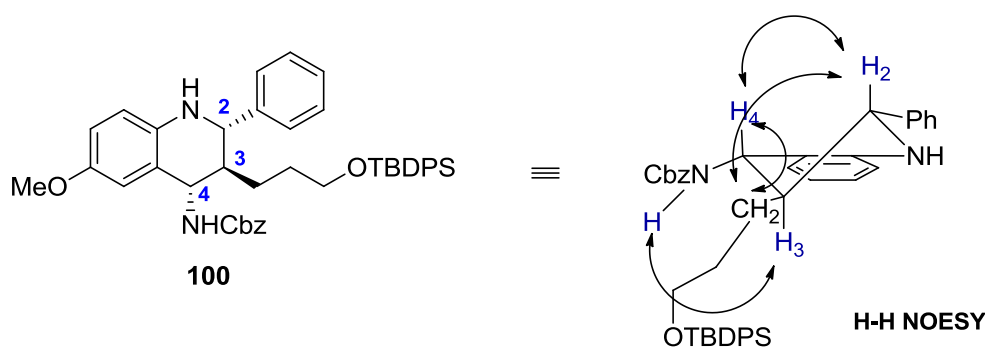


Figure 20

On voit une corrélation entre les protons H₂ et H₄ qui montre qu'ils sont situés du même côté. De même, il y a une corrélation de ces deux protons avec le groupe CH₂ situé sur le carbone C₃ de la tétrahydroquinoléine, montrant que la longue chaîne carbonée portée par ce carbone C₃ est située du même côté que les protons H₂ et H₄. Ainsi, on en déduit une configuration relative *trans* entre les substituants des atomes de carbone C₂ et C₃, et *trans* entre les substituants des atomes de carbone C₃ et C₄.

c.2. Autres ène-carbamates.

Les ène-carbamates testés ci-dessus possèdent tous une configuration de la double liaison carbone-carbone de type (*E*). Nous avons également effectué la réaction avec l'ène-carbamate **57-(Z)** possédant une double liaison carbone-carbone de configuration (*Z*) afin de voir si l'on pouvait obtenir un autre diastéréomère dans ces conditions (cf. schéma 54).

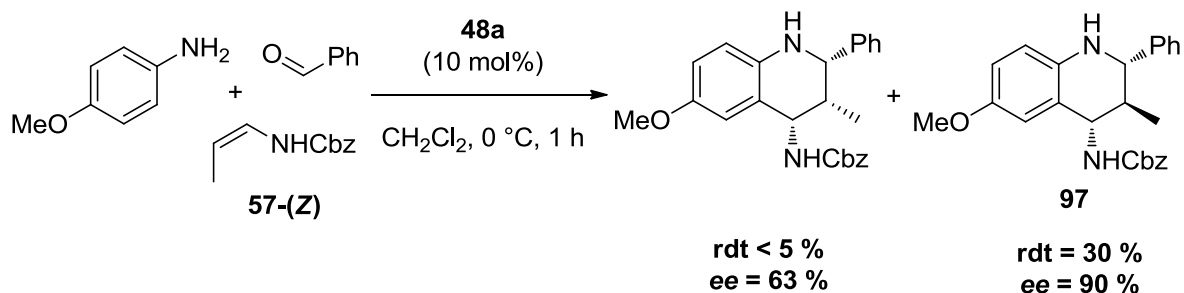


Schéma 54

Dans ce cas, on observe la formation d'un mélange de deux diastéréomères dans des proportions d'environ 9:1 (rapport déterminé par RMN), le produit majoritaire étant le même produit **97** obtenu dans le cas de l'ène-carbamate (*E*) **57**. Pour expliquer ces résultats expérimentaux, nous proposons deux types d'états de transition (E.T.), suivant la configuration (*Z*) ou (*E*) de l'ène-carbamate (cf. figure 21), s'inspirant des modèles décrits par Simón et Goodman sur la base de calculs DFT.¹⁴⁰

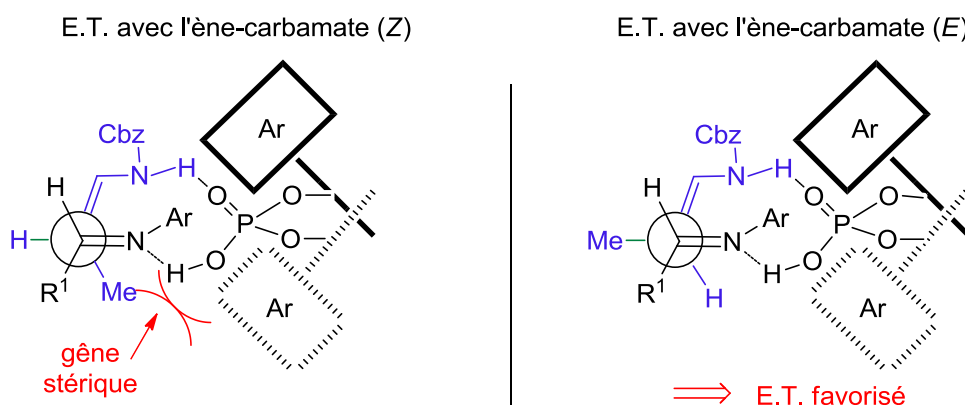


Figure 21

Dans le cas de l'ène-carbamate (*Z*), il existe une gêne stérique qui défavorise l'état de transition correspondant. La réaction va donc se faire plus difficilement, et l'ène-carbamate (*Z*) va avoir le temps de s'isomériser en éne-carbamate (*E*) grâce à la présence du catalyseur acide phosphorique (cf. schéma 55).

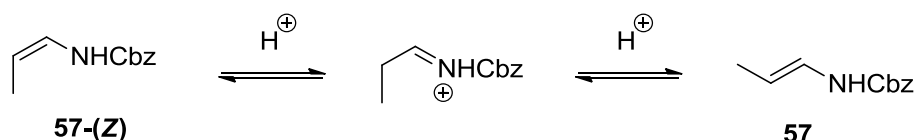


Schéma 55

(140) Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775-1788.

Cette isomérisation permet donc d'expliquer la formation du produit **100** majoritairement, son diastéréomère de configuration *cis* étant obtenu en très faible quantité. De plus, le rendement global reste très faible, probablement dû à la dégradation de l'ène-carbamate lors de son isomérisation.

Ensuite, dans le cas de l'ène-carbamate **59** doublement substitué en position β , aucun produit de Povarov n'a pu être isolé. D'une manière générale, la formation d'un centre quaternaire en position 2, 3 ou 4 de la tétrahydroquinoléine est une limitation importante de la réaction de Povarov dans ces conditions (cf. schéma 56).

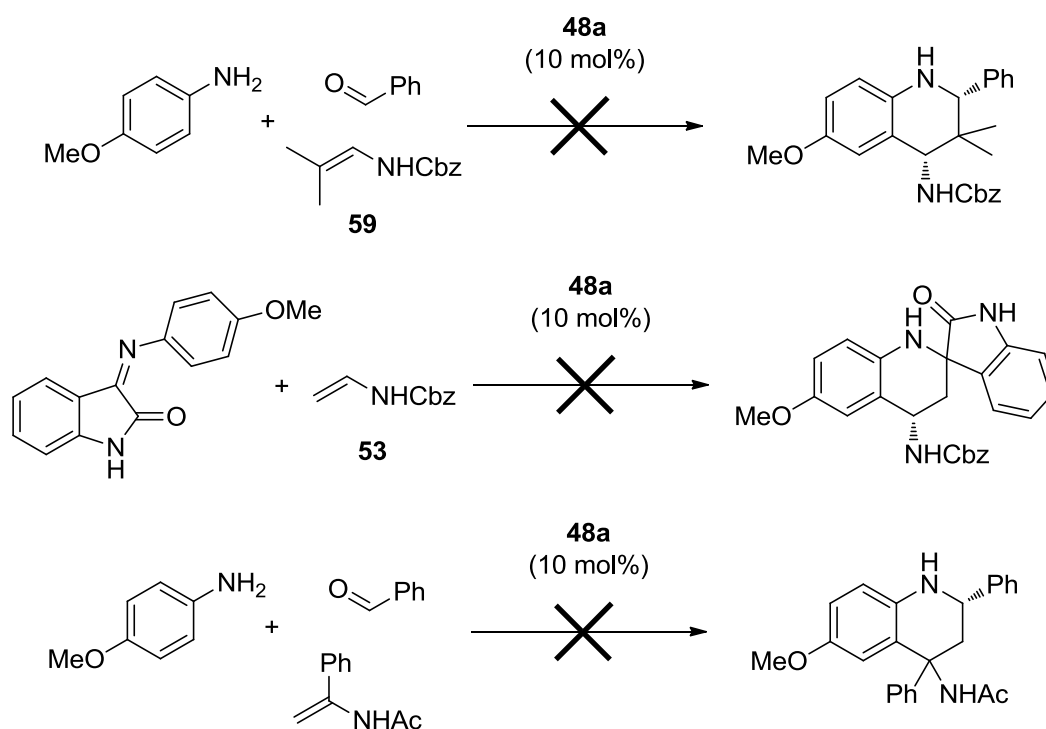


Schéma 56

c.3. Etendue de la réaction.

Puis, nous avons étudié l'étendue de cette réaction dans le cas ci-dessus où l'on forme trois centres stéréogènes contigus (cf. schéma 57 et tableau 12).

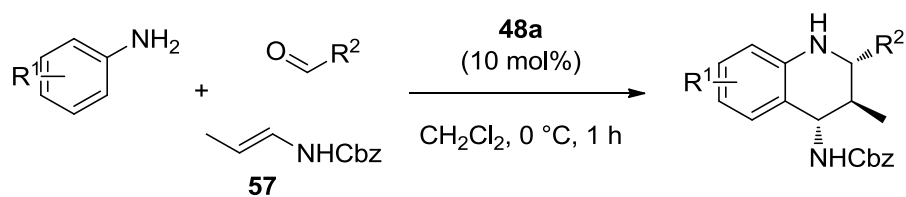


Schéma 57

entrée	R ¹	R ²	produit	structure	rdt (%)	ee (%)
1	H	Ph	101		85	96
2	4-NO ₂	Ph	102		76	> 99
3	3-I	Ph	103-a		66	92
			103-b		15	98
4	4-MeO	3-MeO-C ₆ H ₄	104		87	96
5	4-MeO	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	105		78	92
6	4-MeO	2-Br-C ₆ H ₄	106		78 ^b	95 ^b

7	4-MeO	2-furyl	107		69	97
8	4-MeO	Ph-CH=CH ₂	108		71 ^b	95 ^b
9	4-MeO	cyclohexyl	109		89 ^b	91 ^b
10	4-MeO	Et	110		82 ^{a,b}	96 ^{a,b}
11	4-MeO	CH ₂ -OBn	111		72 ^{a,b}	96 ^{a,b}

a. Réaction effectuée à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.
 b. Réaction effectuée pendant 15 heures.

Tableau 12

On observe que la réaction tolère parfaitement différentes anilines enrichies, neutres ou appauvries en électrons (cf. entrées 1 à 3). Dans le cas d'une aniline substituée en position *mé*ta, on observe un mélange de deux régioisomères **102-a** et **102-b** (cf. schéma 58), avec la formation majoritaire du régioisomère le plus encombré, de la même manière que ce qui a été vu précédemment.

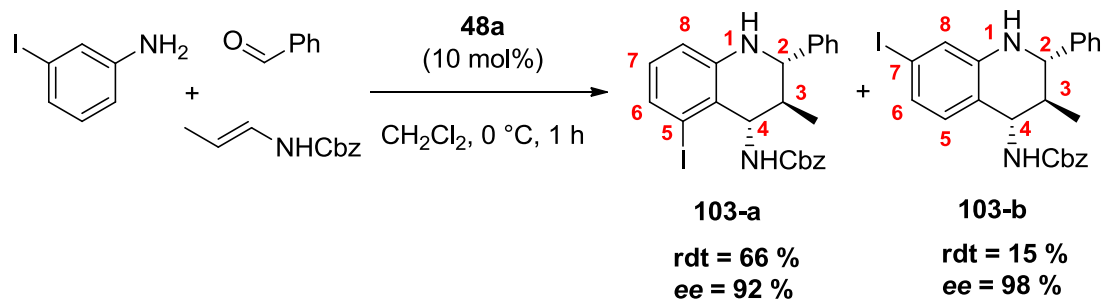


Schéma 58

La réaction tolère également tous les types d'aldéhydes, aromatiques différemment substitués par des groupes électro-donneurs ou électro-attracteurs (cf. entrées 4 à 6), hétéro-

aromatiques (entrée 7), α,β -insaturés (entrée 8), ou bien encore aliphatiques (cf. entrées 9 à 11). Si l'aldéhyde est relativement encombré, comme par exemple l'*ortho*-bromobenzaldéhyde ou le cyclohexanecarboxaldéhyde (cf. entrées 6 et 9 respectivement), la réaction doit être effectuée plus longtemps (15 heures) afin d'obtenir des rendements satisfaisants de 78 et 89 % respectivement. Enfin, comme on l'a vu précédemment, le cas d'un aldéhyde aliphatique linéaire tel que le propanal et le benzyloxyacétaldéhyde (cf. entrées 10 et 11) oblige à diminuer la température de la réaction à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, afin d'éviter la formation du produit secondaire de Doebner-von Miller.

3. Détermination de la stéréochimie absolue.

Afin de compléter notre étude, nous avons ensuite cherché à déterminer la stéréochimie absolue des tétrahydroquinoléines obtenues. Pour cela, nous sommes parvenus à cristalliser le composé **95** issu de la condensation du *N*-benzyl vinyl carbamate **53**, du benzaldéhyde et de la *para*-chloroaniline. L'analyse aux rayons X de ces cristaux est représentée sur la figure 22 ci-dessous :

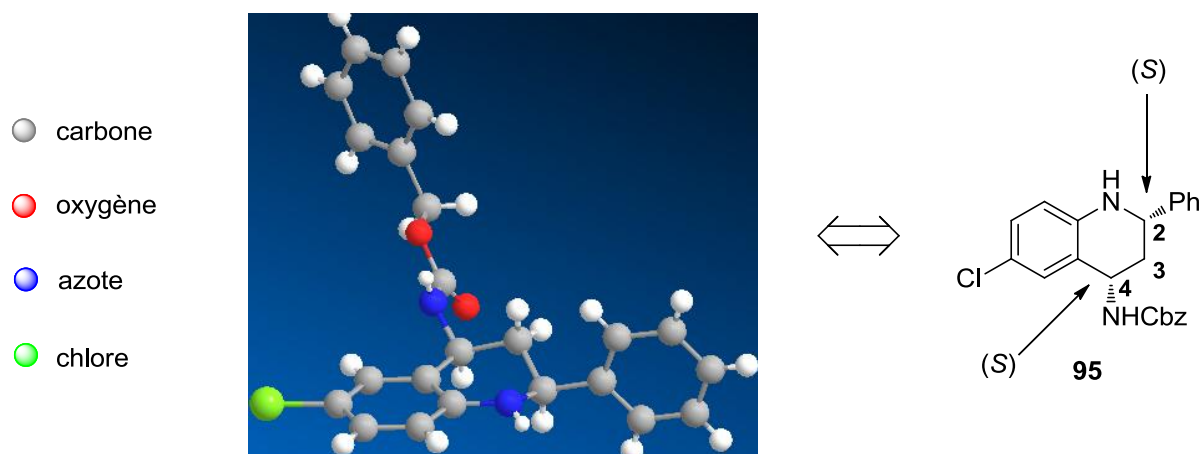


Figure 22

On en déduit que la stéréochimie de la tétrahydroquinoléine est (2*S*,4*S*), comme représenté ci-dessus.

Un point intéressant consiste à comparer ce résultat avec celui obtenu par Akiyama⁵⁵ dans le cas d'imines dérivées de *l'ortho*-hydroxyaniline. En effet, si la stéréochimie relative est

identique (2,4-*cis*), on obtient l'autre énantiomère, alors que les catalyseurs utilisés dans les deux cas sont tous les deux issus du (*R*)-BINOL. Cette inversion d'énantiosélectivité tend à confirmer notre hypothèse de départ, selon laquelle le mode d'activation de l'acide phosphorique se fait de manière bifonctionnelle, avec double activation du nucléophile et de l'électrophile, qui entraînerait l'attaque préférentielle du nucléophile sur la face *Si* de l'imine, contrairement au cas d'Akiyama où l'éther vinylique s'additionne sur la face *Re* de l'imine (cf. figure 23).

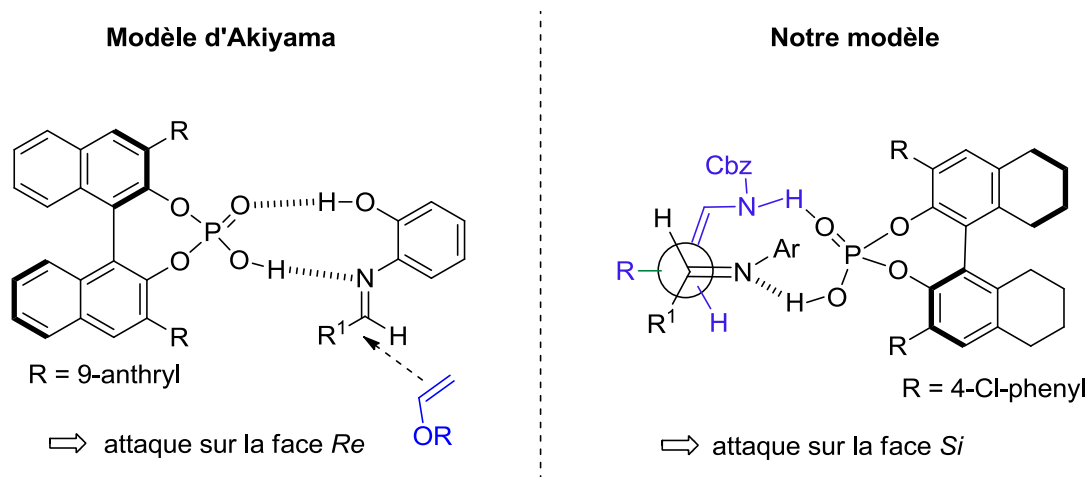


Figure 23

Pour comparer ces deux modèles, nous avons ensuite voulu savoir ce qui se passerait en effectuant la réaction avec une imine possédant un groupe hydroxy en *ortho* et un ène-carbamate (cf. schéma 59).

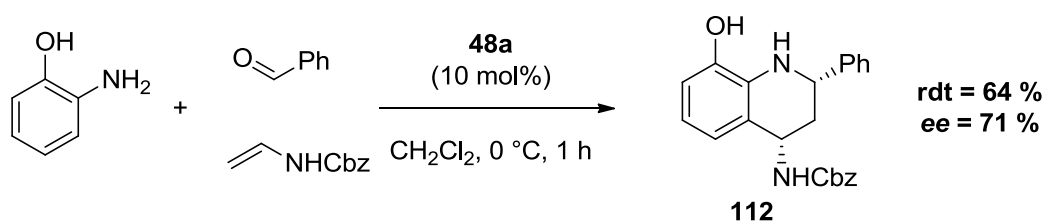


Schéma 59

La réaction se déroule correctement avec un rendement moyen de 64 %, mais on observe une importante chute de l'énantiosélectivité ($ee = 71\%$, à comparer avec les $ee > 97\%$ des tableaux 9 et 10). Il semble donc que les deux modes d'activation coexistent dans ce cas et entrent en compétition l'un avec l'autre.

4. Application : synthèse du Torcetrapib®.

Etant donné la grande généralité de cette réaction de Povarov, ainsi que de la stéréochimie 2,4-*cis* des tétrahydroquinoléines obtenues, nous nous sommes alors intéressés à la synthèse du Torcetrapib®. Cette molécule a été considérée un temps comme un des médicaments les plus importants, et a été le premier inhibiteur de la CETP à être développé commercialement. Cependant, malgré l'engouement produit par cette molécule, son développement a été arrêté en phase III des essais cliniques en décembre 2006, en raison d'un risque de pression sanguine élevée chez le patient.

Jusqu'à présent, deux synthèses totales de ce produit actif ont été effectuées, l'une par Damon^{120,120} et l'autre par le groupe de Hii (cf. schéma 60).⁵¹ Ces deux synthèses passent par un intermédiaire commun de type *N*-aryl amino-acide, synthétisé à partir du(*R*)-2-aminobutan-1-ol en sept étapes par Damon (cf. schéma 60 (b)), et en 4 étapes par Hii en utilisant une réaction d'aza-Michael énantiosélective (cf. schéma 60 (a)).¹⁴¹ Puis l'acide aminé obtenu est ensuite réduit puis cyclisé de manière stéréospécifique pour former la tétrahydroquinoléine correspondante avec un rendement de 92 % (cf. schéma 60 (c)). Enfin, deux étapes de protection permettent d'obtenir le Torcetrapib®.

(141) Hii, K. K. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 341-349.

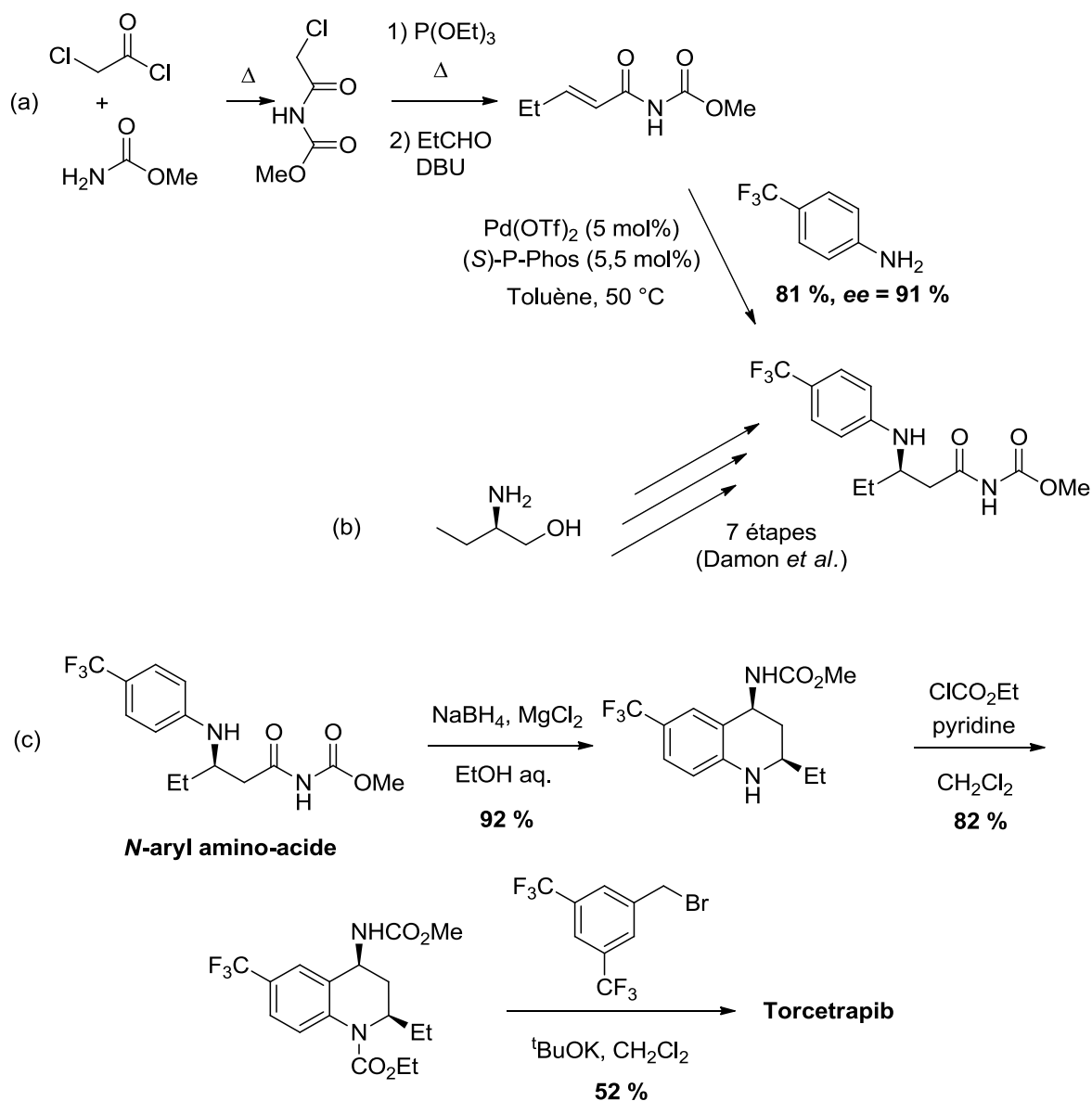


Schéma 60

Cette molécule pourrait dans notre cas être rapidement obtenue selon le schéma rétrosynthétique suivant (cf. schéma 61) :

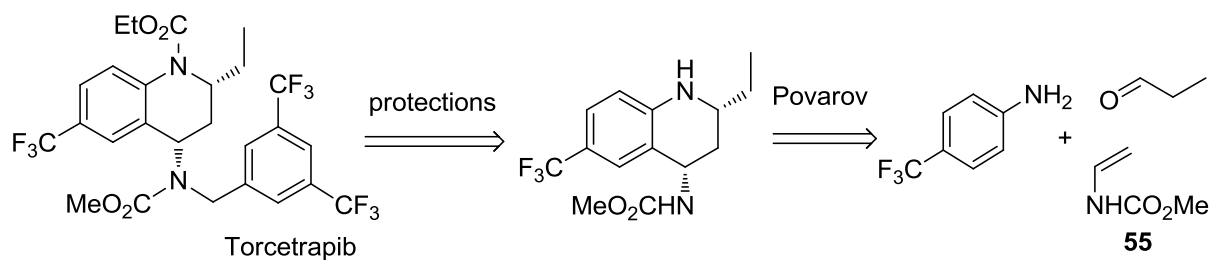
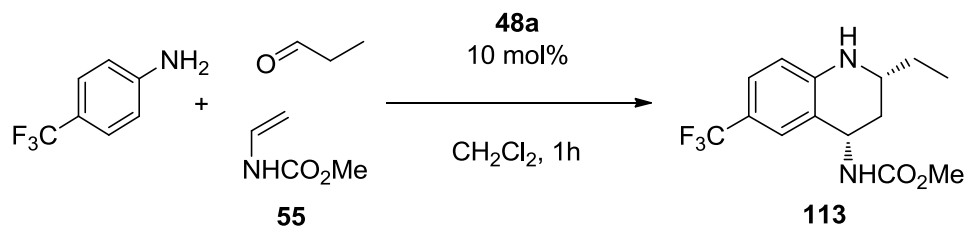


Schéma 61

Dans un premier temps, nous avons donc effectué la réaction avec la *para*-trifluorométhylaniline, le propanal et l'ène-carbamate **55**, en présence de catalyseur **48a** (cf. schéma 62).

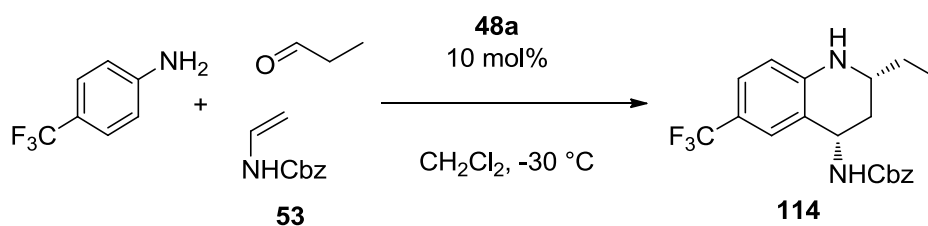


T °C	rdt (%)	ee (%)
0	30	79
-30	25	85

Schéma 62

Nous voyons d'abord que le rendement obtenu à 0 °C est faible (rdt = 30 %). Ceci paraît normal avec ce qui a été décrit précédemment, à savoir la formation potentielle de sous-produits de type Doebner von-Miller dans le cas de l'emploi d'un aldéhyde aliphatique linéaire. Nous avons donc diminué la température à -30 °C afin d'éviter ce sous-produit, cependant le rendement de la réaction ne s'est pas amélioré (rdt = 25 %). Il semble que le problème vienne plutôt de l'ène-carbamate **55**, qui est moins stable que l'ène-carbamate **53** portant un groupe Cbz, et se dégrade plus rapidement en milieu acide.

Afin de pallier ce problème, nous avons donc engagé l'ène-carbamate **53** dans la réaction à la place de **55** (cf. schéma 63)



Temps (h)	rdt (%)	ee (%)
1	57	93
15	72	93

Schéma 63

Nous obtenons alors la tétrahydroquinoléine **114** avec un rendement de 57 %, amélioré à 72 % en laissant la réaction se faire pendant plus longtemps (15 h). On peut également noter que l'excès énantiomérique augmente à 93 % contre 85 % avec l'ène-carbamate **55**, la taille du groupe carbamate jouant *a priori* un rôle non négligeable pour la sélectivité de la réaction.

Une fois le cœur de la molécule de Torcetrapib® formé, il ne restait plus qu'à fonctionnaliser correctement la molécule, comme décrit sur le schéma 64.

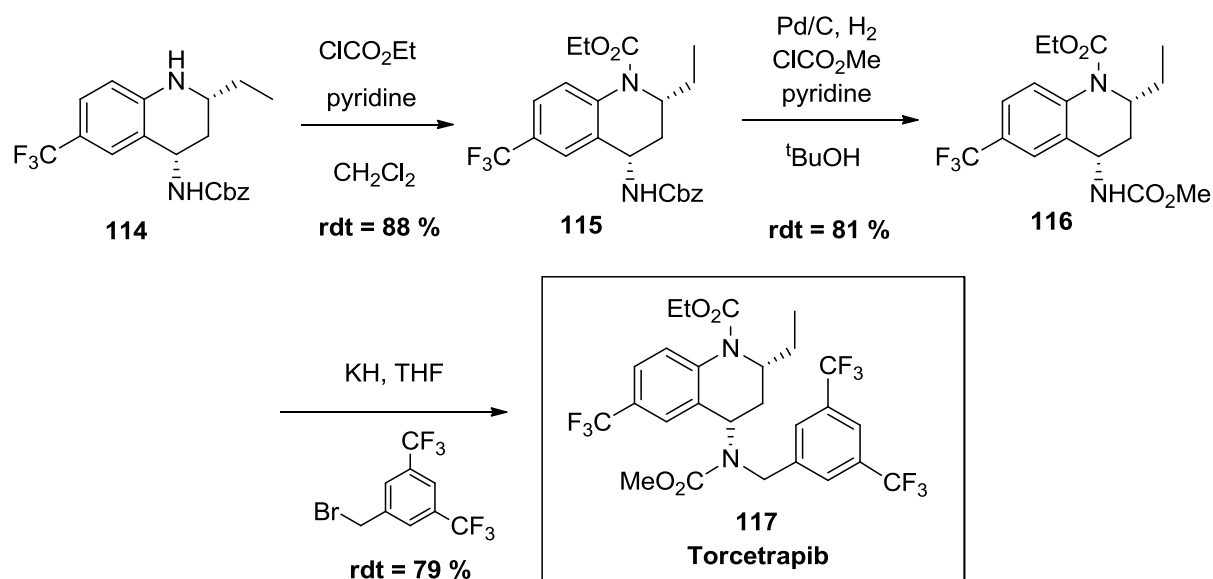


Schéma 64

Dans une première étape, nous protégeons l'azote de la tétrahydroquinoléine sous la forme d'un carbamate d'éthyle avec un rendement de 88 %. Puis le groupe Cbz de la molécule protégée **115** est déprotégé par hydrogénolyse, et l'amine libre intermédiairement obtenue est reprotégée *in situ* par un carbamate de méthyle pour former la tétrahydroquinoléine **116** avec un rendement de 81 %. Enfin, la dernière étape consiste en une alkylation de l'atome d'azote secondaire de **116**. Cette étape, déjà rapportée par Hii,⁵¹ s'avère moins évidente que prévue, du fait de l'important encombrement stérique des deux réactifs mis en présence. Cependant, en remplaçant le dichlorométhane et le *tert*-butanolate de potassium respectivement par du THF et de l'hydrure de potassium, le rendement a pu être amélioré de 52 % à 79 %.

Finalement, nous sommes parvenus à synthétiser le Torcetrapib® d'une manière très concise et très efficace, avec un rendement global de 41 % en quatre étapes.

5. Cas particulier du complexe de calcium.

Lors de notre étude de la réaction de Povarov, bien que les résultats concernant les rendements et les excès énantiomériques soient reproductibles, nous avons pu remarquer que le temps de réaction pouvait varier de 1 h à 15 h pour atteindre une conversion totale suivant le lot de catalyseur utilisé, comme l'avait déjà noté Ding¹¹⁶ sur l'étude d'une réaction de Baeyer-Villiger. Ce n'est qu'une fois les travaux d'Ishihara¹¹⁶ publiés que nous avons compris que certains lots de catalyseurs que nous avons purifiés sur gel de silice comportaient une certaine quantité de complexes de métaux alcalins et/ou alcalino-terreux, que nous avons décrits précédemment au §II (cf. schéma 32).

Ces complexes ont d'ailleurs été mis à profit au sein de notre équipe. En effet, le complexe à base de calcium et d'acide phosphorique a permis de catalyser l'amination énantiosélective d'énamides avec de très bonnes énantiosélectivités.¹⁴²

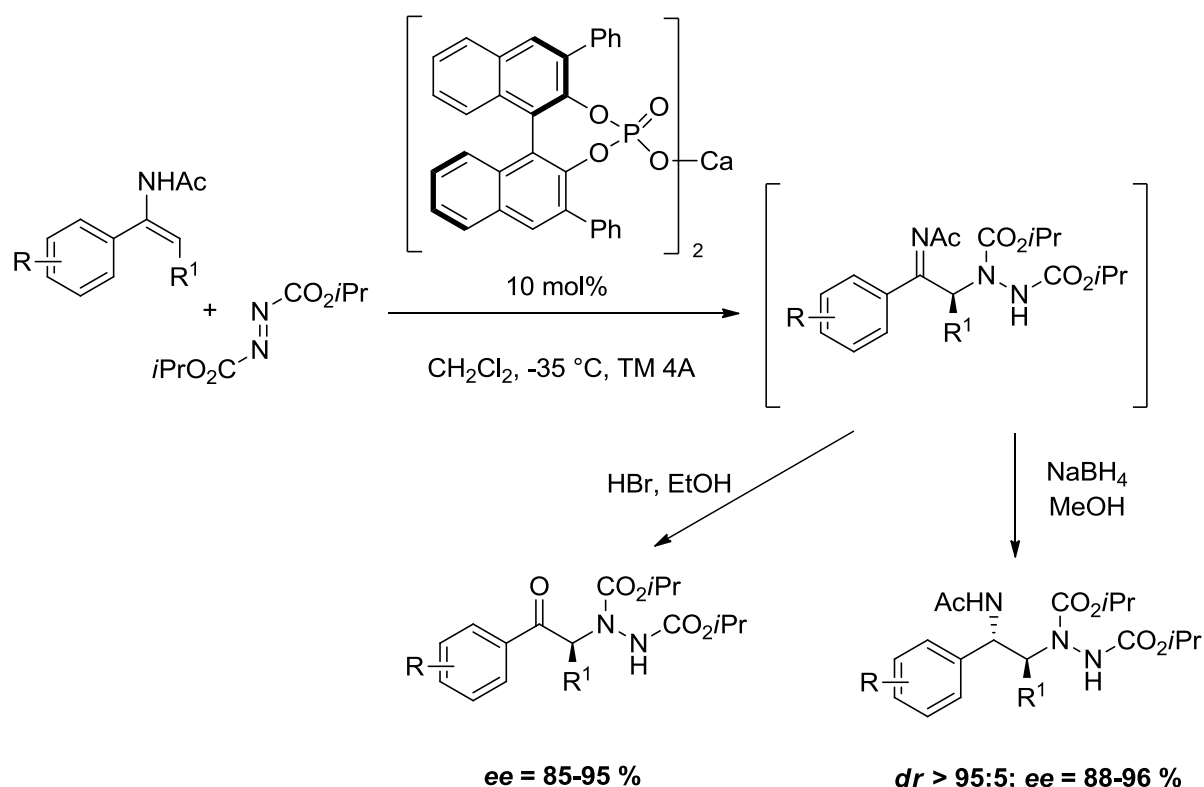


Schéma 65

Dans notre cas, nous avons donc cherché à déterminer la nature exacte de l'espèce catalytique active. Pour cela, le sel de calcium de l'acide phosphorique **48a** a été synthétisé au laboratoire, tandis qu'un lot de catalyseur a été soigneusement préparé sans oublier

(142) Drouet, F.; Lalli, C.; Liu, H.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94-97.

l'hydrolyse acide finale après la purification sur colonne de silice, afin d'être sûr d'obtenir le catalyseur **48a** sans aucun complexe métallique. Les résultats sont présentés sur le schéma 66 ci-dessous :

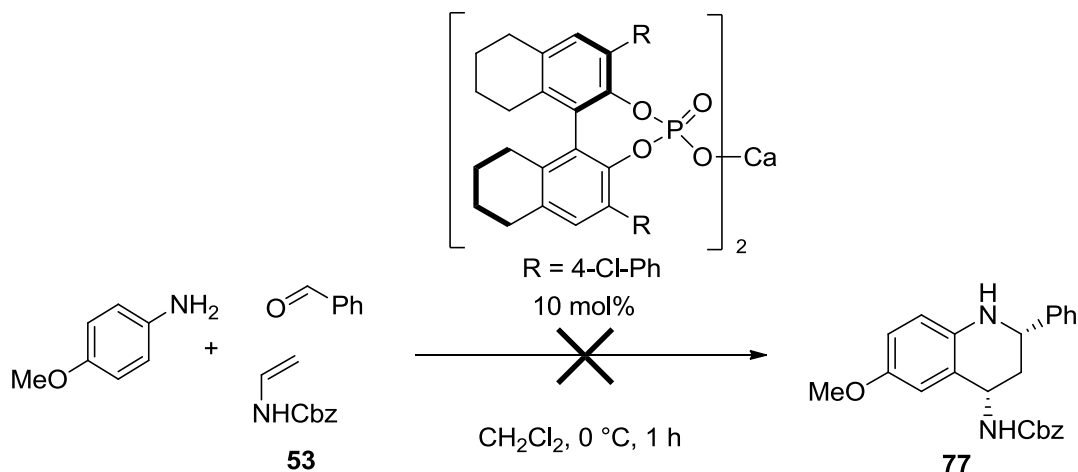


Schéma 66

Aucun produit n'a pu être obtenu, même à température ambiante et avec un temps de réaction plus long, alors que dans le cas du catalyseur acide phosphorique **48a** « libre », on obtient à nouveau les mêmes résultats que précédemment, à savoir un rendement de 94 % et un excès énantiomérique de 96 %. C'est donc bien l'acide phosphorique sans complexe métallique qui est l'espèce active catalysant la réaction.

Tous ces résultats nous ont également conduits à étudier plus en détail la charge catalytique de l'acide phosphorique. En effet, si certains lots contenaient des complexes métalliques non actifs, la quantité réelle d'acide phosphorique introduite était donc inférieure à 10 mol%. Nous avons donc cherché à diminuer la quantité de catalyseur, afin d'observer une éventuelle évolution de la réactivité et de la sélectivité de la réaction (cf. schéma 67 et tableau 13).

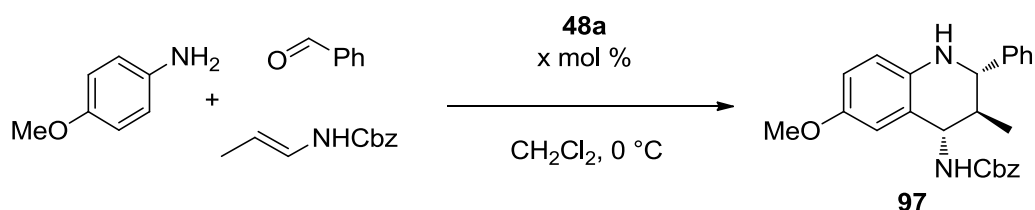


Schéma 67

entrée	x	Temps de réaction (h)	rdt (%)	ee (%)
1	10	1	94	96
2	5	3	68	96
3	2,5	15	81	96
4	0,5	15	80	96
5	0,1	72	16	96

Tableau 13

De manière intéressante, on constate que l'énantiosélectivité de la réaction reste stable ($ee = 96\%$), même en diminuant la charge catalytique de **48a** jusqu'à une quantité de 0,1 mol%, 100 fois inférieure à celle utilisée jusqu'à présent. Seule la réactivité de la réaction est influencée par la charge du catalyseur : plus la charge est faible, plus le temps de réaction doit être allongé pour obtenir une conversion totale. Ces observations sont en parfait accord avec les résultats préliminaires obtenus avec les différents lots de catalyseurs qui contenaient une quantité variable de catalyseur « libre ».

6. Etudes RMN et mécanistiques.

Jusqu'à présent, tous les résultats obtenus vont dans le sens de notre hypothèse de départ, selon laquelle l'acide phosphorique agit par une double activation de l'imine et de l'ène-carbamate. Pour confirmer un peu plus cette hypothèse, nous avons engagé dans la réaction les ène-carbamates **58**, **73** et **74** ne possédant pas de liaison azote-hydrogène susceptible d'interagir avec l'acide phosphorique par liaison hydrogène (cf. schéma 68).

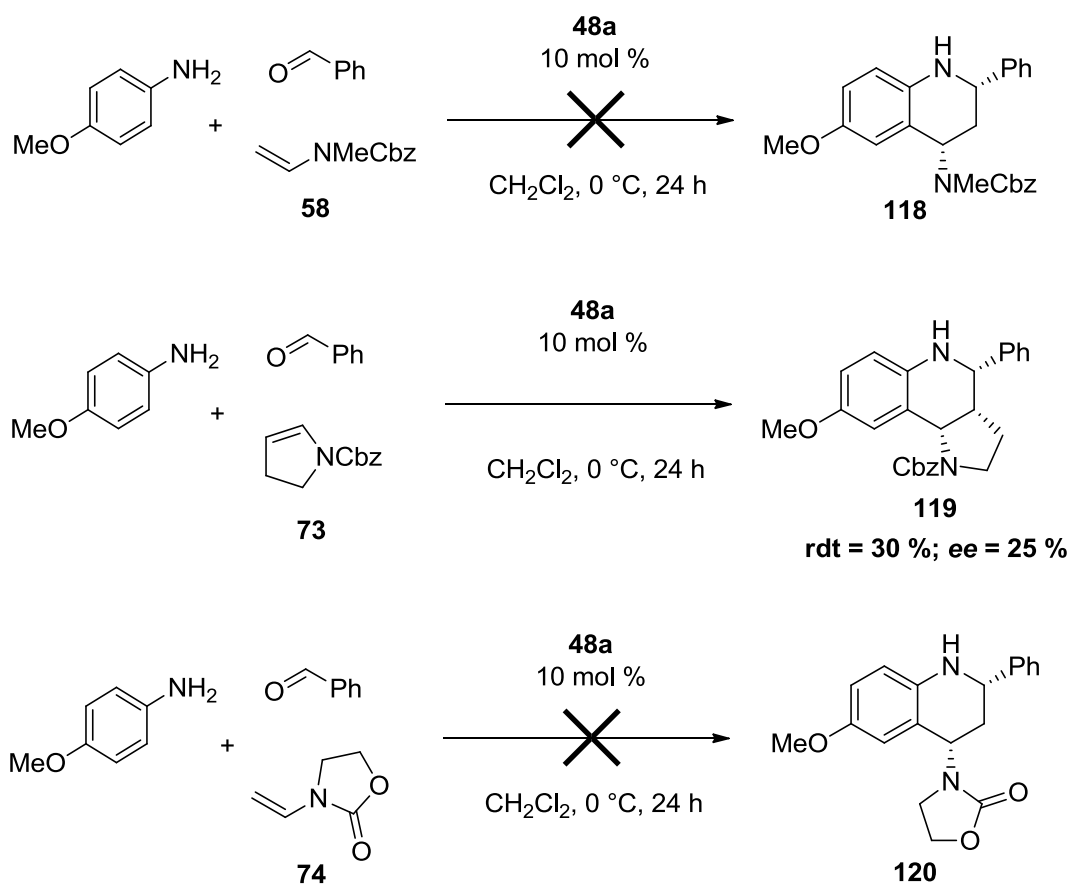


Schéma 68

On n'observe aucune trace de tétrahydroquinoléines **118** et **120** dans le cas de l'utilisation des ène-carbamates **58** et **74** respectivement, même en laissant la réaction se faire pendant 24 heures. Dans le cas de l'ène-carbamate cyclique **73**, le produit de Povarov est formé avec un faible rendement de 30 % en 24 h et un mauvais excès énantiomérique de 25 %. Tous ces résultats montrent clairement la nécessité de la liaison N–H pour qu'il y ait une bonne réactivité et une bonne sélectivité de la réaction.

Ainsi, s'il existe une interaction de type liaison hydrogène entre le catalyseur et le nucléophile, nous nous sommes également intéressé à la nature exacte de l'interaction entre l'imine électrophile et le catalyseur. Pour cela, nous avons effectué quelques analyses RMN dans le CDCl_3 à 500 MHz à température ambiante, en comparant le spectre de l'imine **121** formée à partir du benzaldéhyde et de la *para*-méthoxyaniline, et le spectre d'un mélange de cette imine et de l'acide phosphorique **48a**. Les résultats sont rassemblés sur la figure 24 ci-dessous.

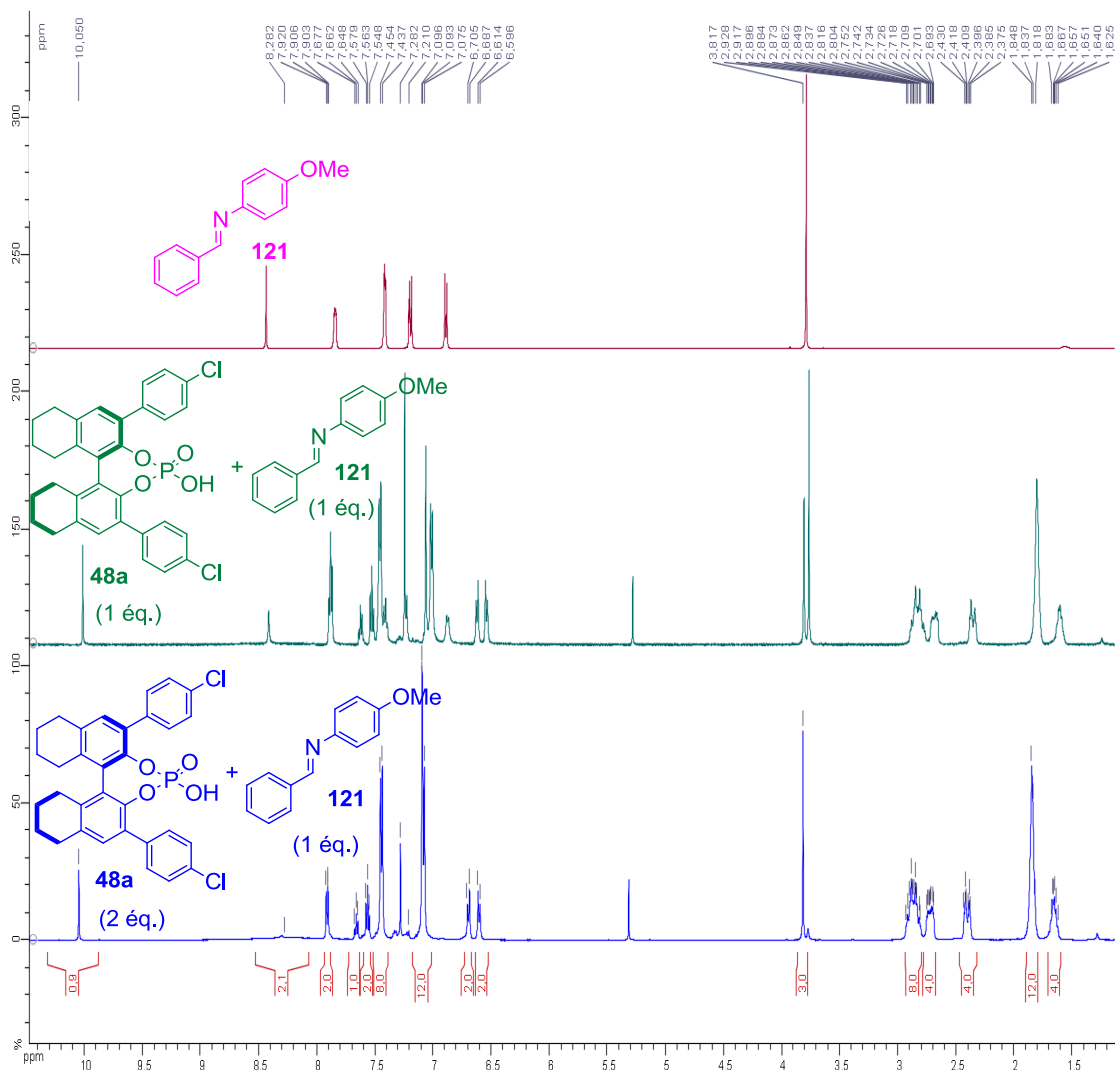


Figure 24

Lors de l'analyse du mélange équimolaire d'imine et de catalyseur, nous voyons apparaître un déplacement important ($\Delta\delta = 1,6$ ppm) du signal du proton au pied de l'imine **121**, ce qui témoigne bien de l'association des deux espèces, et valide donc l'hypothèse d'une double activation du catalyseur. De plus, cette importante différence de déplacement chimique va *a priori* dans le sens d'une espèce totalement protonée de type sel d'immonium, des études RMN ayant déjà été effectuées sur des immoniums.^{143,144} Cependant, bizarrement, on peut noter sur le spectre qu'il reste encore 0,5 équivalent d'imine non protonée en solution, et ce

(143) Sharma, G. M.; Roels, O. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3648-3651.

(144) Knorr, R.; Ferchland, K. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995*, 419-425.

n'est qu'en faisant un mélange 2:1 de catalyseur et d'imine respectivement que l'on observe la disparition totale de l'imine non protonée : l'imine est alors présente sous la forme d'une seule espèce **121•48a**, dont la structure exacte n'a pas été élucidée, et qui comprend deux molécules de catalyseur pour une molécule d'imine.

Il semble néanmoins que la nature exacte de l'interaction entre l'acide phosphorique et l'imine soit plus complexe que cela, et des études RMN récentes de Gschwind et Rueping⁹⁹ à basse température (240 K) sur des molécules d'imines **122** marquées à l'azote ¹⁵N et sur le diphenylphosphate **123** ont montré que l'activation de l'imine se faisait à la fois par le biais d'une paire d'ions **124** et par le biais de liaison hydrogène (espèce **125**, cf. figure 25), des traces d'immonium libre **126** pouvant également être présentes en très faible quantité.

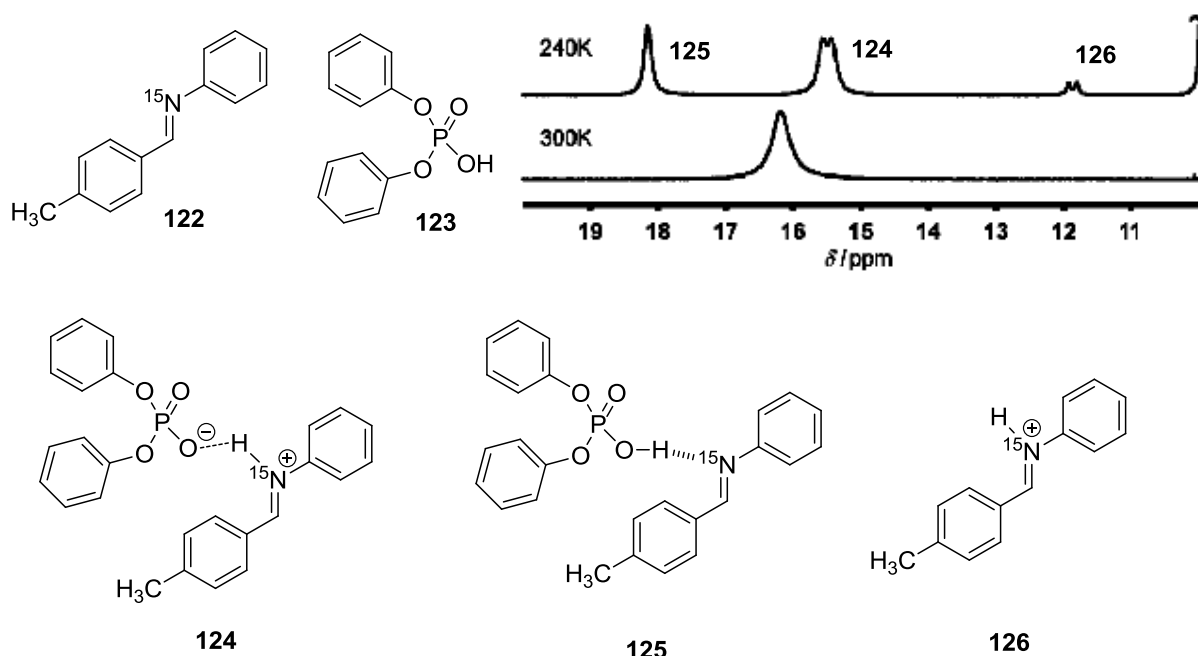


Figure 25

De plus, les auteurs ont montré que le rapport entre **124** et **125** dépendait de la basicité de l'atome d'azote de l'imine, la proportion de paire d'ions **124** augmentant avec la basicité de l'imine.

Dans notre cas, bien que ne puissions pas distinguer ces deux modes d'activation, la basicité de l'azote de l'imine **121** (due à la présence du groupe méthoxy en *para*) nous permet de penser que l'interaction entre le catalyseur et l'imine se fait plutôt par l'intermédiaire d'une paire d'ions.

Cependant, si l'espèce active est un sel d'immonium de phosphate, c'est-à-dire un composé issu d'une molécule de catalyseur pour une molécule d'imine, cela n'explique pas bien pourquoi on observe l'espèce **121•48a** en RMN, issue d'un mélange de deux molécules de catalyseur pour une seule molécule d'imine. Des travaux récents de Gong¹⁴⁵ ont montré que les acides phosphoriques pouvaient se trouver sous forme d'agrégats, aussi bien en solution qu'à l'état solide. Ces observations permettent d'expliquer, selon les auteurs, le fort effet non-linéaire¹⁴⁶ positif constaté dans certaines réactions catalysées par ces acides phosphoriques chiraux, notamment la réaction de Biginelli⁹⁶ (cf. schéma 69).

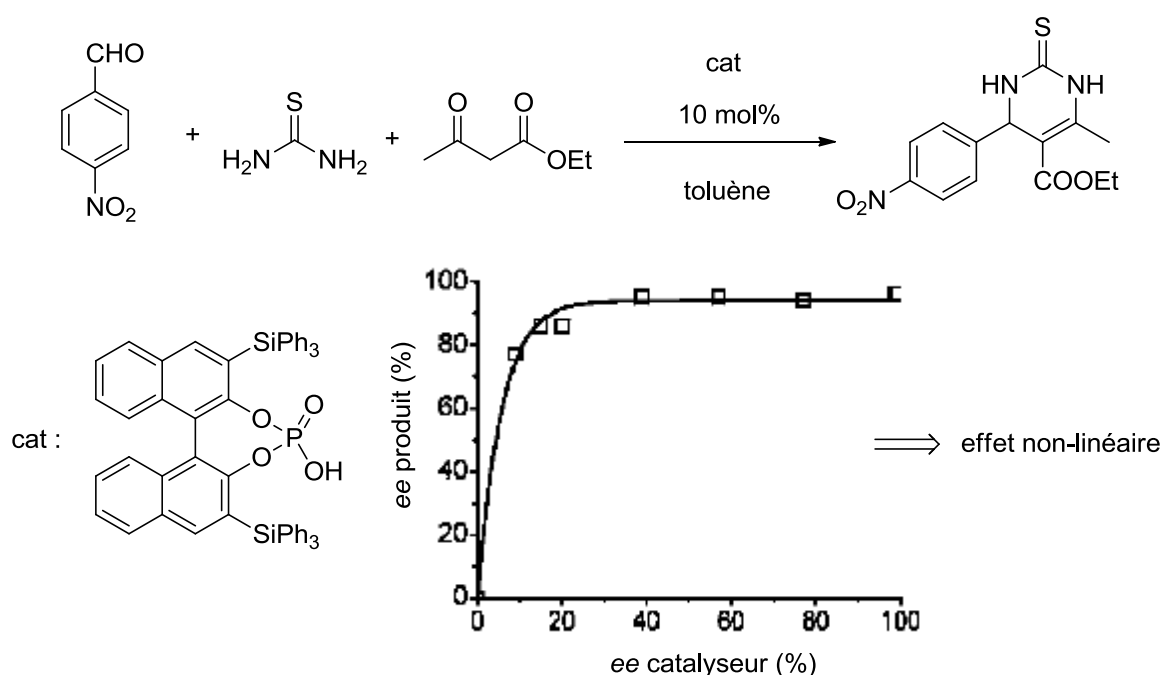


Schéma 69

Ceci nous a alors amené à nous demander si dans notre cas, l'acide phosphorique pouvait être présent sous la forme d'agrégats, ce qui pourrait éventuellement expliquer la formation de l'espèce **121•48a**. Pour cela, nous nous sommes intéressés à l'influence de la pureté optique du catalyseur sur l'énantiosélectivité de la réaction (cf. schéma 70 et figure 26).

(145) Li, N.; Chen, X.-H.; Zhou, S.-M.; Luo, S.-W.; Song, J.; Ren, L.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6378-6381.

(146) Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494.

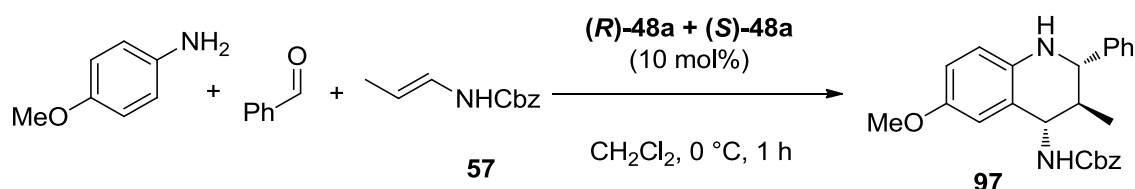


Schéma 70

entrée	Proportion (<i>R</i>)-48a / (<i>S</i>)-48a	<i>ee</i> catalyseur (%)	<i>ee</i> produit (%)
1	100/0	100	96
2	95/5	90	79
3	90/10	80	74
4	80/20	60	55
5	70/30	40	42

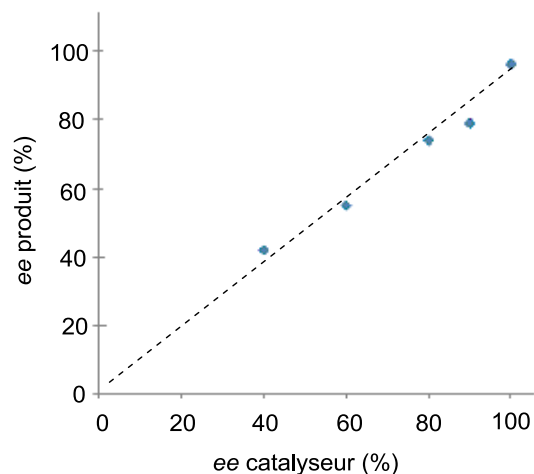


Figure 26

En mélangeant des quantités définies des deux énantiomères (*R*) et (*S*) du catalyseur **48a**, nous pouvons moduler la valeur de l'excès énantiomérique du catalyseur. Ainsi, on constate l'absence d'effet non-linéaire dans notre cas, l'excès énantiomérique de la tétrahydroquinoléine **97** obtenue étant quasiment proportionnel à l'excès énantiomérique du catalyseur.

Ces résultats prouvent qu'une seule molécule de catalyseur est impliquée dans l'activation de l'imine, et l'espèce **121•48a**, si elle est potentiellement formée lors de la réaction, n'est donc *a priori* pas l'espèce active.

V. Conclusion.

Nous sommes donc parvenus à mettre au point la première version énantiosélective et multicomposants de la réaction de Povarov grâce à l'utilisation d'ène-carbamates comme diénophiles, permettant ainsi d'accéder à des 2-alkyl(aryl)-4-amino-1,2,3,4-

tétrahydroquinoléines avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités.¹⁴⁷ Cette réaction est efficace pour tout type d'anilines et d'aldéhydes différemment substitués, et elle est compatible pour la première fois avec des aldéhydes aliphatiques. De nombreux ène-carbamates substitués en position β sont tolérés, donnant ainsi accès à des tétrahydroquinoléines hautement substituées en position 2, 3, et 4.¹⁴⁸

La puissance de cette réaction a été illustrée par la synthèse du Torcetrapib® la plus efficace à ce jour, avec un rendement global de 41 % en quatre étapes.

En ce qui concerne le mécanisme d'action du catalyseur acide phosphorique, tous les résultats expérimentaux obtenus montrent que l'on a affaire à une catalyse bifonctionnelle, dans laquelle le catalyseur active d'un côté l'imine, par formation d'une paire d'ions, et de l'autre côté l'ène-carbamate, par liaison hydrogène.

Consécutivement à nos travaux, plusieurs versions asymétriques de la réaction de Povarov ont vu le jour. Ainsi, en gardant le même type de catalyseur acide phosphorique, mais en changeant le diénophile, Bernardi et Ricci ont mis au point une réaction de Povarov entre des *N*-aryl imines et le 2- ou 3-vinylindole (cf. schéma 71).¹⁴⁹

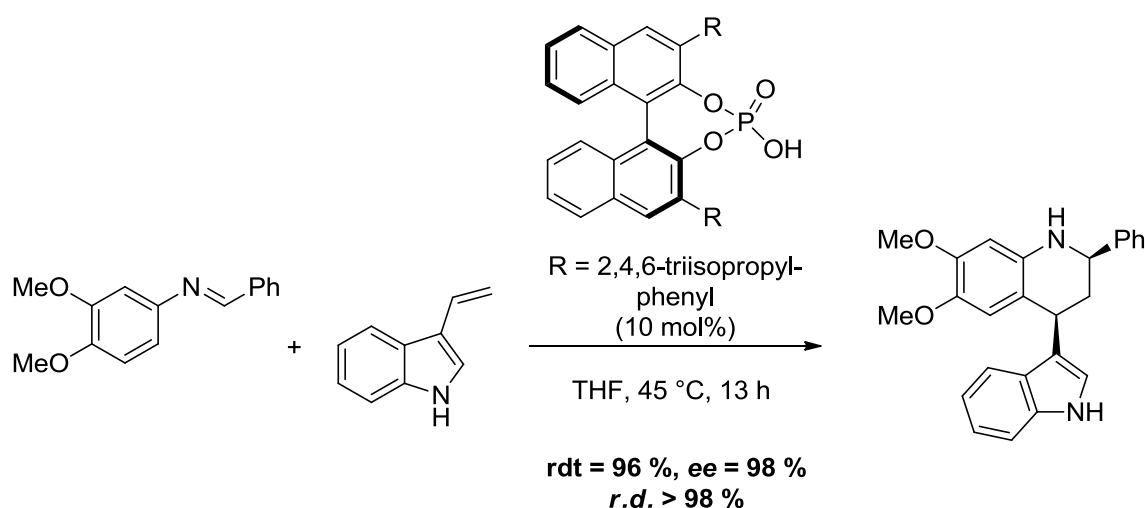


Schéma 71

(147) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598-4599.

(148) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804-14813.

(149) Bergonzini, G.; Gramigna, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 327-329.

Une autre version énantiosélective a été développée en gardant comme diénophiles des dérivés d'énamines, mais en changeant cette fois-ci le système catalytique : Jacobsen a ainsi utilisé des catalyseurs chiraux **127** dérivés d'urées et de thiourées en présence d'un co-catalyseur acide de Brønsted achiral, pour synthétiser de manière très efficace des tétrahydroquinoléines énantiomériquement enrichies (cf. schéma 72).¹⁵⁰

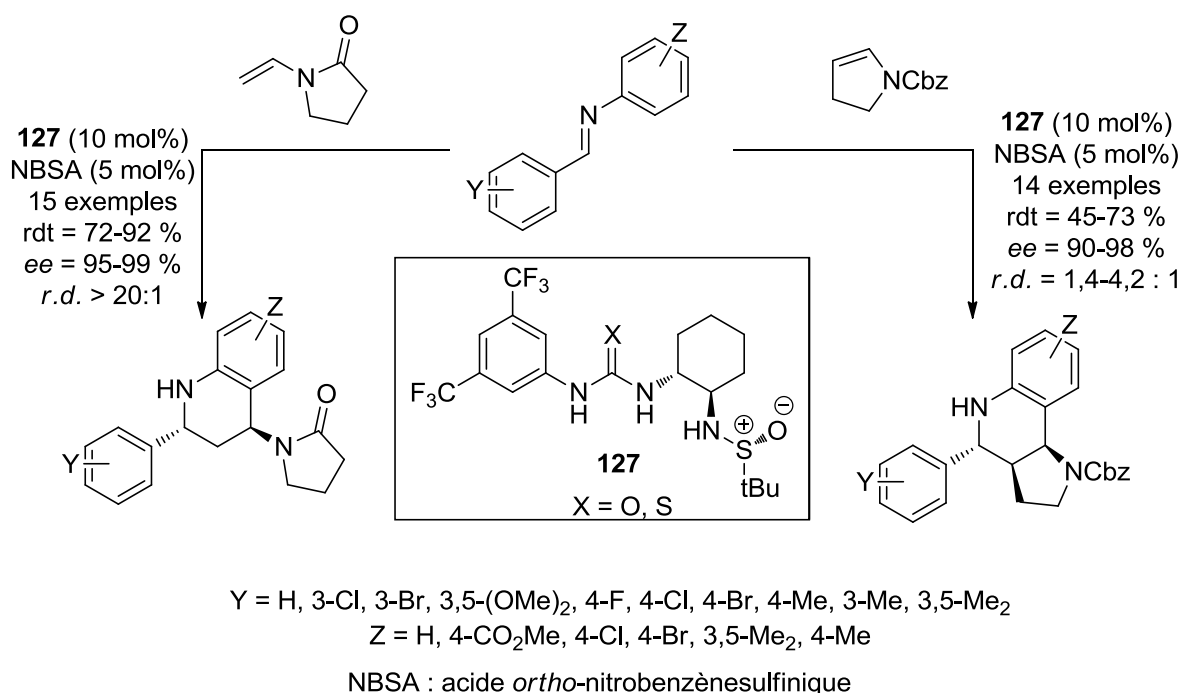


Schéma 72

Enfin, des travaux récents de Feng¹⁵¹ ont permis d'effectuer une réaction multicomposants énantiosélective de Povarov catalysée par un complexe métallique composé de scandium et de ligand **128**, avec le cyclopentadiène comme diénophile (cf. schéma 73).

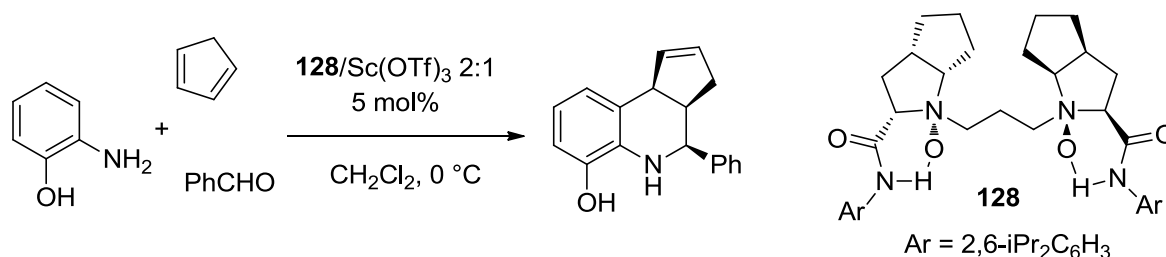


Schéma 73

(150) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986-990.

(151) Xie, M.; Chen, X.; Zhu, Y.; Gao, B.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3799-3802.

Chapitre II

Concernant le mécanisme de la réaction, les opinions diffèrent encore une fois : d'un côté Bernardi et Ricci mettent en évidence un mécanisme en deux étapes grâce au piégeage de l'intermédiaire réactionnel, de l'autre côté Jacobsen pense plutôt à un mécanisme de type cycloaddition [4+2] concertée hautement asynchrone, notamment grâce à des études d'effets isotopiques cinétiques et des calculs *ab initio* de type DFT.

Dans notre cas, aucune indication ne permet pour l'instant de conclure pour un mécanisme de type concerté ou bien en deux étapes. Seuls les résultats du chapitre suivant vont permettre de déterminer avec certitude le mécanisme de la réaction de Povarov dans le cas de l'utilisation d'ène-carbamates comme diénophiles.

**CHAPITRE III. INTERRUPTION DE LA
REACTION DE POVAROV : ACCES A
DES 1,3-DIAMINES.**

I. Mise en évidence d'un mécanisme en deux étapes.

1. Cas des dérivés d'énols.

Nous avons vu précédemment (cf. chapitre I, schéma 8) que des preuves d'un mécanisme non concerté ont été apportées pour la première fois par Kobayashi¹⁸ dans le cas d'utilisation d'éthers vinyliques comme diénophiles, en isolant différents sous-produits.

Une étude plus approfondie a permis au groupe de Lavilla de développer une MCR à quatre composants (4-MCR), en ajoutant en plus de l'aldéhyde, de l'aniline, et de l'éther d'énol diénophile, un quatrième composé de type alcool (cf. schéma 74).²⁰

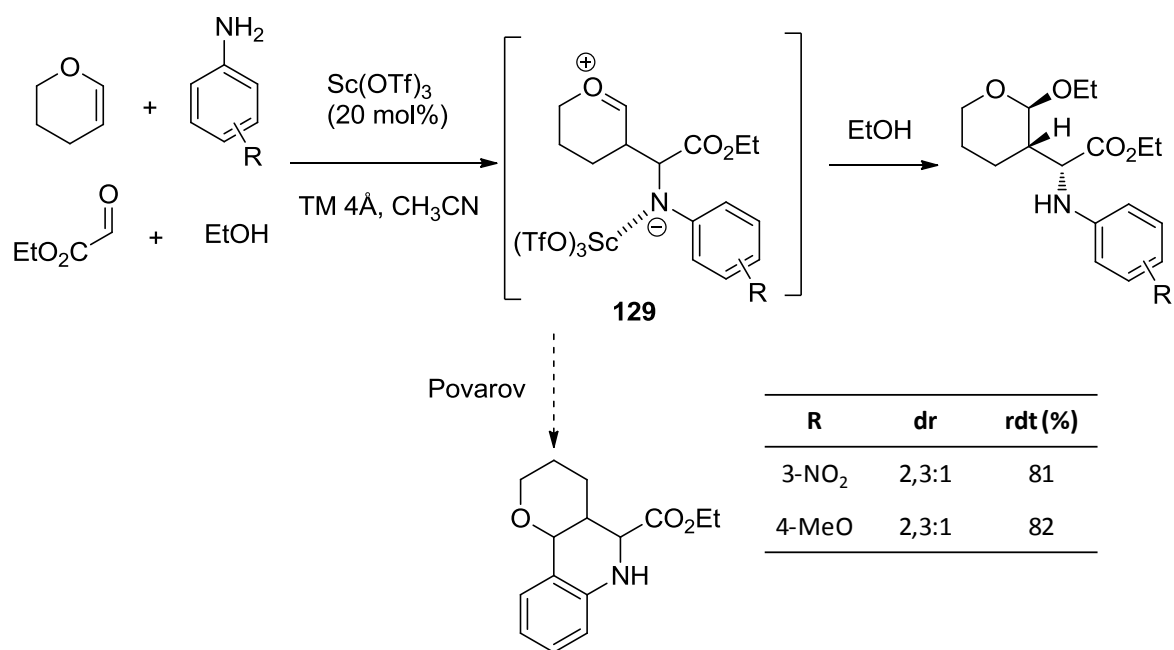


Schéma 74

Cet alcool va mettre en évidence la formation de l'intermédiaire **129**, qui va préférer être piégé par l'éthanol nucléophile de manière intermoléculaire, au lieu de subir une réaction intramoléculaire de type Friedel-Crafts avec le noyau aromatique de l'aniline, qui conduirait alors au produit de Povarov. La réaction de Povarov qui aurait potentiellement lieu en l'absence d'éthanol se ferait donc clairement dans ce cas en deux étapes, tout d'abord une réaction de type Mannich, suivie d'une réaction de Friedel-Crafts.

De nombreux nucléophiles (alcools ou thiols) sont tolérés pour cette 4-MCR, et plusieurs aldéhydes ont pu être employés avec succès (cf. schéma 75 et tableau 14).

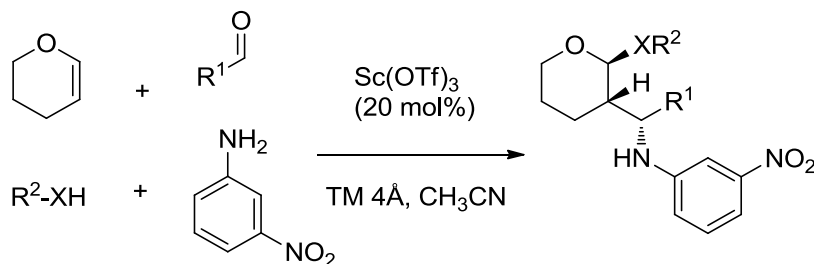


Schéma 75

R ¹	R ²	X	<i>dr</i>	rdt (%)
4-Cl-C ₆ H ₄	Et	O	2,5:1	42
β-Naph	Et	O	2,0:1	88
CO ₂ Et	Et	O	2,3:1	81
CO ₂ Et	Bu	O	2,5:1	83
CO ₂ Et	H	O	2,5:1	35
CO ₂ Et	géranyl	O	2,5:1	83
CO ₂ Et	Et	S	2,5:1	62

Tableau 14

Le piégeage de l'intermédiaire réactionnel peut également se faire de manière intramoléculaire en utilisant un dihydropyrane substitué par un groupe hydroxyméthyle (cf. schéma 76) :

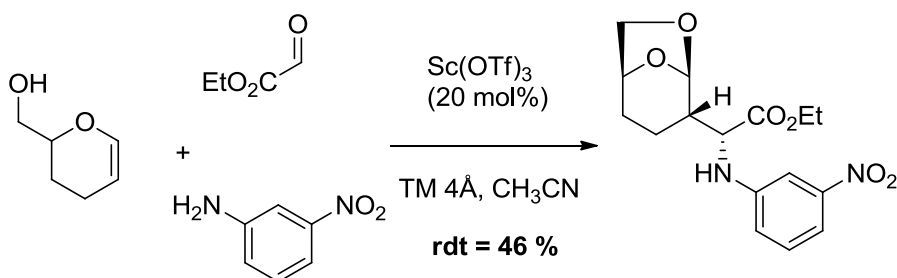


Schéma 76

D'autres types de diénophiles oxygénés ont été utilisés pour la réaction de Povarov, notamment des esters d'énols,²¹ et des études ont été faites concernant le mécanisme de la réaction dans ce cas précis. En effet Lavilla a rapporté la formation de quinoléines selon une MCR faisant intervenir l'acétate de vinyle (cf. schéma 77).

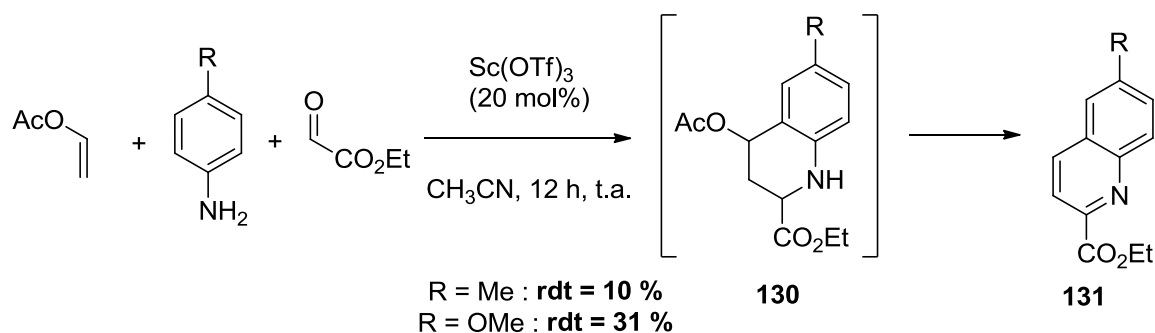


Schéma 77

La quinoléine **131** est obtenue avec de faibles rendements, provenant de l'intermédiaire tétrahydroquinoléine acétylé **130** de type Povarov, par élimination d'une molécule d'acide acétique puis oxydation/aromatisation. Cependant, si dans cet exemple aucune indication n'existe concernant le mécanisme de formation de **130**, les choses sont devenues plus claires en utilisant des esters d'énol **132** substitués par un groupe méthyle en α (cf. schéma 78).

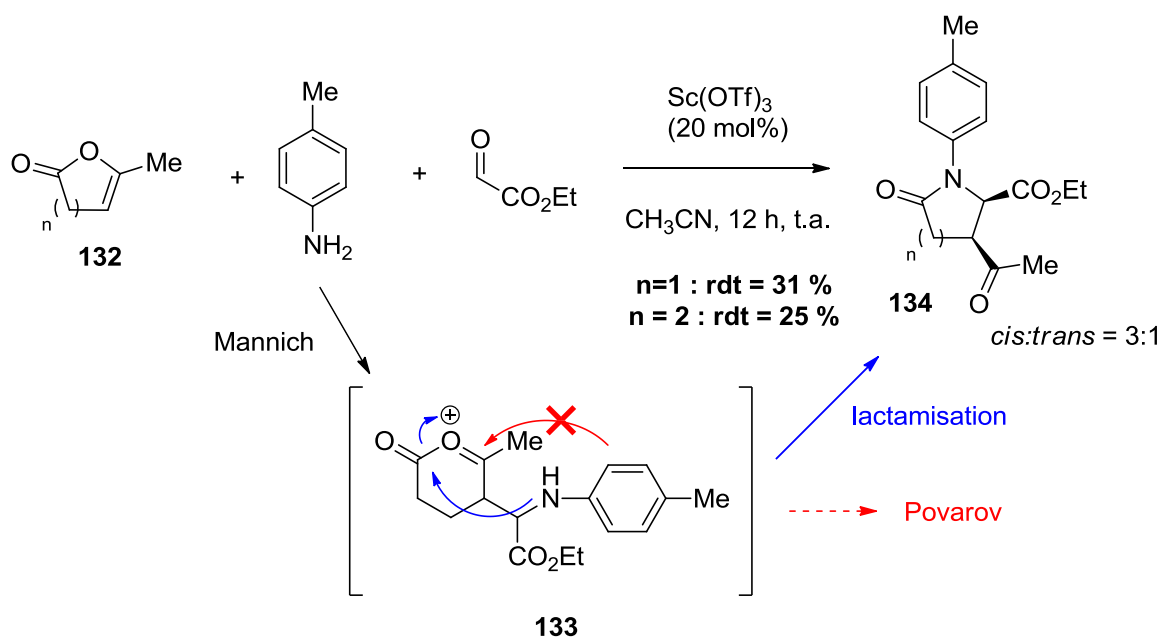


Schéma 78

On voit dans ce cas que le produit de Povarov est observé seulement sous forme de traces, le produit majoritaire de la réaction étant le lactame **134** obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréomères. Sa formation ne peut s'expliquer que par le passage par l'intermédiaire **133** issu de la réaction de Mannich entre l'aniline, le glyoxylate d'éthyle, et l'ester d'énol **132** : cet intermédiaire va alors préférer effectuer une réaction de lactamisation intramoléculaire, supposée plus rapide que la réaction de Friedel-Crafts conduisant au produit

de Povarov. Cela n'est pas surprenant puisque oxonium **133** est dérivé d'une cétone, et l'encombrement stérique est donc beaucoup plus important et défavorise nettement la réaction de Friedel-Crafts. Là encore, avec ce type de diénophile, la réaction de Povarov se fait donc selon un mécanisme en deux étapes.

2. Cas des dérivés d'énamines.

Comme nous l'avons vu précédemment, les diénophiles azotés n'ont été que très rarement utilisés pour la réaction de Povarov. Hormis les travaux de Powell et Batey déjà présentés au chapitre I, Lavilla a également mis au point une réaction multicomposants de Povarov avec des dérivés d'énamines de type 1,4-dihydropyridines (cf. schéma 79 et tableau 15).¹⁹

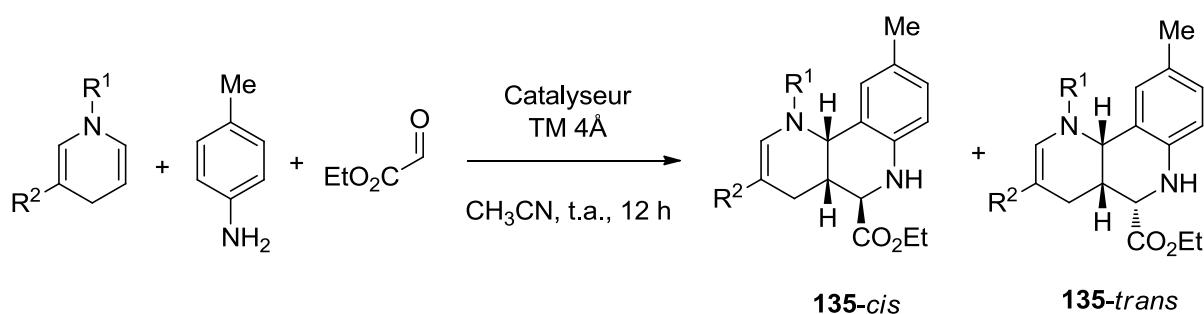


Schéma 79

R ¹	R ²	catalyseur	dr	rdt
Me	CN	InCl ₃	2:1	65
Me	CO ₂ Me	InCl ₃	1:2	63
Me	CO ₂ Me	Sc(OTf) ₃	1:2	86
Bn	CONH ₂	Sc(OTf) ₃	1,5:1	67

Tableau 15

Les benzonaphthyridines **135** sont obtenues avec de bons rendements, et pour déterminer le mécanisme de leur formation, les auteurs ont synthétisé la dihydropyridine **136** comportant un groupe indole (cf. schéma 80).

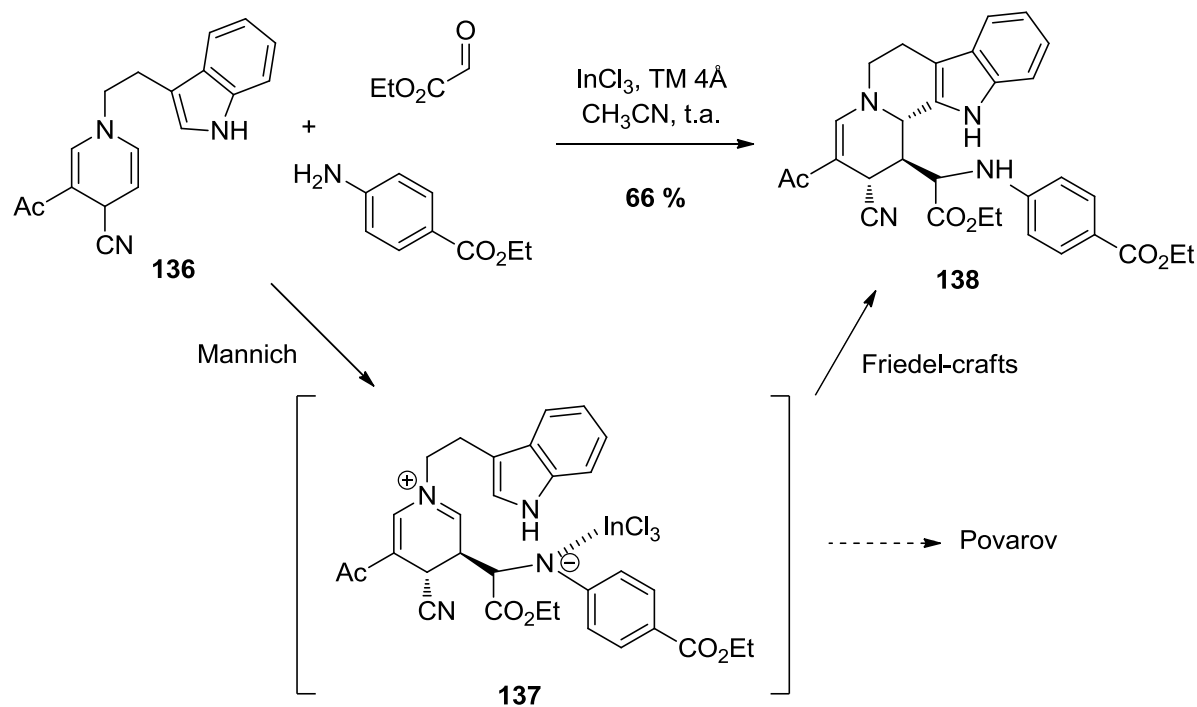


Schéma 80

La réaction de **136** avec le glyoxylate d'éthyle et le *para*-aminobenzoate d'éthyle conduit alors à l'indoloquinolizidine **138** avec un rendement de 66 %. La formation de ce produit s'explique par le passage par l'intermédiaire **137** issu d'une réaction de type Mannich entre les trois réactifs de départ. L'immonium **137** peut alors subir une réaction d'aza-Friedel-Crafts sur deux noyaux aromatiques différents, mais va préférer le noyau indolique, plus riche en électrons que le second noyau aromatique de l'aniline désactivé par le groupe –COOEt.

Ainsi, pour ce type de diénophiles, la réaction de Povarov se fait donc encore une fois selon un mécanisme non concerté.

3. Résultats préliminaires.

Au commencement de nos travaux, aucune preuve n'avait été apportée concernant le mécanisme de la réaction de Povarov dans le cas de l'utilisation des ène-carbamates comme diénophile. Nous avons donc cherché à élucider le mécanisme de la réaction, en essayant de piéger l'intermédiaire immonium qui pouvait potentiellement se former.

Pour cela, nous avons engagé dans nos conditions réactionnelles l'ène-carbamate **70** possédant une fonction hydroxy en bout de chaîne (cf. schéma 81).

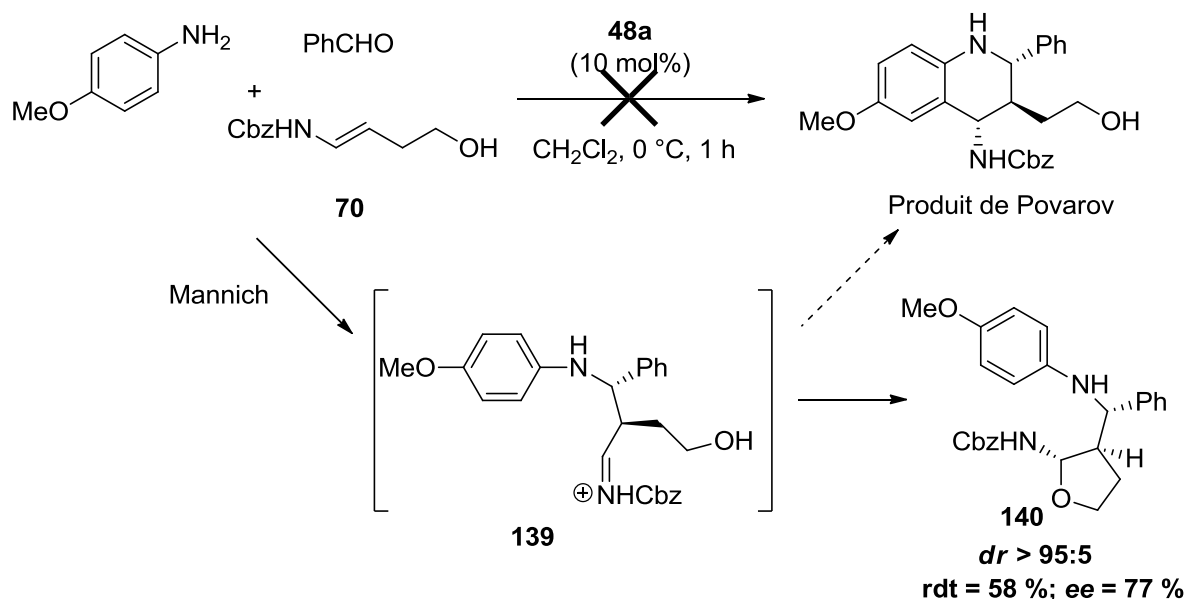
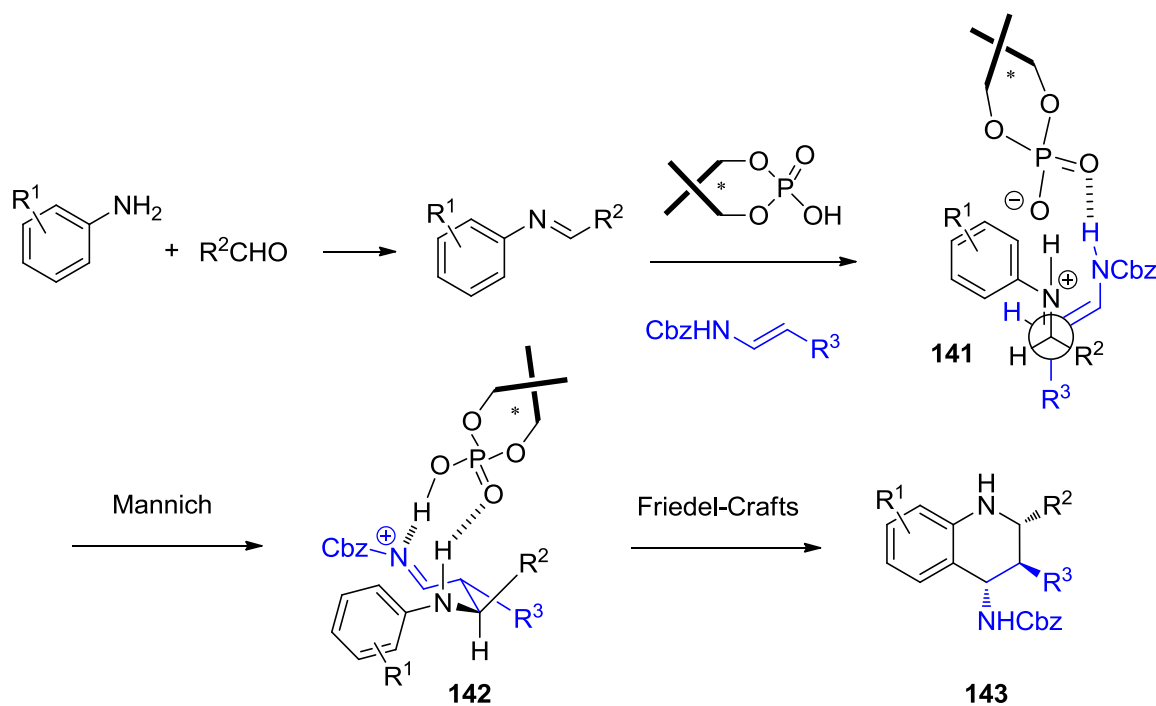


Schéma 81

Les résultats obtenus vont clairement dans le sens d'un mécanisme non concerté : en effet, aucune trace de tétrahydroquinoléine de Povarov n'est observée, et on obtient l'aminocycle cyclique **140** avec un rendement de 58 % et un excès énantiomérique de 77 %, qui est issu de l'attaque intramoléculaire du groupe hydroxy sur la fonction immonium de l'intermédiaire **139**. Nous constatons que, si la diastéréosélectivité reste excellente, l'énantiosélectivité de son côté a chuté par rapport aux résultats du tableau 11 ($ee = 77 \%$ contre 87-96 % dans le cas d'autres ène-carbamates β -substitués) : ceci pourrait s'expliquer par une interaction parasite entre le groupe hydroxy de l'ène-carbamate et le catalyseur par liaison H, qui entrerait en compétition avec l'activation bifonctionnelle décrite précédemment.

Nous avons ainsi pu déterminer le mécanisme de la réaction de Povarov (cf. schéma 82). Après formation *in situ* de l'imine à partir de l'aldéhyde et de l'aniline correspondants, le catalyseur acide phosphorique va activer l'électrophile par formation majoritaire d'une paire d'ions **141**, et le nucléophile par liaison hydrogène, et ce sel d'immonium **141** va subir une addition nucléophile de l'ène-carbamate de type Mannich, formant intermédiairement un ion immonium **142**. Puis, dans une seconde étape, cet intermédiaire **142** va subir une réaction d'aza-Friedel-Crafts intramoléculaire, pour former la tétrahydroquinoléine **143** souhaitée.



Outre ces considérations mécanistiques, nous nous sommes ensuite intéressés aux produits que l'on pouvait obtenir par cette voie. En effet, nous pourrions tenter de piéger l'immonium intermédiaire **142** par une molécule d'alcool, comme dans la 4-MCR décrite ci-dessus par Lavilla, ce qui permettrait d'accéder à des dérivés de type 1,3-diamines. De plus, cette MCR serait pour la première fois effectuée de manière asymétrique, conduisant potentiellement à des produits énantiomériquement enrichis.

II. Synthèse de 1,3-diamines.

1. Rappels bibliographiques.

a. Intérêt synthétique.

Les 1,3-diamines énantiomériquement enrichies représentent une classe importante de composés pour la chimie de synthèse : le squelette 1,3-diamine est en effet présent dans de nombreux produits naturels ou biologiquement actifs (cf. figure 27).^{152,153,154}

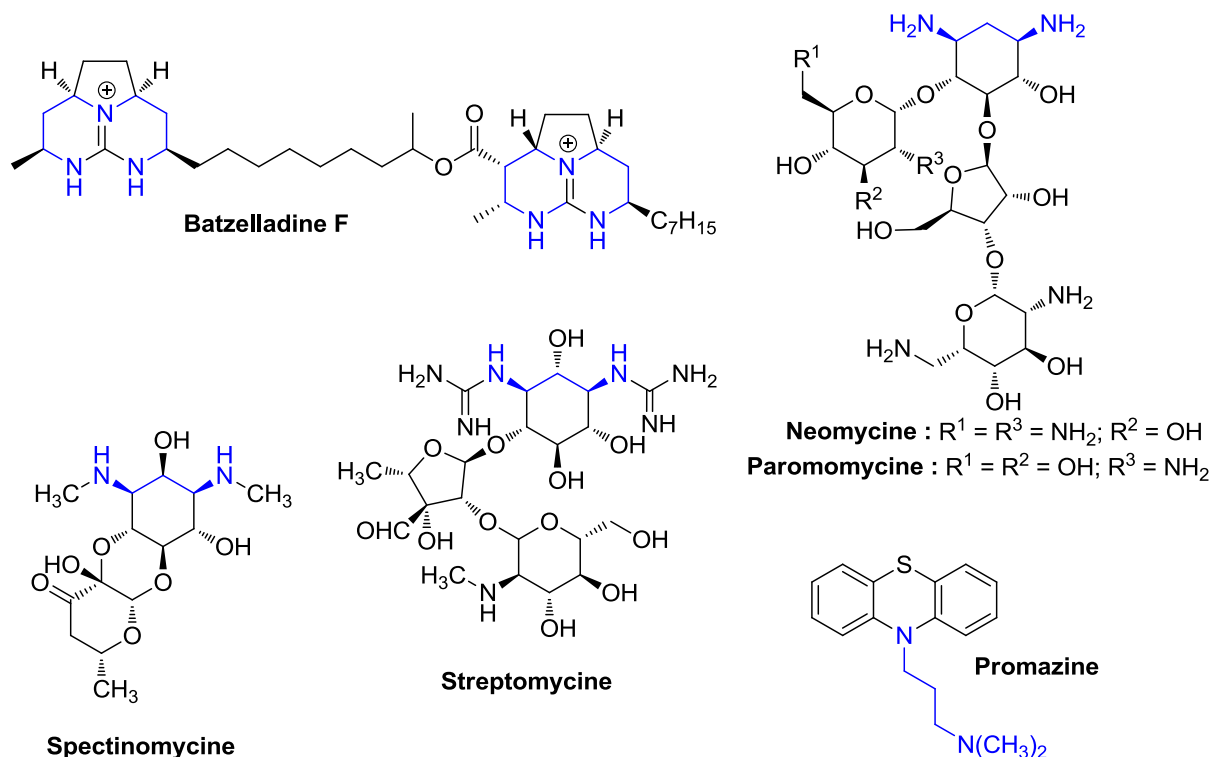


Figure 27

De plus, leur intérêt majeur est leur utilisation en tant que ligand dans de nombreuses réactions chimiques asymétriques (cf. schéma 83).¹⁵⁵

(152) Cohen, F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10782-10783.

(153) Busscher, G. F.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775-792.

(154) Altman, M. D.; Ali, A.; Kumar Reddy, G. S. K.; Nalam, M. N. L.; Anjum, S. G.; Cao, H.; Chellappan, S.; Kairys, V.; Fernandes, M. X.; Gilson, M. K.; Schiffer, C. A.; Rana, T. M.; Tidor, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6099-6113.

(155) Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2007**, *108*, 140-205.

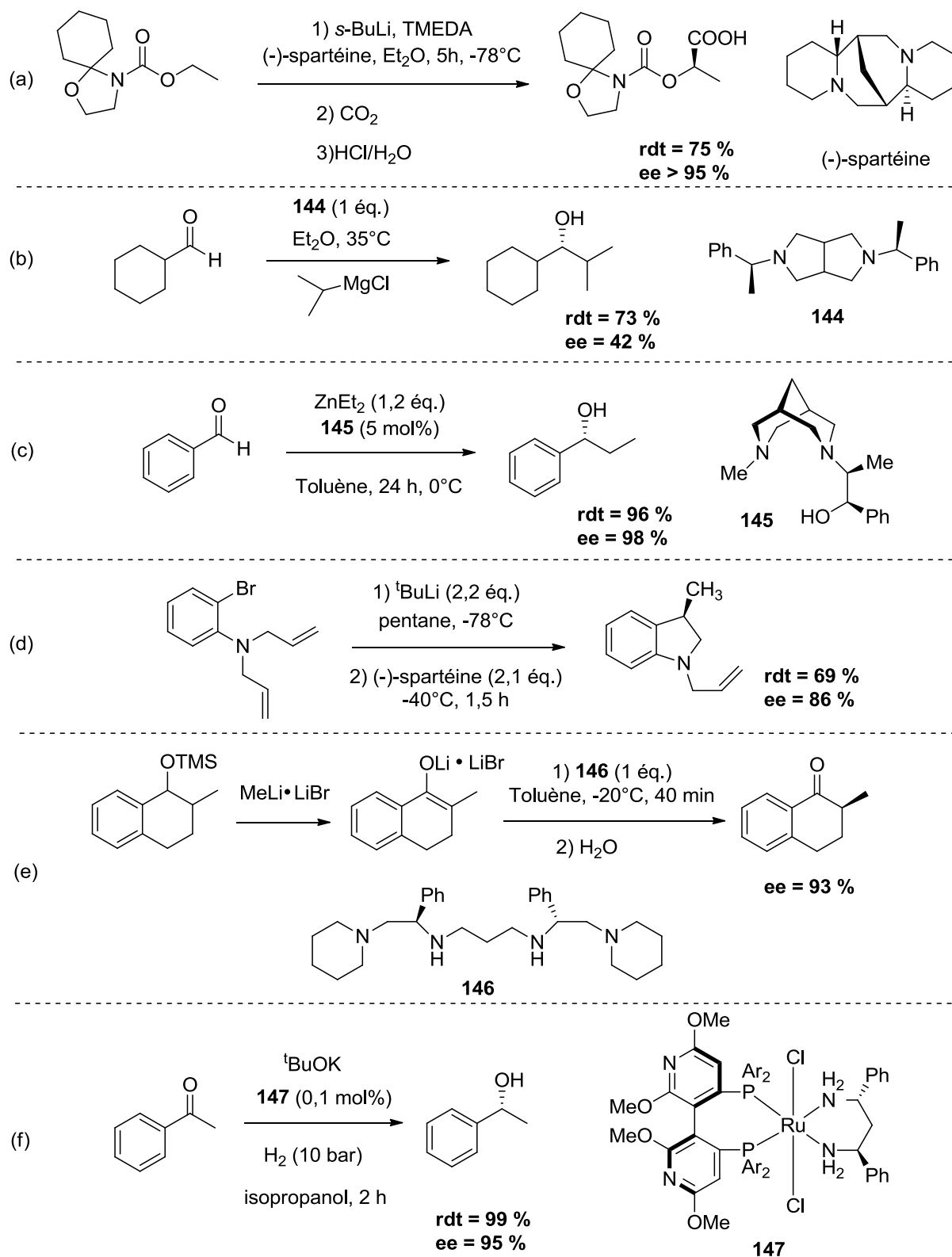


Schéma 83

Voici une liste non exhaustive d'exemples illustrant cette utilisation de ligands chiraux de type 1,3-diamines en synthèse asymétrique :

- Une réaction de déprotonation asymétrique en présence de (–)-spartéine (cf. schéma 83 (a)).¹⁵⁶
- Des réactions d'addition nucléophile de composés organométalliques sur des aldéhydes aliphatiques¹⁵⁷ (cf. schéma 83 (b)) ou aromatiques¹⁵⁸ (cf. schéma 83 (c)).
- Une réaction de carbolithiation intramoléculaire en présence de (–)-spartéine mise au point par Bailey (cf. schéma 83 (d)).¹⁵⁹
- Une réaction de protonation énantiosélective, en utilisant la 1,3-diamine **146** (cf. schéma 83 (e)).¹⁶⁰
- Une réaction d'hydrogénation asymétrique en employant un catalyseur à base de ruthénium **147** complexé à une (bis)phosphine et une 1,3-diamine (cf. schéma 83 (f)).¹⁶¹

b. Synthèse.

Au vu de l'importante application de ces dérivés de type 1,3-diamines en synthèse organique, de nombreux efforts ont été faits pour mettre au point des méthodes efficaces de synthèse de ces produits.

Une des méthodes de choix consiste à passer intermédiairement par un composé de type 1,3-dinitroalcane que l'on réduit ensuite en 1,3-diamine correspondante. Le premier exemple asymétrique de cette voie d'accès aux 1,3-diamines a été rapporté par Du en 2006.¹⁶² Il a étudié la réaction d'addition de Michael énantiosélective de dérivés nitroalcane sur des nitrooléfines en présence d'un catalyseur à base de zinc et de ligand **148** de type (bis)oxazoline (cf. schéma 84 et tableau 16).

(156) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 1422-1424.

(157) Markó, I. E.; Chesney, A.; Hollinshead, D. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 569-572.

(158) Spieler, J.; Huttenloch, O.; Waldmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 391-399.

(159) Bailey, W. F.; Mealy, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6787-6788.

(160) Yamashita, Y.; Emura, Y.; Odashima, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 209-213.

(161) Hems, W. P.; Groarke, M.; Zanolli-Gerosa, A.; Grasa, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1340-1347.

(162) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J.; Zhang, S.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418-7419.

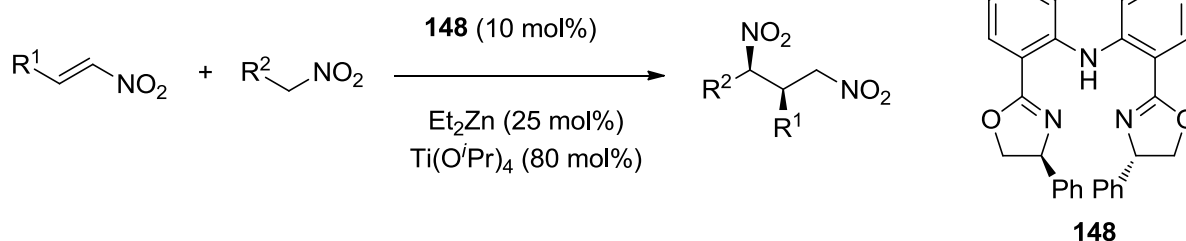


Schéma 84

R ¹	R ²	<i>dr</i> (<i>syn:anti</i>)	rdt (%)	<i>ee</i> (%)
Ph	Me	5,8:1	87	90
4-Me-C ₆ H ₄	Me	6,1:1	83	91
4-MeO-C ₆ H ₄	Me	6,5:1	83	89
2-MeO-C ₆ H ₄	Me	5,8:1	90	91
4-F-C ₆ H ₄	Me	3,9:1	80	91
2-Cl-C ₆ H ₄	Me	3,8:1	83	91
β-Naph	Me	3,8:1	83	88
2-furyl	Me	6,7:1	67	88
PhCH ₂ -CH ₂	Me	3,4:1	80	72
Ph	Et	4,1:1	88	88

Tableau 16

Les composés 1,3-dinitroalcanes sont obtenus avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités, et peuvent ensuite être réduits par hydrogénation, comme décrit sur le schéma 85 ci-dessous:

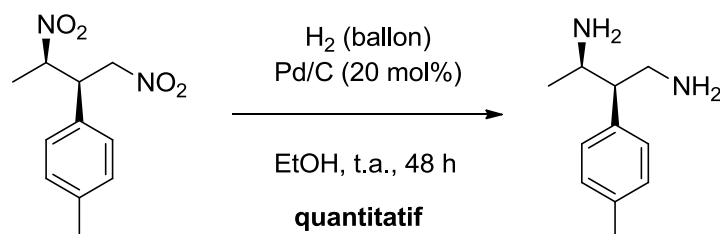


Schéma 85

Depuis, d'autres exemples de cette réaction d'addition de Michael asymétrique ont été développés, notamment en utilisant d'autres catalyseurs chiraux, comme des

organocatalyseurs dérivés de sels d'ammonium quaternaire bi-fluorés **149**,¹⁶³ de la quinidine **150**,¹⁶⁴ ou de thiourée **151**,¹⁶⁵ ainsi que des catalyseurs à base de lanthane et de ligand de type *N,N'*-dioxyde **152** (cf. figure 28).¹⁶⁶

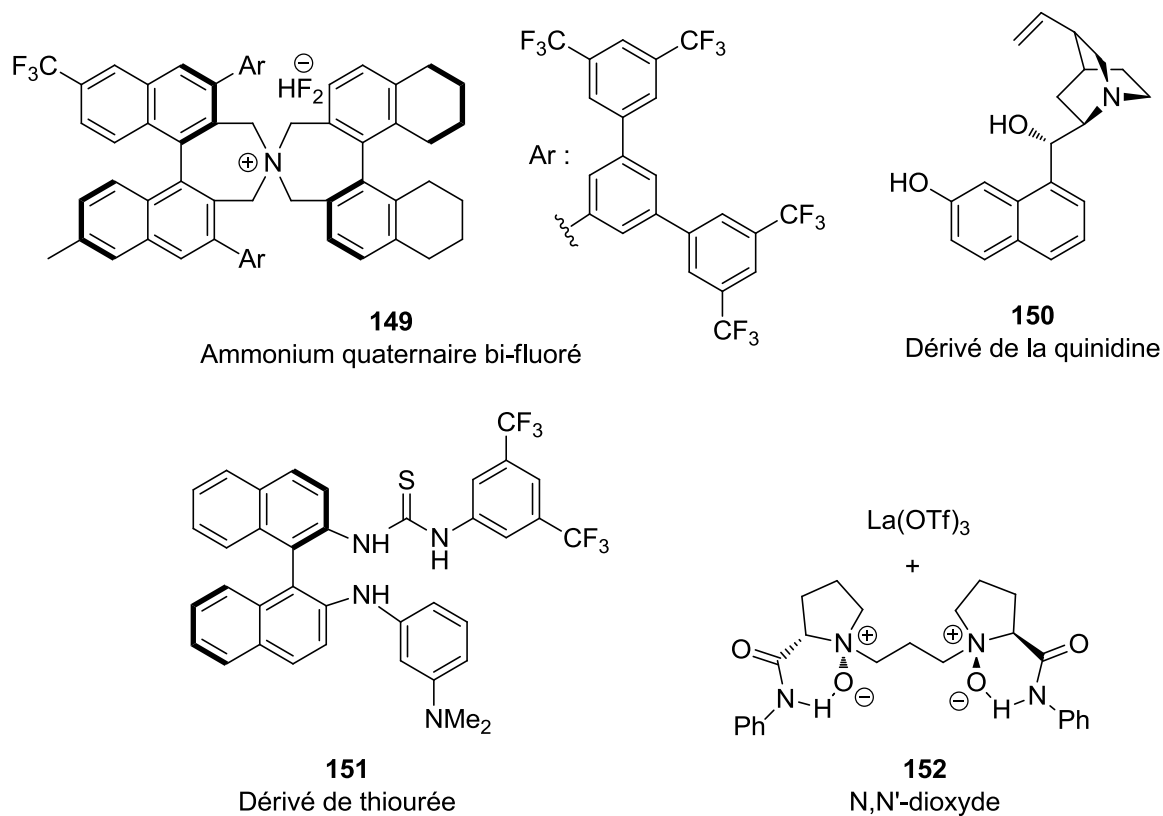


Figure 28

Le précurseur des 1,3-diamines peut également être un composé de type β -nitronitrile, qui donne accès aux diamines par double réduction du groupe nitro et de la fonction nitrile. La synthèse directe de ces composés a été effectuée par Anderson,¹⁶⁷ par hydrocyanation de nitroalcènes (cf. schéma 86).

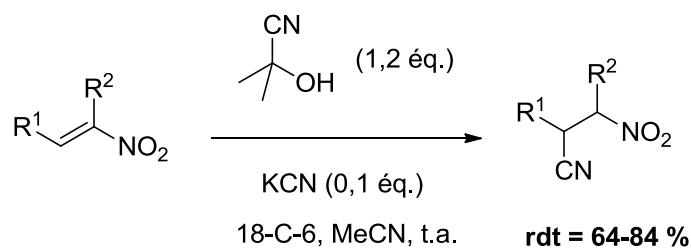
(163) Ooi, T.; Takada, S.; Doda, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7606-7608.

(164) Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2047-2050.

(165) Rabalakos, C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524-13525.

(166) Yang, X.; Zhou, X.; Lin, L.; Chang, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7079-7081.

(167) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Mills, M.; Ratcliffe, P. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4141-4143.



$\text{R}^1 = \text{iPr, Bu, pentyl, hexyl, CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$

$\text{R}^2 = \text{H, Et}$

Schéma 86

Les produits sont obtenus avec des rendements corrects, et peuvent subir deux réductions consécutives comme indiqué sur le schéma 87 ci-dessous :

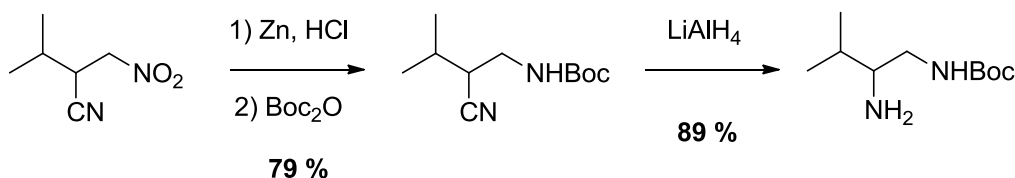


Schéma 87

Une voie de synthèse originale conduisant également à des 1,3-diamines consiste à effectuer une réaction d'amination C-H à partir de substrats **153** portant un groupe sulfamide en utilisant un catalyseur dimère de rhodium (cf. schéma 88).¹⁶⁸

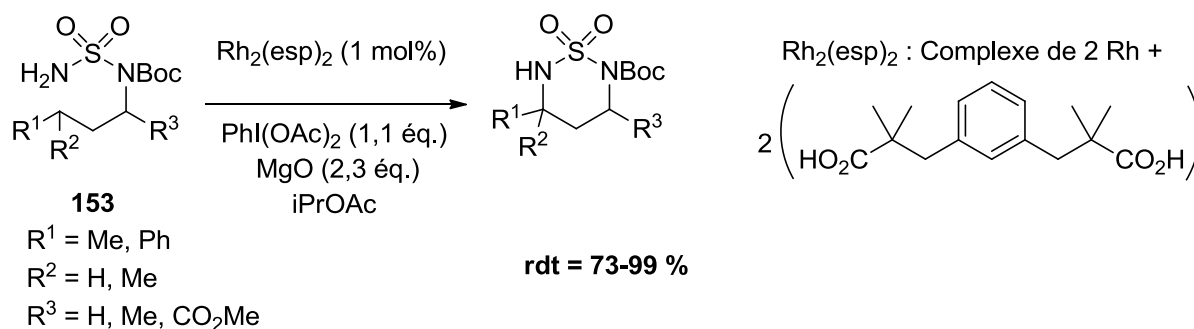
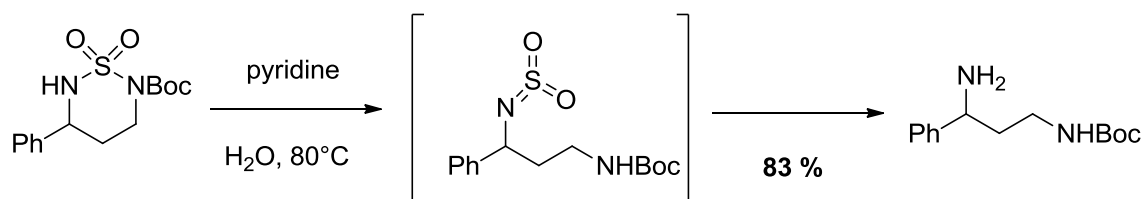


Schéma 88

Après cette cyclisation oxydante, les 1,3-diamines peuvent être obtenues par clivage du groupe sulfamide, en mettant le produit en présence de pyridine en milieu aqueux (cf. schéma 89).

(168) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777-2779.



On peut également citer une méthode de choix d'accès aux 1,3-diamines, qui consiste en une réaction de type Mannich entre des dérivés d'énamines et des imines. Un exemple mis au point par Wang et Chen est l'addition de *N-tert*-butylsulfonyl imines chirales sur des imines tosylées dérivées d'aldéhydes aromatiques (cf. schéma 90).¹⁶⁹

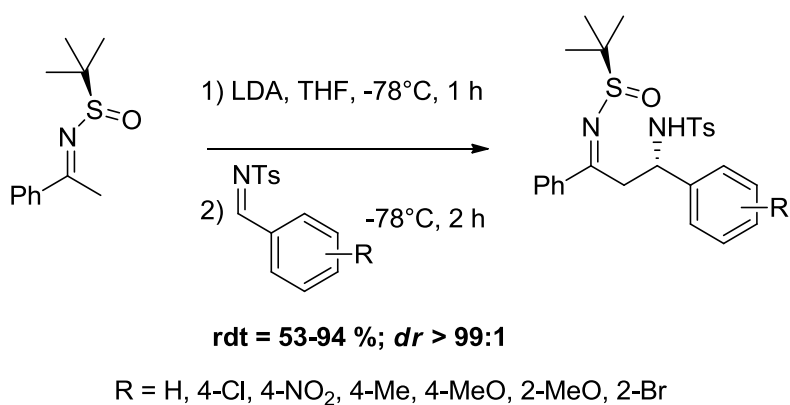


Schéma 90

On obtient alors une β-aminoimine qui peut donner accès à des 1,3-diamines *syn* ou *anti* suivant les conditions de réduction utilisées (cf. schéma 91).

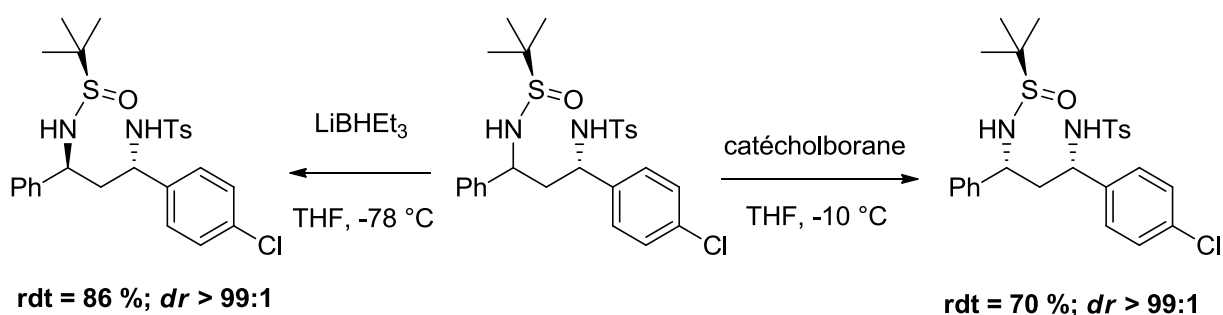


Schéma 91

(169) Zhao, C.-H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 2977-2986.

Cette réaction de Mannich a également été effectuée de manière catalytique par Kobayashi (cf. schéma 92 (a)),¹⁷⁰ en utilisant un catalyseur métallique à base de cuivre, puis par Terada (cf. schéma 92 (b)), en utilisant un organocatalyseur de type acide phosphorique.⁹³

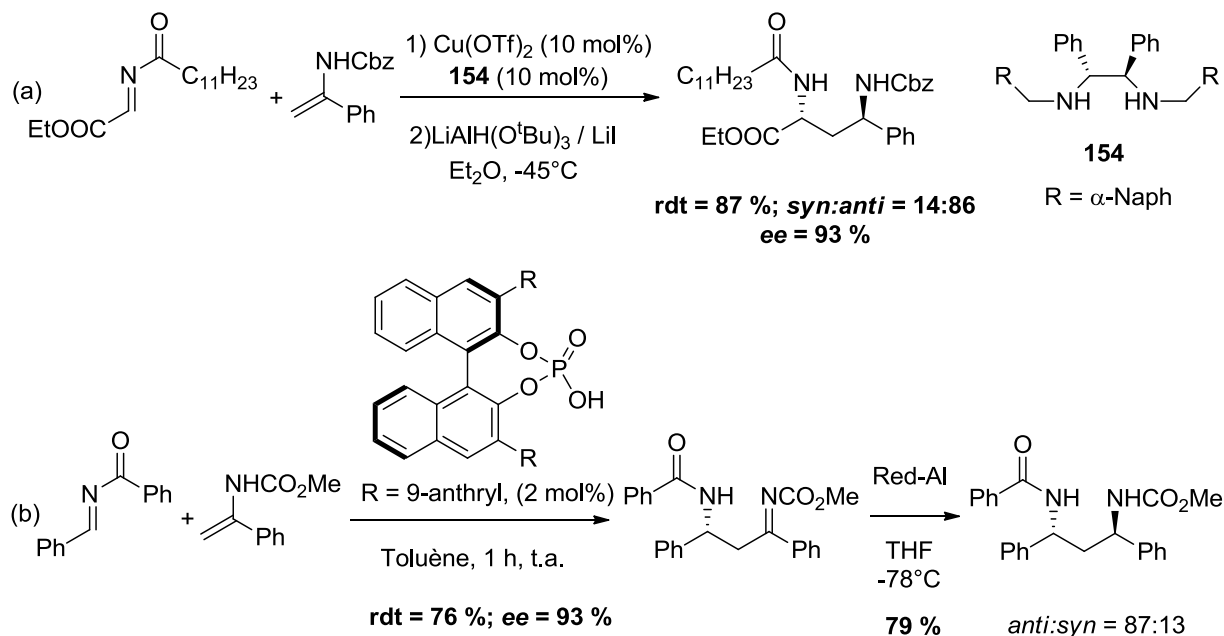


Schéma 92

Ces deux méthodes utilisent les ène-carbamates comme nucléophiles, et des *N*-acyl imines comme électrophiles. Terada a également très récemment employé des amino-éthers **155** comme électrophiles, conduisant alors à des précurseurs **156** pouvant être réduits par le K-selectride ou bien être engagés *in situ* dans une réaction de Friedel-Crafts (cf. schéma 93 et tableau 17).¹⁷¹

(170) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679-1681.

(171) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553-2556.

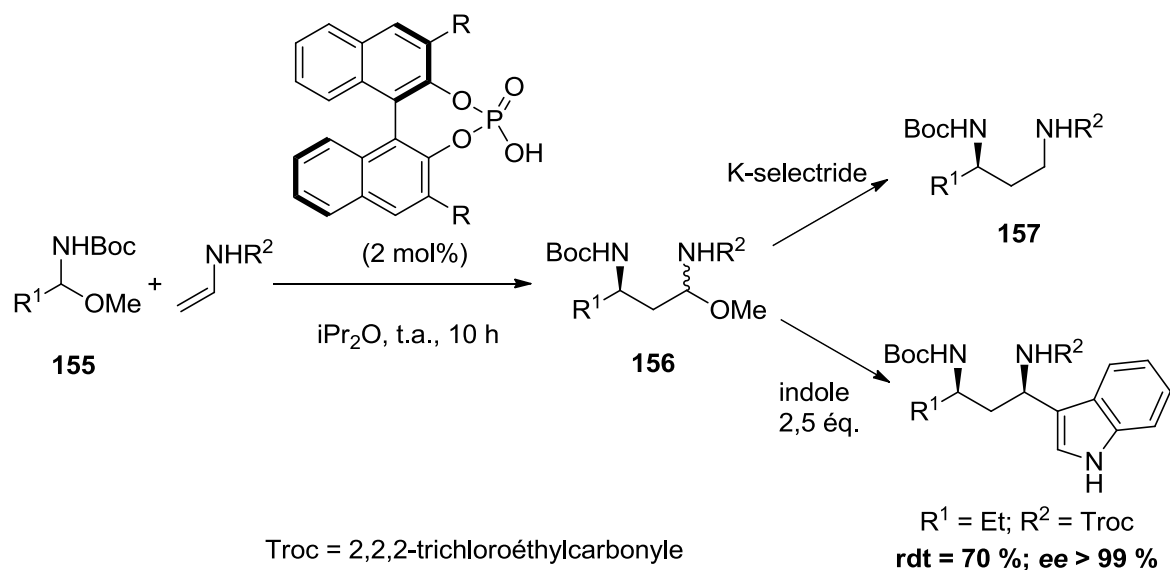


Schéma 93

R^1	R^2	R	<i>dr</i> 156	rdt 156 (%)	<i>ee</i> 157 (%)
Ph	Cbz	3,5-Ph ₂ -C ₆ H ₃	50:50	74	94
2-Me-C ₆ H ₄	Cbz	3,5-Ph ₂ -C ₆ H ₃	33:67	74	91
4-Me-C ₆ H ₄	Cbz	3,5-Ph ₂ -C ₆ H ₃	59:41	90	90
4-MeO-C ₆ H ₄	Cbz	3,5-Ph ₂ -C ₆ H ₃	53:47	99	88
4-Br-C ₆ H ₄	Cbz	3,5-Ph ₂ -C ₆ H ₃	49:51	88	95
Et	Troc	2,4,6- <i>i</i> Pr ₃ -C ₆ H ₂	69:31	83	96
Me	Troc	2,4,6- <i>i</i> Pr ₃ -C ₆ H ₂	47:53	79	86
<i>i</i> Pr	Troc	2,4,6- <i>i</i> Pr ₃ -C ₆ H ₂	50:50	56	98
<i>i</i> Bu	Troc	2,4,6- <i>i</i> Pr ₃ -C ₆ H ₂	46:54	84	97

Tableau 17

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction, l'imine est générée intermédiairement après départ d'une molécule de méthanol, et elle subit alors l'addition de l'ène-carbamate pour former la β-aminoimine **158**, qui est ensuite piégée par le méthanol pour former l'α-amino-β-amino-γ-méthoxyamine **156** (cf. schéma 94).

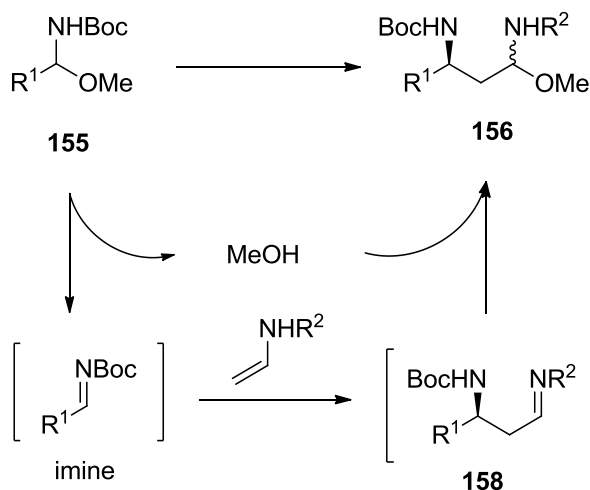


Schéma 94

Les produits sont obtenus avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques, et cette voie d'accès présente l'avantage de pouvoir utiliser des amino-éthers dérivés d'imines aliphatiques, contrairement aux autres exemples utilisant des *N*-acyl imines dérivées d'aldéhydes aromatiques seulement. De plus, on peut également utiliser des ène-carbamates substitués en position β , donnant alors accès à des 1,3-diamines substituées en position 2 (cf. schéma 95).

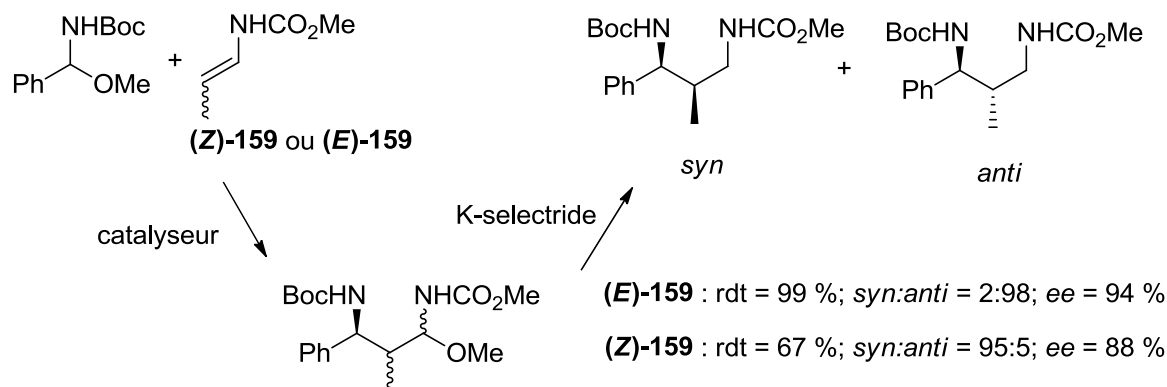


Schéma 95

Cependant, toutes ces voies d'accès aux 1,3-diamines présentées ci-dessus nécessitent généralement plusieurs étapes, et contrairement à leurs homologues de type 1,2-diamines,¹⁷² très peu de synthèses directes de 1,3-diamines ont été mises au point jusqu'à présent. De plus, aucune méthode n'a été développée en utilisant une réaction multicomposants : il semble donc

(172) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2580-2627.

intéressant d'essayer de mettre au point la 4-MCR mentionnée au § I. entre une aniline, un aldéhyde, un ène-carbamate, et un autre nucléophile.

Néanmoins, le choix du nucléophile supplémentaire ne semble pas évident au premier abord. Il faut en effet qu'il soit compatible avec la réaction et ne doit pas entraîner de réactions secondaires parasites (cf. schéma 96).

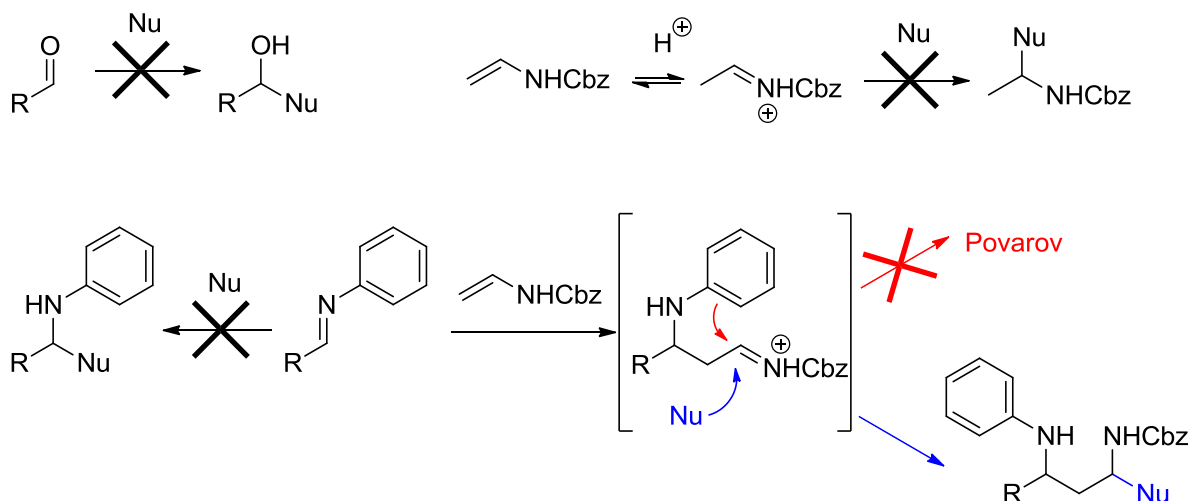


Schéma 96

Ainsi, le nucléophile ne doit pas s'additionner de manière non réversible sur d'autres électrophiles présents dans le milieu tels que l'aldéhyde de départ, l'imine formée intermédiairement, ou bien l'immonium issu de l'isomérisation de l'ène-carbamate. Il doit donc être capable de réagir sélectivement sur l'intermédiaire immonium issu de la première étape de type Mannich. De plus, cette réaction intermoléculaire doit prendre le dessus sur la réaction intramoléculaire d'aza-Friedel-Crafts conduisant au produit de Povarov.

2. Mise au point d'une MCR à quatre composants.

Dans un premier temps, nous avons donc mis en présence la *para*-méthoxyaniline, le benzaldéhyde et l'ène-carbamate **53** avec une certaine quantité d'éthanol comme nucléophile pour piéger l'intermédiaire (cf. schéma 97 et tableau 18).

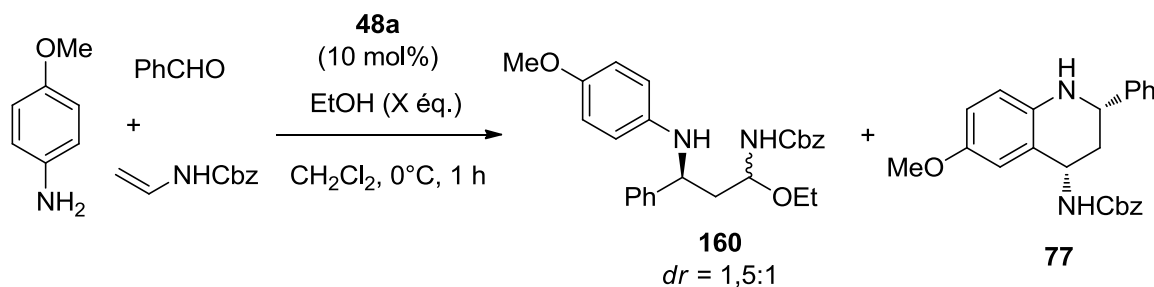


Schéma 97

entrée	X	rdt 160 (%)	rdt 77 (%)
1	17	21	50
2	85	40	40
3	250	45	35

Tableau 18

Nous constatons que l'amino-éther souhaité **160** se forme bien lors de cette réaction à quatre composants, sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères. Cependant, lors de notre premier essai avec 17 équivalents d'éthanol (c'est-à-dire 100 μ L dans notre cas, cf. entrée 1), le produit majoritaire est le produit **77** issu de la réaction de Povarov. Nous avons par la suite essayé d'augmenter la quantité d'alcool afin d'améliorer le rendement en produit **160**, néanmoins la formation du produit de Povarov n'a pas pu être empêchée, même avec 250 équivalents d'éthanol (cf. entrée 3).

Etant donné ces résultats, nous avons alors cherché à modifier la nature de l'aniline engagée dans la réaction, en utilisant des anilines moins riches en électrons que la *para*-méthoxyaniline (cf. schéma 98 et tableau 19).

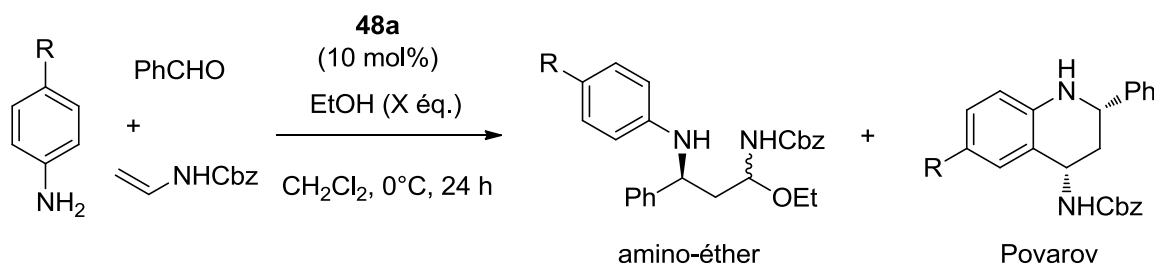


Schéma 98

entrée	R	X	amino-éther	<i>dr</i> amino-éther	rdt (%) amino-éther	rdt (%) Povarov
1	MeO	17	160	1,9:1	21	50
2	H	17	161	2:1	77	11
3	Cl	17	162	1,6:1	85	0
4 ^a	Cl ^a	17 ^a	163^a	1,2:1	76 ^a	6 ^a
5	NO ₂	17	164	1,6:1	72	0
6	NO ₂	10	164	1,6:1	63	0
7	NO ₂	5	164	1,6:1	55	0

a. EtSH a été utilisé à la place de EtOH

Tableau 19

Comme espéré, la tétrahydroquinoléine se forme moins avec une aniline neutre (cf. entrée 2), et plus du tout dans le cas d'anilines électro-appauvries par un chlore ou un groupe nitro (cf. entrées 3 et 5). En effet, dans ce dernier cas, le noyau aromatique n'est plus assez riche en électrons pour effectuer la réaction d'aza-Friedel-Crafts qui conduit au produit de Povarov : c'est donc le piégeage par l'éthanol de l'intermédiaire immonium qui se fait majoritairement pour aboutir à l'amino-éther correspondant. De plus, nous avons essayé de réduire la quantité d'alcool utilisée à 10 puis 5 équivalents (cf. entrées 6 et 7), mais cela a entraîné une diminution du rendement en amino-éther. Enfin, nous avons également testé un autre nucléophile, éthanethiol, qui donne des résultats similaires, avec néanmoins une moins bonne sélectivité pour l'amino-éther (cf. entrée 4).

Les amino-éthers **160** à **164** étant tous obtenus sous la forme d'un mélange de diastéréomères, nous avons cherché dans un second temps à les réduire en 1,3-diamines (cf. schéma 99). Cependant, lors de cette réduction, on génère intermédiairement le même immonium que dans la 4-MCR, qui peut à nouveau évoluer vers la formation d'une tétrahydroquinoléine. Nous avons donc testé différentes conditions expérimentales présentées sur le tableau 20 :

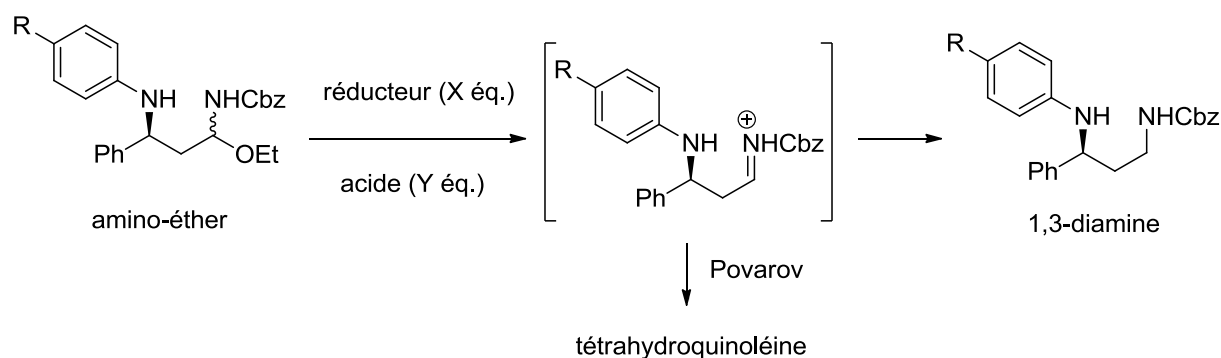


Schéma 99

entrée	R	réducteur	X	acide	Y	1,3-diamine	rdt (%) 1,3-diamine	ee (%) 1,3-diamine	rdt (%) Povarov
1	Cl	EtSiH	20	BF ₃ -Et ₂ O	2	165	0	-	75
2	Cl	NaBH ₄	3	AcOH	3	165	0	-	0
3	Cl	NaBH ₃ CN	1	TFA	1	165	0	-	0
4	Cl	K-selectride	1	-	-	165	0	-	0
5	Cl	NaBH ₃ CN	20	APTS	10	165	82	92	0
6	Cl	NaBH ₃ CN	20	APTS	10	166	61 ^a	90 ^a	0 ^a
7	H	NaBH ₃ CN	20	APTS	10	167	51	91	16
8	MeO	NaBH ₃ CN	20	APTS	10	168	32	77	28
9	NO ₂	NaBH ₃ CN	20	APTS	10	169	70	96	0

a. L'ène-carbamate **54** avec un groupe *N*-Boc a été utilisée à la place de **53**.

Tableau 20

Nous voyons que les meilleures conditions de réduction sont l'utilisation de 20 équivalents de cyanoborohydrure de sodium comme agent réducteur et de 10 équivalents d'APTS comme acide. De plus, pour les produits issus d'une aniline électro-neutre ou enrichie, on observe un mélange de 1,3-diamine souhaitée avec du produit de Povarov non désiré (cf. entrée 6 et 7), ceci malgré le nombre d'équivalents élevé de réducteur. Pour la suite de l'étude, nous nous sommes donc limités à des anilines substituées par des groupes électro-attracteurs, et plus particulièrement la *para*-nitroaniline.

De plus, les excès énantiomériques ont pu être mesurés par HPLC chirale, plus facilement que sur le mélange d'amino-éthers diastéréomères obtenus à la suite de la première étape. Nous pouvons constater que la réaction se déroule avec une excellente énantiosélectivité, tout comme la réaction de Povarov du chapitre II. Ceci n'est pas étonnant vu que l'étape énantio-

déterminante de la réaction de Povarov se fait à la première étape de type Mannich, c'est-à-dire la même que pour cette 4-MCR.

Les conditions de cette réduction étant *a priori* compatibles avec la première réaction de type Mannich à quatre composants, nous avons entrepris dans un troisième temps d'effectuer ces deux réactions « dans le même pot » (cf. schéma 100).

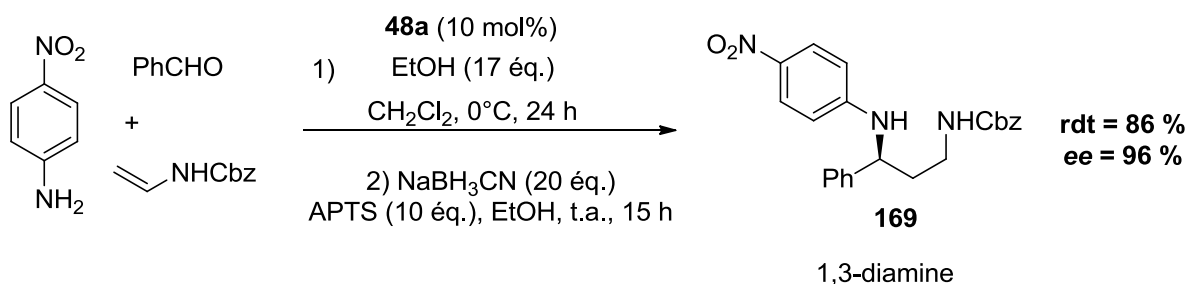


Schéma 100

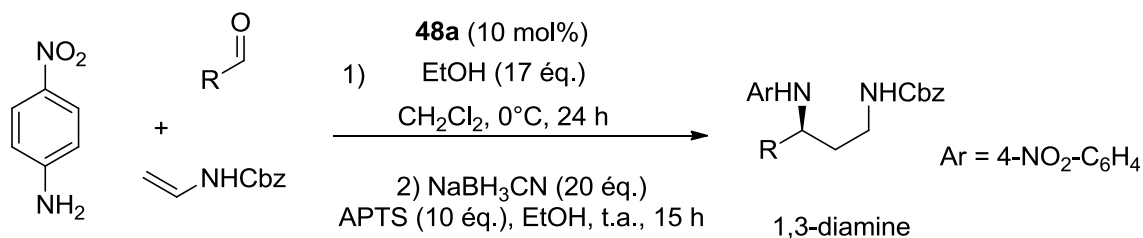
On observe que ce processus séquentiel réaction de Mannich/réduction aboutit à la formation de la 1,3-diamine **169** avec un meilleur rendement de 86 %, comparé au rendement global de 50 % issu des deux étapes successives prises séparément. On peut également noter qu'aucune perte d'énantiosélectivité n'est observée (*ee* = 96 %).

Nous sommes donc parvenus à mettre au point un processus 4-MCR/réduction et à en optimiser les conditions expérimentales. Nous avons alors cherché à étudier l'étendue de ce processus en essayant de le généraliser à d'autres types d'aldéhydes et d'ène-carbamates.

3. Etude de l'étendue de la réaction.

a. Cas des aldéhydes.

Dans un premier temps, nous avons engagé différents aldéhydes dans la réaction multicomposants, avec la *para*-nitroaniline, l'ène-carbamate **53**, et l'éthanol (cf. schéma 101). Les résultats sont présentés sur le tableau 21 ci-dessous :

**Schéma 101**

entrée	R	1,3-diamine	Structure	rdt (%)	ee (%)
1	Ph	169		86	96
2	4-Br-C ₆ H ₄	170		79	91
3	4-MeO-C ₆ H ₄	171		74	94
4	2-furyl	172		86	83
5	Ph-CH=CH ₂	173		92	76
6	Et	174		97 ^a	88 ^a
7	<i>i</i> Pr	175		76	90

a. MCR effectuée à -30 °C au lieu de 0 °C.

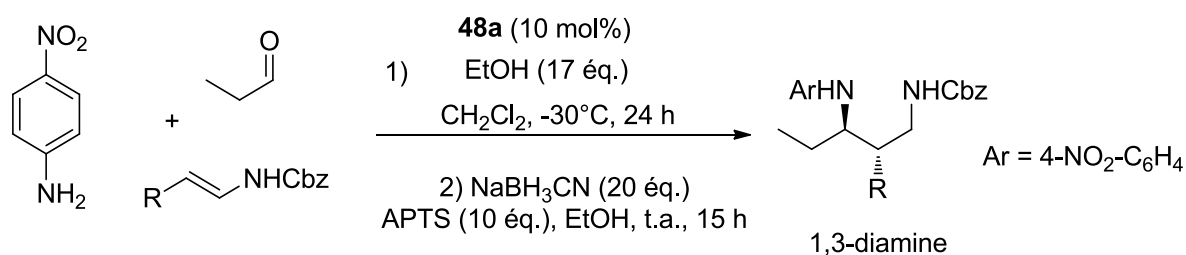
Tableau 21

On observe une tolérance pour tous les types d'aldéhydes, aromatiques électro-enrichis ou appauvris (cf. entrées 1 à 3), hétéroaromatiques (cf. entrée 4), α,β -insaturés (cf. entrée 5), ou bien encore aliphatiques (cf. entrées 6 et 7). Les 1,3-diamines sont obtenues avec de bons rendements globaux allant de 74 % à 97 %, et de très bonnes énantiosélectivités ($ee = 76$ -96 %).

Comme dans le cas de la réaction de Povarov, on peut également noter la nécessité de descendre la température à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour la première étape de MCR dans le cas d'aldéhydes aliphatiques linéaires (cf. entrée 6), afin d'éviter l'isomérisation de l'imine intermédiaire en énamine correspondante qui conduirait au produit de Doebner-von Miller.

b. Cas des ène-carbamates.

Une fois l'étude des aldéhydes terminée, nous nous sommes tournés vers les ène-carbamates substitués en position β , qui auraient l'avantage de conduire à des 1,3-diamines substituées en position 2, augmentant ainsi la diversité des produits accessibles (cf. schéma 102 et tableau 22).



entrée	R	1,3-diamine	structure	<i>dr</i>	rdt (%)	<i>ee</i> (%)
1	H	174		–	97	88
2	Me	176		> 95:5	79	91
3	Pr	177		> 95:5	95	90

Tableau 22

On constate que la réaction est compatible avec ce type d'ène-carbamates, en gardant le même niveau de réactivité et de sélectivité (cf. entrées 2 et 3). De plus, on observe la présence d'un seul diastéréomère ($dr > 95:5$).

Nous avons ensuite vérifié la généralité de cette réaction conduisant à des 1,3-diamines 1,2-disubstituées (cf. schéma 103 et tableau 23).

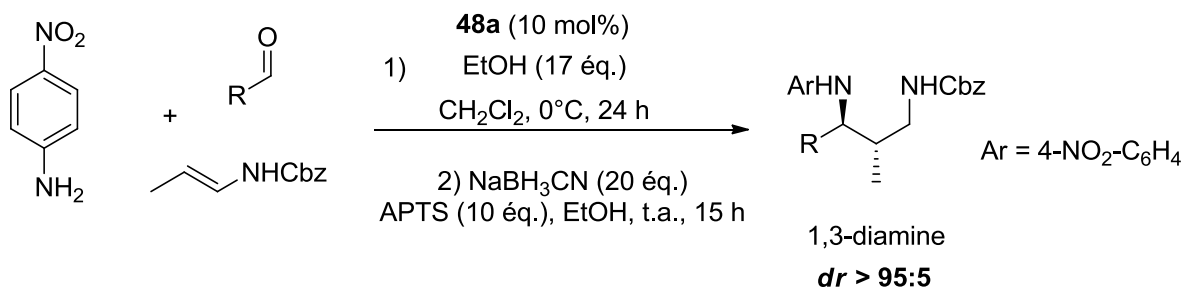
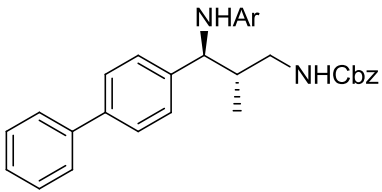
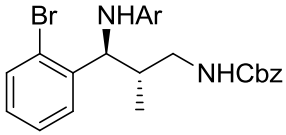
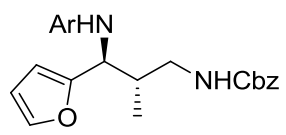


Schéma 103

entrée	R	1,3-diamine	Structure	rdt (%)	ee (%)
1	Et	176		79 ^a	91 ^a
2	BnO-CH ₂	178		70 ^a	89 ^a
3	Ph-CH ₂ -CH ₂	179		89 ^a	97 ^a
4	Ph-CH=CH ₂	180		81	> 99
5	Ph	181		80	84
6	4-MeO-C ₆ H ₄	182		70	85

7	4-Ph-C ₆ H ₄	183		78	82
8	2-Br-C ₆ H ₄	184		55	84
9	2-furyl	185		72	83

a. MCR réalisée à -30 °C au lieu de 0 °C.

Tableau 23

On voit encore une fois que tous les types d'aldéhydes sont compatibles, conduisant à de très bons excès énantiomériques ($ee = 82$ à > 99 %) et de bons rendements dans l'ensemble. Seul le cas de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde donne un rendement un peu plus faible de 55 % en raison de l'importante gêne stérique de l'atome de brome (cf. entrée 8). De plus, on peut noter que toutes les 1,3-diamines disubstituées sont obtenues avec d'excellentes diastéréosélectivités ($dr > 95:5$ pour toutes les diamines **176** à **185**).

Pour déterminer sans ambiguïté la stéréochimie relative des 1,3-diamines obtenues, nous avons effectuée une réaction de contrôle en isolant l'intermédiaire amino-éther **186** de la réaction entre le benzaldéhyde, l'ène-carbamate **57** et la *para*-nitroaniline. Celui-ci est alors mis en présence d'APTS sans réducteur, donnant alors accès à la tétrahydroquinoléine **102** (cf. schéma 104).

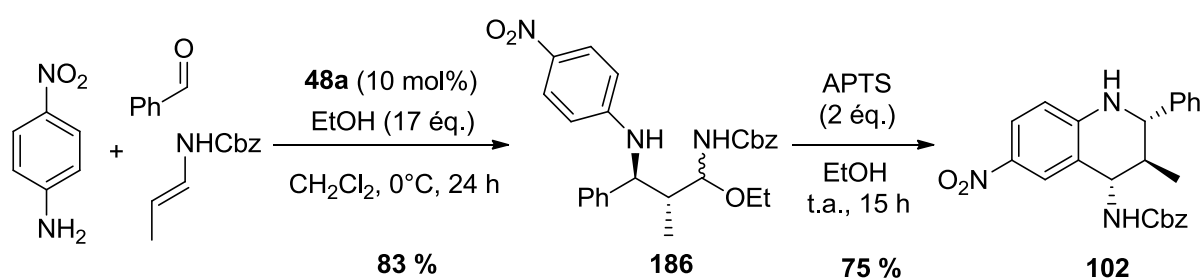


Schéma 104

La stéréochimie du composé **102** étant connue par rapport aux différentes études RMN et NOESY faites précédemment pour la réaction de Povarov, et aucune épimérisation de

l'amino-éther ne se faisant *a priori* lors de la seconde étape, nous pouvons en déduire par comparaison des configurations absolues des atomes de carbone que les substituants de l'amino-éther **186** ont une stéréochimie relative de type *anti*, et donc que toutes les 1,3-diamines ont cette même stéréochimie relative *anti*.

Nous nous sommes également intéressés au cas particulier de l'ène-carbamate (**Z**)-**57** possédant une double liaison carbone-carbone de configuration (**Z**). Les résultats de sa réaction avec le propanal et la *para*-nitroaniline sont décrits sur le schéma 105 suivant :

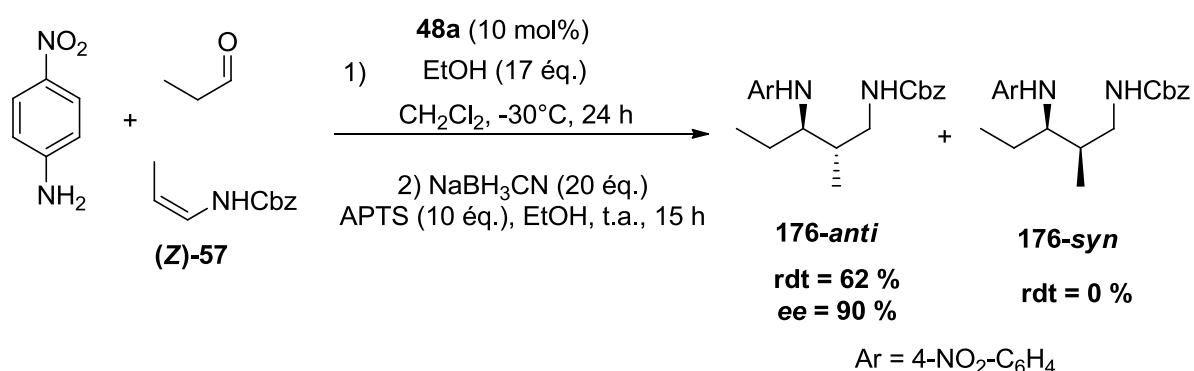


Schéma 105

Nous n'observons aucune trace du diastéromère **176-syn**, mais la formation d'un seul produit **176-anti**, c'est-à-dire le même composé que celui issu de la réaction avec l'ène-carbamate **57** de configuration (*E*). De plus, le rendement de cette réaction est de 62 %, ce qui est inférieur au rendement de 79 % obtenu avec l'ène-carbamate (*E*)-**57** (cf. entrée 1 du tableau 23). Ces résultats vont dans le même sens de ce qui avait été observé au chapitre II (cf. figure 21) pour la réaction de Povarov : il y a une gêne stérique dans l'état de transition avec l'ène-carbamate (**Z**), ce qui entraîne une réaction plus difficile dans ce cas, et l'ène-carbamate va alors avoir le temps de s'isomériser en éne-carbamate (*E*) en présence de l'acide phosphorique, conduisant au diastéromère *anti*.

On peut noter une différence entre ces résultats et ceux obtenus par Terada (cf. schéma 95)¹⁷¹ dans notre cas, la stéréochimie (**Z**) ou (*E*) de l'ène-carbamate n'influence pas la stéréochimie de la 1,3-diamine finale, alors que dans le cas de Terada, la stéréochimie du produit final dépend de la géométrie de l'ène-carbamate de départ. Ceci peut s'expliquer par la différence de réactivité des imines employés : l'imine *N-tert*-butoxycarbonylée de Terada

est plus réactive que notre *N*-aryl imine vis-à-vis de l'attaque nucléophile de l'ène-carbamate, et l'isomérisation de l'ène-carbamate (*Z*) n'a pas le temps d'avoir lieu dans son cas.

4. Déprotection du groupe *para*-nitrophényle.

Les 1,3-diamines obtenues suivant ce processus de réaction de Mannich/réduction sont protégées avec deux groupes différents, un groupe carbamate facilement clivable notamment par hydrogénolyse (cf. synthèse du Torcetrapib®), et un groupe *para*-nitrophényle, qui n'est pas vraiment considéré comme un groupe protecteur, puisqu'à notre connaissance, aucune méthode générale n'a été mise au point pour sa déprotection.

Il semble cependant important de trouver une méthode de déprotection de ce groupe, afin de valoriser cette approche synthétique des 1,3-diamines que nous venons de mettre au point. Pour cela, nous nous sommes basés sur un travail récent de Snapper et Hoveyda, qui sont parvenus à déprotéger un groupe *ortho*-méthoxy-*para*-nitrophényle présent sur une amine (cf. schéma 106).¹⁷³

(173) Wieland, L. C.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 570-576.

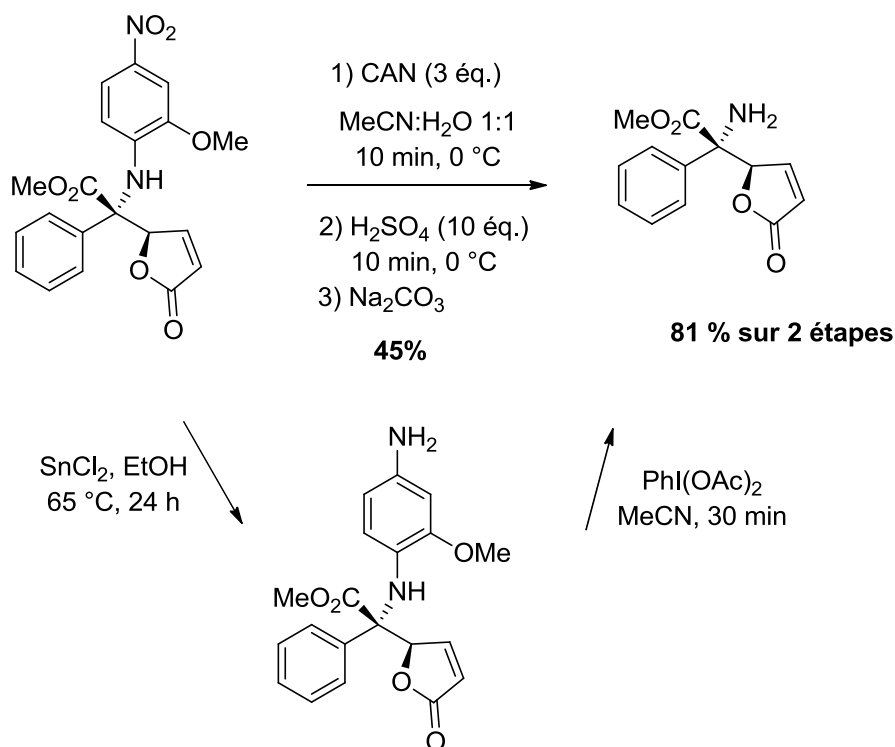


Schéma 106

Deux voies ont été utilisées, soit en oxydant directement l'amine protégée par du CAN (cérium ammonium nitrate), l'amine libre étant obtenue avec un rendement moyen de 45 %, soit en suivant un protocole en deux étapes, en réduisant tout d'abord le groupe nitro du noyau aromatique en amine, puis en oxydant l'intermédiaire obtenu à l'aide de diacétate de iodobenzène PhI(OAc)₂, cette méthode étant plus efficace (rdt = 81 % sur les deux étapes).

Nous avons donc testé ces différentes conditions sur les 1,3-diamines synthétisées précédemment (cf. schéma 107 et tableau 24).

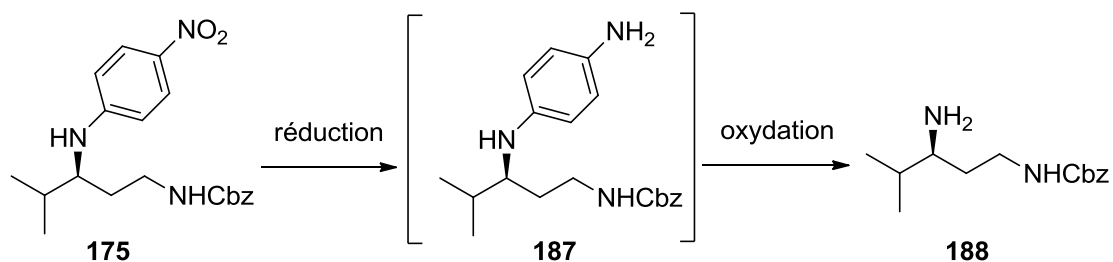


Schéma 107

entrée	réduction	oxydation	rdt (%)
1	-	CAN (3 éq.) MeCN/H ₂ O, 0°C	0
2	-	CAN (1 éq.) MeCN/H ₂ O, 0°C	0
3	-	CAN (3 éq.) MeCN/H ₂ O, -15°C	traces
4	SnCl ₂ (5 éq.) EtOH, 65 °C, 24 h	PhI(OAc) ₂ (2 éq.) MeCN, 30 min	19
5	Zn (poudre activée, 1 éq.) NH ₄ Cl (15 éq.) Acétone/H ₂ O (5/1)	PhI(OAc) ₂ (2 éq.) MeCN, 30 min	25
6	Zn (poudre activée, 1 éq.) NH ₄ Cl (15 éq.) Acétone/H ₂ O (5/1)	PhI(OAc) ₂ (5 éq.) MeCN, 30 min	40

Tableau 24

Nous pouvons voir tout d'abord que l'utilisation du CAN comme oxydant ne semble pas être un bon choix dans notre cas (cf. entrées 1 à 3), l'amine déprotégée **188** étant obtenue au mieux sous forme de traces. Le produit se dégrade dans ces conditions, et on observe même parfois la présence de traces de la cétone correspondante provenant de la sur-oxydation du composé **188** en imine.

Le processus réduction/oxydation en deux étapes apparaît en revanche plus prometteur. L'amine libre **188** a pu être isolée avec un faible rendement de 19 % dans les conditions décrites par Snapper et Hoveyda. Ce rendement a pu être amélioré à 40 % en utilisant du zinc comme réducteur à la place du chlorure d'étain pour la première étape, et en augmentant la quantité d'oxydant introduite dans la seconde étape de 2 à 5 équivalents.

Nous sommes donc parvenus à déprotéger le groupe *para*-nitrophényle présent sur les 1,3-diamines synthétisées. Cette voie d'accès aux 1,3-diamines permet donc l'obtention de 1,3-diamines déprotégées, pouvant alors potentiellement être utilisées en tant que ligands dans des réactions chimiques ultérieures. Cependant, le rendement de la déprotection reste encore très modeste, et une optimisation du choix de l'oxydant notamment semble possible afin d'améliorer l'efficacité de cette déprotection.

III. Conclusion.

Nous avons mis au point une réaction énantiosélective de Mannich à quatre composants entre un aldéhyde, une aniline, un ène-carbamate et un alcool, suivie d'une réduction « dans le même pot », qui nous a permis de synthétiser toute une gamme de 1,3-diamines 1,2-*anti*-disubstituées.¹⁷⁴ Seules les anilines électro-appauvries donnent des résultats corrects, mais cette réaction tolère de nombreux aldéhydes électro-enrichis ou appauvris, ainsi que plusieurs ène-carbamates substitués ou non en position β , et les produits sont obtenus avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités. De plus, le groupe *para*-nitrophényle présent sur les composés finaux a pu être déprotégé, permettant l'accès à des 1,3-diamines déprotégées pouvant avoir un intérêt synthétique pour de futures transformations chimiques.

Cette réaction a également permis d'élucider le mécanisme non concerté de la réaction de Povarov du chapitre II qui utilise les ène-carbamates comme diénophiles.

Ce type d'interruption de la réaction de Povarov par piégeage de l'intermédiaire issu de la réaction de Mannich a encore été mis en évidence par Lavilla consécutivement à nos travaux, dans le cas où des énamides cycliques sont utilisés comme diénophiles (cf. schéma 108).¹⁷⁵

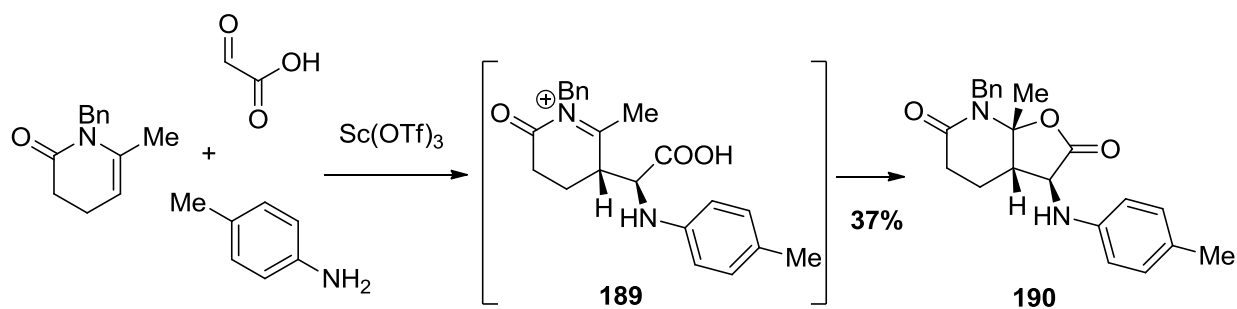


Schéma 108

Le groupe -COOH issu de l'acide glyoxylique s'additionne sur l'intermédiaire de type immonium **189**, conduisant ainsi au composé bicyclique **190**.

(174) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546-5549.

(175) Vicente-García, E.; Catti, F.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860-863.

De même, Ricci est également parvenu à piéger de manière intramoléculaire l'intermédiaire de la réaction de Povarov, en utilisant des imines dérivées du salicaldéhyde, des ène-carbamates comme diénophiles et des acides phosphoriques comme catalyseurs (cf. schéma 109).¹⁷⁶

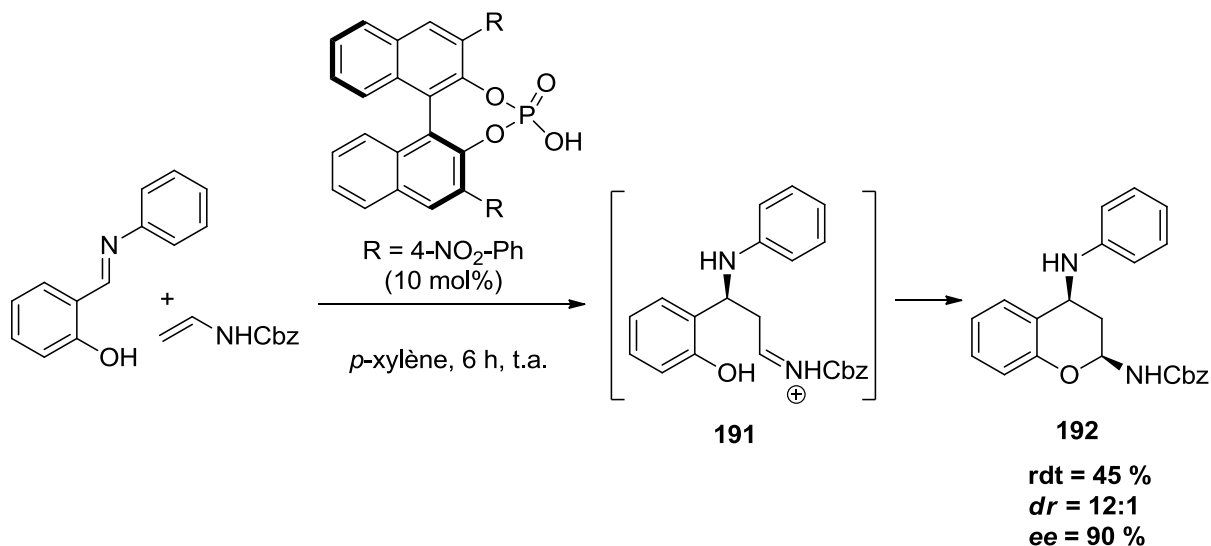


Schéma 109

La fonction phénol va piéger l'immonium intermédiaire **191**, et former ainsi le benzopyrane **192** avec une excellente énantiosélectivité. Le rendement modeste de 45 % s'explique par le fait que la tétrahydroquinoléine issue de la réaction de Povarov est simultanément isolée avec un rendement de 46 %.

Tous ces résultats nous ont alors conduits à nous intéresser à l'utilisation d'un aldéhyde particulier dans la réaction de Povarov : le phénylacétaldéhyde. En effet, celui-ci pourrait également piéger l'intermédiaire immonium **193** de manière intramoléculaire par une réaction d'aza-Friedel-Crafts, donnant ainsi accès à des 1,3-diaminotétralines **194** énantiomériquement enrichies (cf. schéma 110).

(176) Bernardi, L.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Leo, V.; Mazzanti, A.; Ricci, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3399-3406.

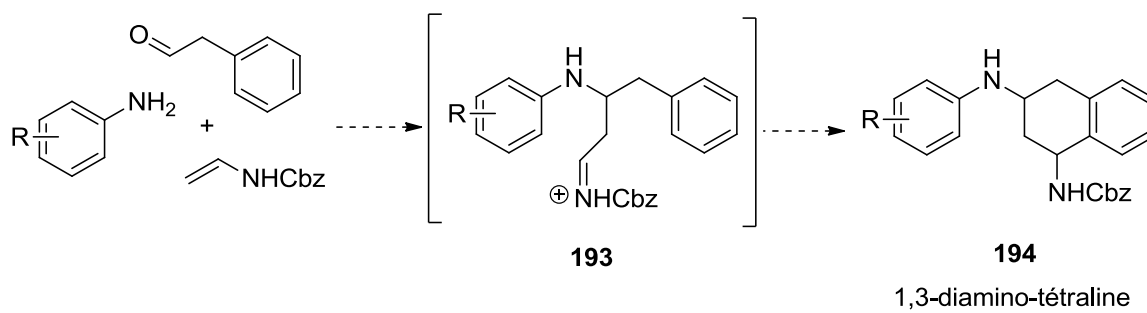


Schéma 110

**CHAPITRE IV. UTILISATION DU
PHENYLACETALDEHYDE : ACCES A
DES 1,3-DIAMINOTETRALINES.**

I. Rappels bibliographiques sur les aminotétralines.

1. Intérêt synthétique.

Les tétralines ou 1,2,3,4-tétrahydronaphtalènes forment une classe importante de composés chimiques en synthèse organique. Parmi eux, les aminotétralines possédant au moins une fonction amine en position 1 ou 2, sont des motifs présents dans de nombreux produits biologiquement actifs. On peut ainsi citer différents exemples représentés sur la figure 29 ci-dessous :

- La (S)-(-)-5-OH-DPAT (dipropyl-2-aminotétraline), la (R)-(+)-7-OH-DPAT, et le composé N-0437 sont des agonistes dopaminergiques, de par leur structure très voisine de la dopamine.^{177,178,179,180,181,182}
- Le composé AR-A000002 agit sur le système nerveux central et possède une activité d'antagoniste du récepteur 5-HT_{1B} (hydroxytryptamine).^{183,184}
- Le composé **195** de type 1,2-*anti*-diaminotétraline possède des propriétés d'un analgésique opioïde.^{185,186}
- La thiourée **196** est un puissant anorexigène.¹⁸⁷
- La sertraline est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, et possède une activité antidépressive.^{188,189,190}

-
- (177) McDermed, J. D.; McKenzie, G. M.; Phillips, A. P. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 362-367.
 (178) McDermed, J. D.; McKenzie, G. M.; Freeman, H. S. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 547-549.
 (179) Cannon, J. G.; Lee, T.; Goldman, H. D.; Costall, B.; Naylor, R. J. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1111-1116.
 (180) Hacksell, U.; Svensson, U.; Nilsson, J. L. G.; Hjorth, S.; Carlsson, A.; Wikstroem, H.; Lindberg, P.; Sanchez, D. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1469-1475.
 (181) van Vliet, L. A.; Tepper, P. G.; Dijkstra, D.; Damsma, G.; Wikström, H. k.; Pugsley, T. A.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Glase, S. A.; Wise, L. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4233-4237.
 (182) Biswas, S.; Zhang, S.; Fernandez, F.; Ghosh, B.; Zhen, J.; Kuzhikandathil, E.; Reith, M. E. A.; Dutta, A. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 101-117.
 (183) Ahlgren, C.; Eriksson, A.; Tellefors, P.; Ross, S. B.; Stenfors, C.; Malmberg, Å. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *499*, 67-75.
 (184) Federsel, H.-J.; Hedberg, M.; Qvarnström, F. R.; Sjögren, M. P. T.; Tian, W. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1377-1384.
 (185) D'Andrea, S. V.; Freeman, J. P.; VonVoigtlander, P. F.; Szmuszkovicz, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6157-6162.
 (186) Lautens, M.; Fagnou, K.; Zunic, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3465-3468.
 (187) Bhandari, K.; Srivastava, S.; Shankar, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4189-4196.
 (188) Welch, W. M.; Kraska, A. R.; Sarges, R.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508-1515.
 (189) Lautens, M.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5246-5247.

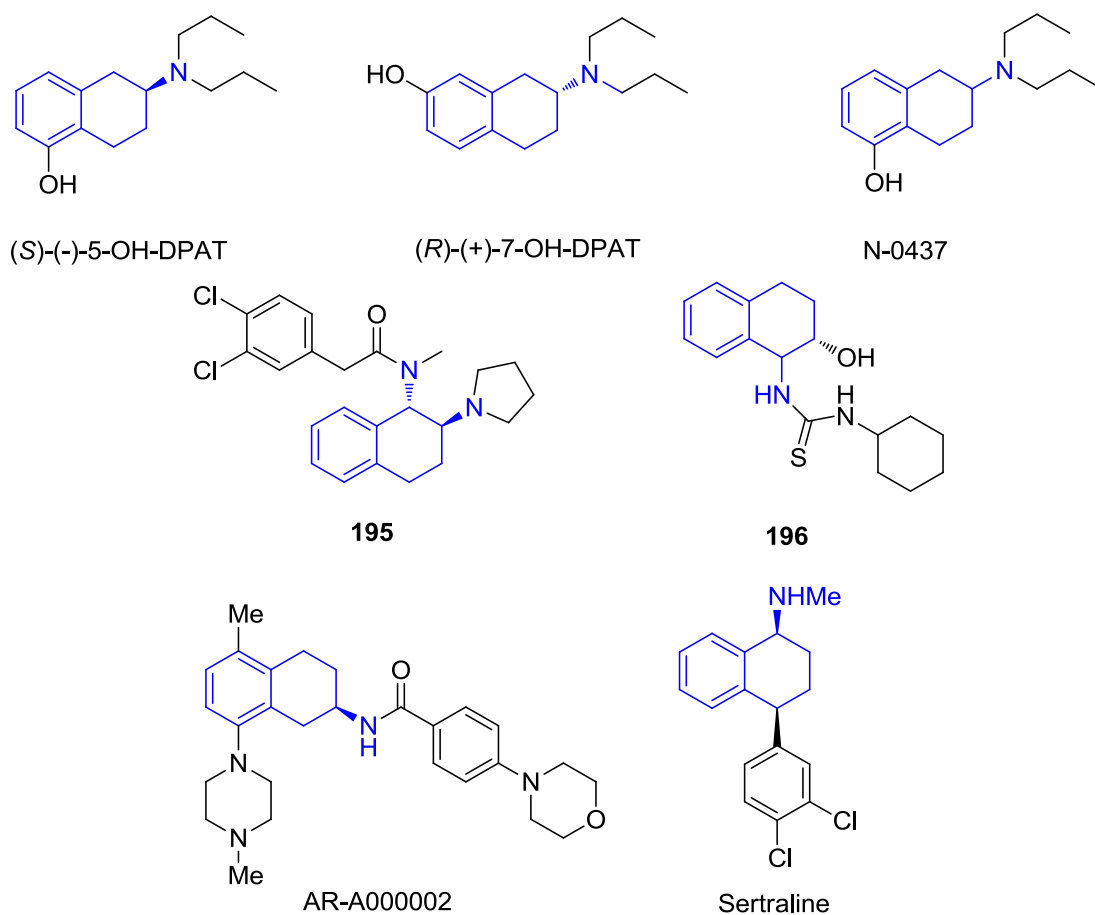


Figure 29

Cette liste non exhaustive d'aminotétralines bioactives montre bien le grand intérêt de mettre au point une synthèse de ce type de composés.

De plus, outre leur activité biologique, certaines de ces tétralines peuvent être utilisées en tant que ligands dans diverses transformations chimiques. Ainsi l'aminoalcool **197** a pu être employé dans la réaction de réduction énantiosélective de cétones par le borane-diméthylsulfure $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (cf. schéma 111).¹⁹¹

(190) Garcia, A. E.; Ouizem, S.; Cheng, X.; Romanens, P.; Kündig, E. P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2306-2314.

(191) Bellucci, C. M.; Bergamini, A.; Cozzi, P. G.; Papa, A.; Tagliavini, E.; Umami-Ronchi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 895-902.

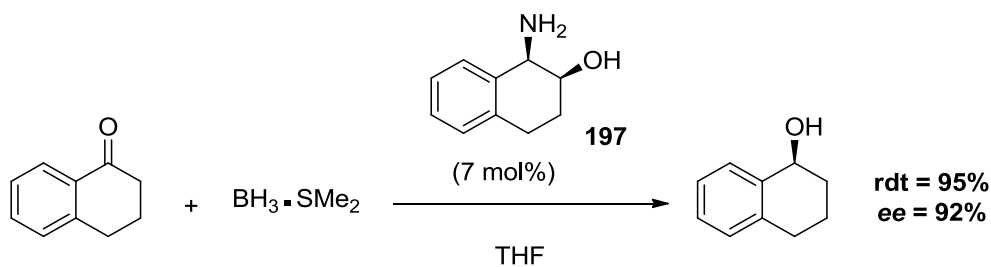


Schéma 111

2. Synthèse d'aminotétralines.

De nombreuses voies de synthèse racémique des aminotétralines ont été développées dans le passé. Cependant, tous les composés de la figure 29 présentant au moins un centre stéréogène, il est apparu essentiel d'effectuer ces synthèses de manière énantiosélective.

La plupart des exemples de synthèse d'aminotétralines décrites dans la littérature se font à partir de composés possédant déjà le motif tétraline dans leur squelette, qui doit ensuite être correctement fonctionnalisé. On peut distinguer majoritairement trois grandes classes de réaction, toutes utilisées pour la synthèse d'amines de manière générale :^{192,193} l'hydrogénation catalytique, l'amination réductrice de tétralones, et l'amination C–H.

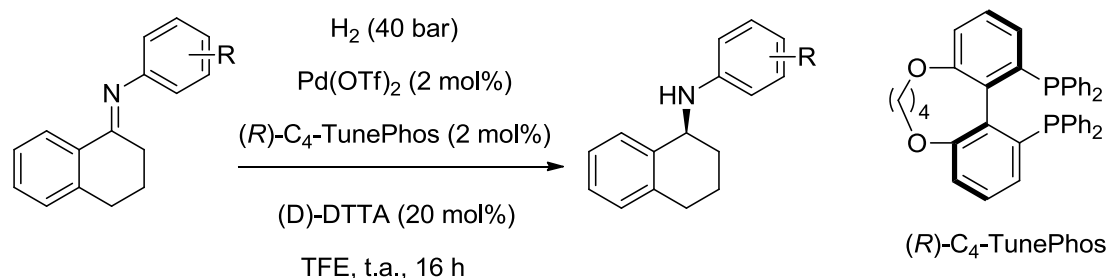
a. Hydrogénation catalytique.

L'hydrogénation est une méthode couramment utilisée pour la synthèse d'amines. Parmi elles, plusieurs méthodes énantiosélectives ont vu le jour, et ont été appliquées à la synthèse d'aminotétralines. On peut ainsi citer l'exemple d'une hydrogénation asymétrique catalysée au palladium et utilisant l'acide di-*p*-toluyl-D-tartrique ou (D)-DTTA comme additif (cf. schéma 112 et tableau 25).¹⁹⁴

(192) Tararov, V. I.; Börner, A. *Synlett* **2005**, 203-211.

(193) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 753-819.

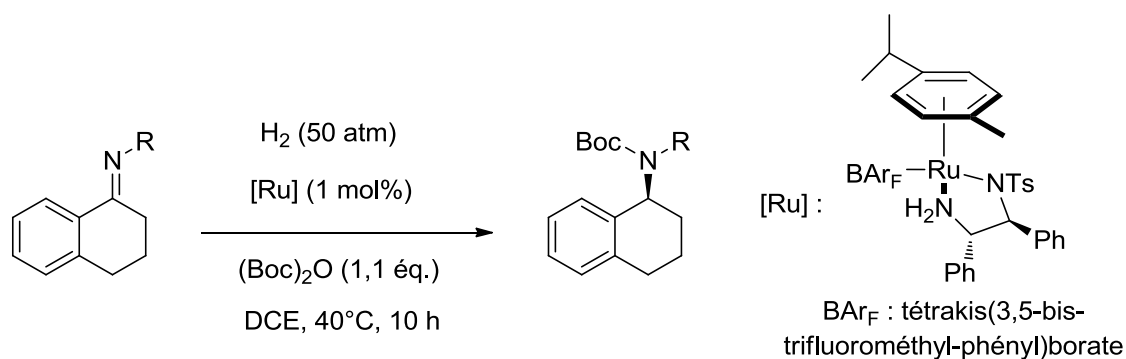
(194) Zhou, X.-Y.; Bao, M.; Zhou, Y.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 84-88.



entrée	R	rdt (%)	ee (%)
1	4-MeO	95	94
2	3-MeO	92	90
3	H	95	95
4	4-Me	98	92
5	4-F	92	95
6	4-Cl	97	88

Tableau 25

Un second exemple intéressant a été mis au point par Fan¹⁹⁵ sur des *N*-alkyl imines, en employant un catalyseur à base de ruthénium (cf. schéma 113 et tableau 26).

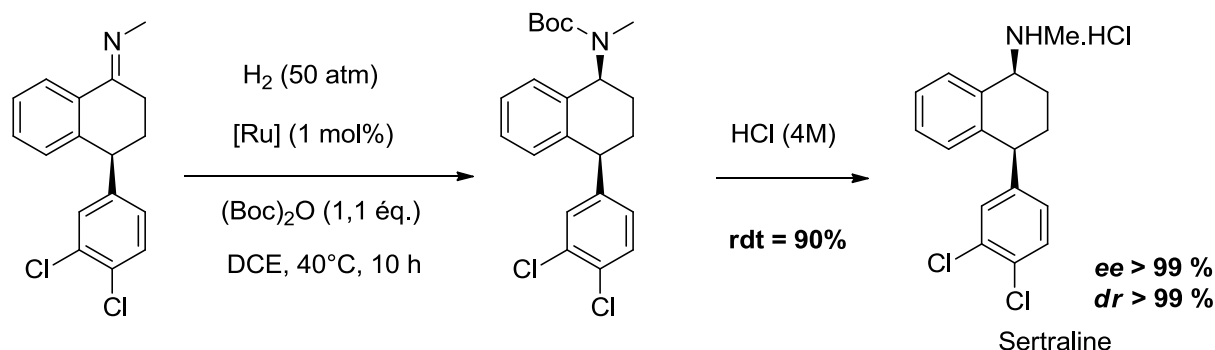


entrée	R	rdt (%)	ee (%)
1	Bn	95	96
2	Me	96	93
3	<i>i</i> Bu	95	92

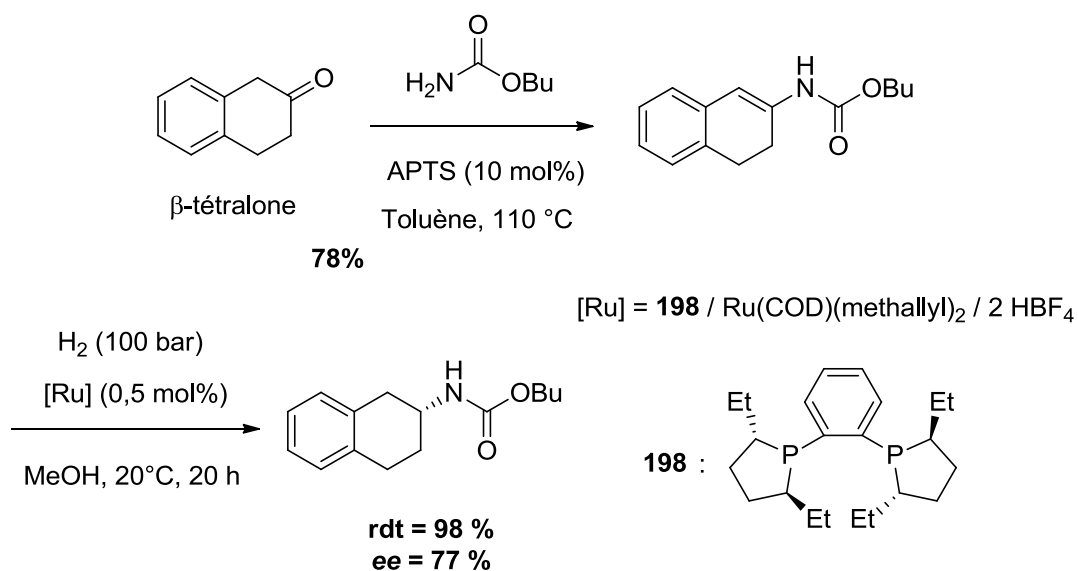
Tableau 26

(195) Chen, F.; Wang, T.; He, Y.; Ding, Z.; Li, Z.; Xu, L.; Fan, Q.-H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1109-1113.

On voit encore que les aminotétralines sont obtenues avec d'excellents rendements et de très bonnes énantiosélectivités. De plus, cette réaction a pu être appliquée à la synthèse de la Sertraline (cf. schéma 114).



D'autres synthèses d'aminotétralines font intervenir l'hydrogénation de dérivés d'énamines à la place d'imines. Ainsi, Bruneau a mis au point l'hydrogénation d'ène-carbamates dérivés de la β -tétralone avec l'utilisation d'un catalyseur de ruthénium (cf. schéma 115).¹⁹⁶



(196) Dupau, P.; Hay, A.-E.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 863-867.

Ces 2-aminotétralines peuvent également être obtenues à partir d'énamides en utilisant cette fois-ci un catalyseur à base de rhodium (cf. schéma 116 et tableau 27).¹⁹⁷

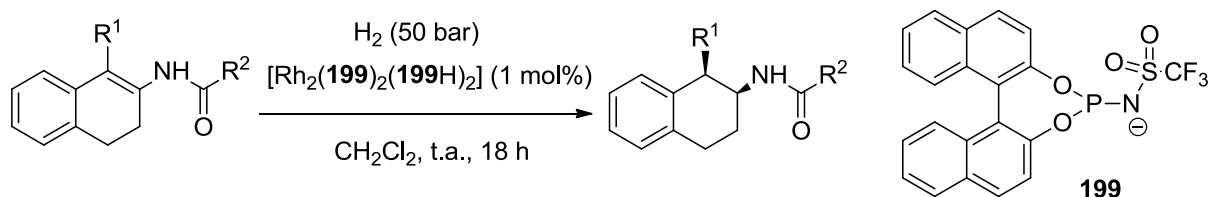


Schéma 116

entrée	R ¹	R ²	rdt (%)	ee (%)
1	H	Me	97	81
2	H	Ph	30	83
3	Bn	Me	56	> 99

Tableau 27

On peut noter que ces énamides peuvent être substituées par un groupe alkyle en position 1, formant ainsi un second centre stéréogène au cours de la réaction avec une diastéréosélectivité totale pour le composé de stéréochimie *cis*.

Les énamides ont également été utilisées par Piarulli et Gennari, qui ont pu donner accès cette fois-ci à des 1-aminotétralines avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (cf. schéma 117).¹⁹⁸

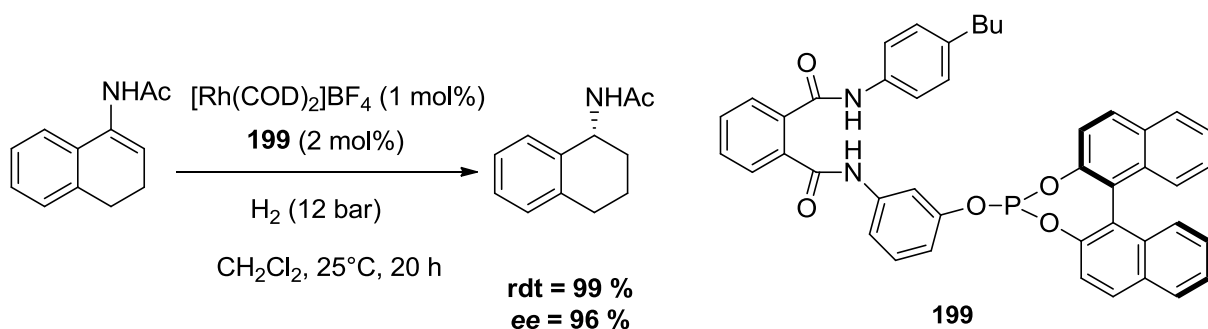


Schéma 117

(197) Patureau, F. W.; de Boer, S.; Kuil, M.; Meeuwissen, J.; Breuil, P.-A. R.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; Sandee, A. J.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6683-6685.

(198) Pignataro, L.; Carboni, S.; Civera, M.; Colombo, R.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6633-6637.

b. Amination réductrice.

Un des inconvénients des synthèses d'aminotétralines décrites ci-dessus réside dans le fait que ce sont des synthèses indirectes : il faut en effet dans une première étape synthétiser l'imine ou le dérivé d'énamine à partir de la tétralone correspondante, avant de pouvoir l'engager dans la seconde étape d'hydrogénation.

Cependant, ceci peut être évité en effectuant les deux étapes en même temps. On fait alors une amination réductrice : le réducteur est ajouté *in situ* au mélange initial de la cétone de départ et de l'amine primaire. Cette méthode a pu être employée pour la synthèse de 2-aminotétralines à partir de 2-tétralone et de benzylamines substituées (cf. schéma 118).¹⁹⁹ Néanmoins, les excès énantiomériques obtenus ne dépassent pas 50 % dans ce cas (cf. tableau 28).

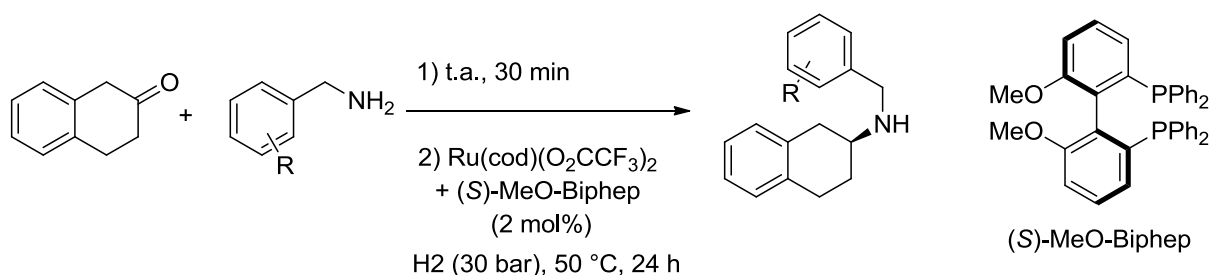


Schéma 118

entrée	R	rdt (%)	ee (%)
1	4-CF ₃	98	40
2	4-MeO	72	43
3	H	83	47
4	4-Me	92	29
5	2,4-Me ₂	96	45

Tableau 28

c. Amination C–H.

(199) Bondarev, O.; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1350-1354.

Une réaction particulière pour la synthèse d'amines de manière générale est la réaction d'amination C–H. Cette réaction a pu être effectuée sur des tétralines, notamment grâce à l'utilisation d'un complexe de *méso*-tétrakis(pentafluorophényl)porphyrinate de fer (III) $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{F}_{20}\text{-tpp})\text{Cl}]$ (cf. schéma 119).²⁰⁰

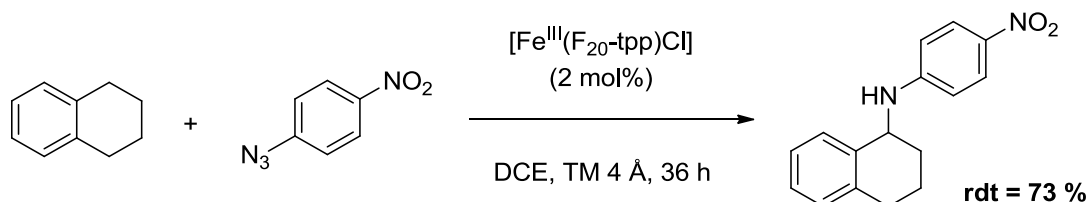


Schéma 119

Cette réaction correspond à une réaction de transfert de nitrène, qui est formé *in situ* à partir de l'azoture d'aryle correspondant.

Cette réaction a également pu être effectuée de manière stéréosélective par Müller, Dodd et Dauban. Dans leur cas, le nitrène est formé *in situ* à partir du (*S*)-*N*-(*p*-toluènesulfonyl)-*p*-toluènesulfonimidamide, en passant intermédiairement par l'iminoiodane correspondant (cf. schéma 120).^{201,202}

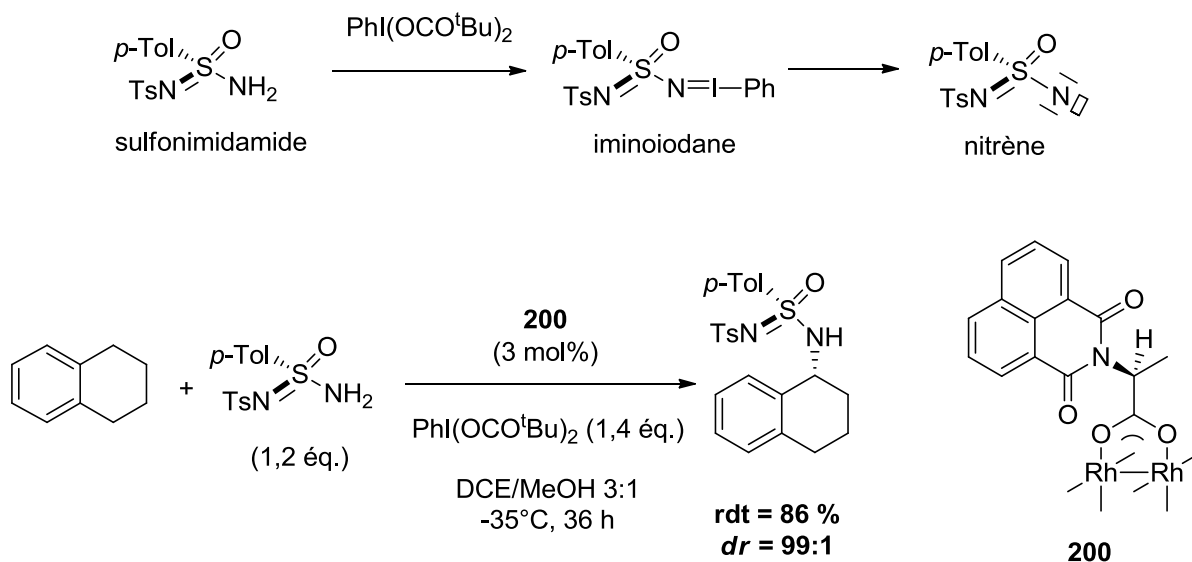


Schéma 120

(200) Liu, Y.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494-10501.

(201) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641-4644.

(202) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350.

Le produit d'amination C–H est obtenu avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité, et il peut ensuite être déprotégé pour fournir l'aminotétraline « libre » énantiomériquement enrichie comme décrit sur le schéma 121 ci-dessous.

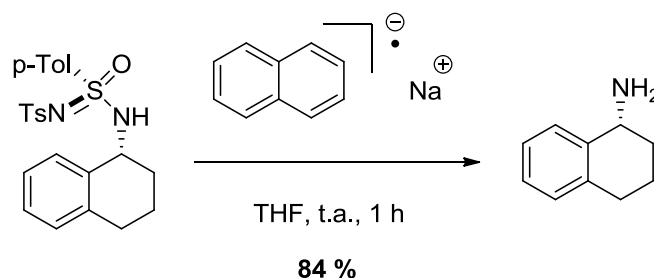


Schéma 121

Cependant, seule la position benzénique plus réactive va pouvoir réagir dans ce type de réaction de transfert de nitrène, ce qui limite l'accès seulement aux 1-aminotétralines dans ce cas.

d. Autres méthodes.

Toutes les voies de synthèse décrites ci-dessus font intervenir des réactifs de départ du type tétraline ou dérivés de tétralone pour lesquels la structure bicyclique est déjà formée. De plus, on peut remarquer que très peu de ces exemples donnent accès à des aminotétralines substituées en plusieurs positions du cycle hydrogéné. En effet, l'accès à des aminotétralines hautement substituées par ces méthodes s'avère plus long et difficile, et nécessite soit de synthétiser au préalable les tétralones substituées correspondantes, soit de substituer *a posteriori* les aminotétralines obtenues par des transformations chimiques ultérieures.

C'est pourquoi des exemples de synthèse d'aminotétralines substituées ont également été mis au point en suivant d'autres méthodes, qui vont former le second cycle hydrogéné de la tétraline au cours de la séquence réactionnelle.

Ainsi, Gmeiner a pu effectuer la synthèse de la 2,3-*anti*-diaminotétraline décrite sur le schéma 122 suivant :²⁰³

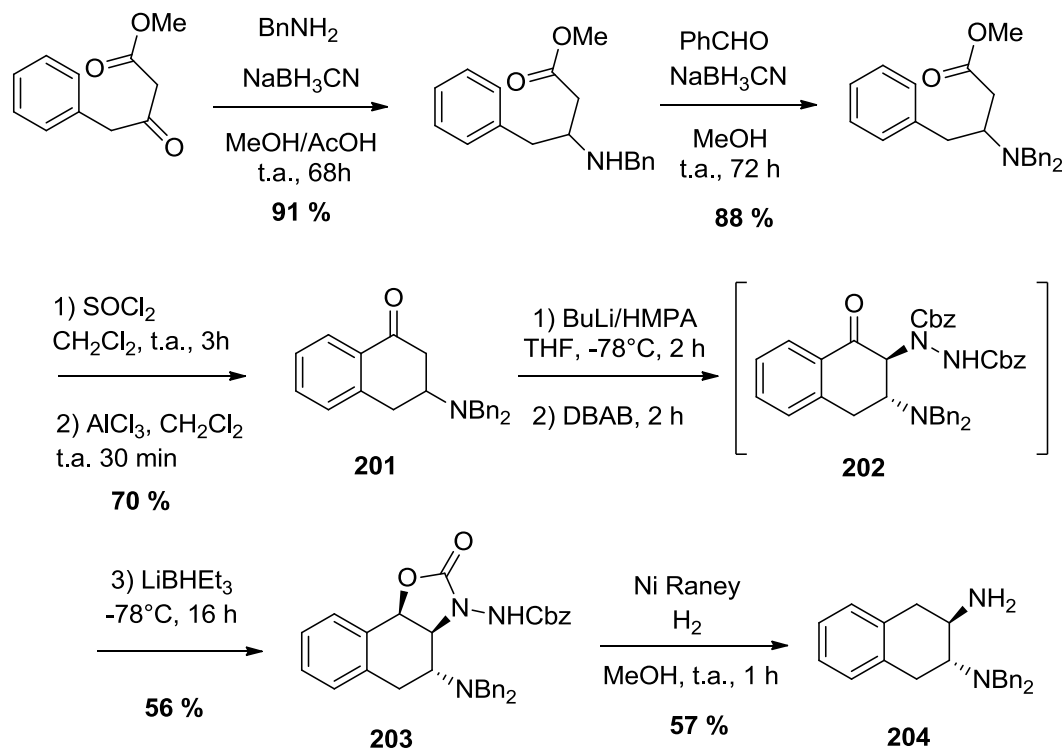


Schéma 122

La séquence réactionnelle passe par une cyclisation de Friedel-Crafts pour former le second cycle de la tétralone **201**, suivie d'une amination électrophile par le DBAB (dibenzylazodicarboxylate). Le composé **202** obtenu est alors réduit *in situ* par le Superhydrure® pour former le composé tricyclique **203**. Enfin l'oxazolidinone est déprotégée dans une dernière étape pour aboutir à la diaminotétraline **204**.

De son côté, Zard a récemment pu mettre au point une synthèse de 2-aminotétralines substituées en position 4 (cf. schéma 123 et tableau 29).²⁰⁴

(203) Gmeiner, P.; Hummel, E. *Synthesis* **1994**, 1026-1028.

(204) Quiclet-Sire B.; Revol G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3554-3557.

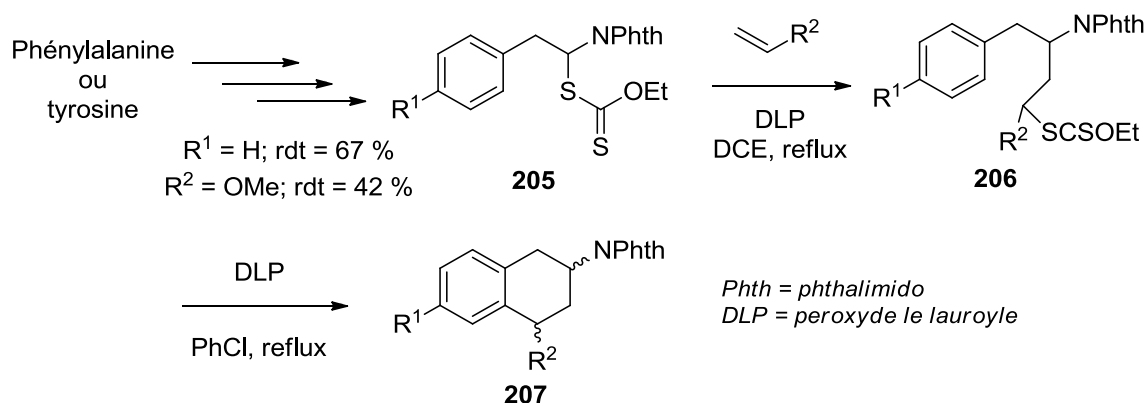


Schéma 123

entrée	R^1	R^2	rdt (%)
1	H	CH ₂ OAc	40
2	H	CH ₂ NHBoc	40
3	H	CH ₂ CN	50
4	MeO	CH ₂ OAc	44
5	MeO	CH(OMe) ₂	46

Tableau 29

Cette synthèse passe par une voie radicalaire : les xanthates **205** sont obtenus à partir des acides aminés correspondants. Puis, en présence de peroxyde de lauroyle (DLP), les auteurs génèrent le radical correspondant en α de l'azote, stabilisé par effet mésomère avec la fonction imide, et celui-ci s'additionne sur une oléfine pour former le composé **206** après transfert du groupe xanthate. Enfin, le traitement de **206** par une quantité supplémentaire de DLP conduit après cyclisation aux 2-aminotétralines **207** diversement substituées en position 4.

Enfin, un dernier exemple développé par Finkelstein et McCann permet d'accéder à des composés de type 1,3-diaminotétralines hautement substituées (cf. schéma 124).²⁰⁵

(205) Finkelstein, B. L.; Benner, E. A.; Hendrixson, M. C.; Kranis, K. T.; Rauh, J. J.; Sethuraman, M. R.; McCann, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 599-613.

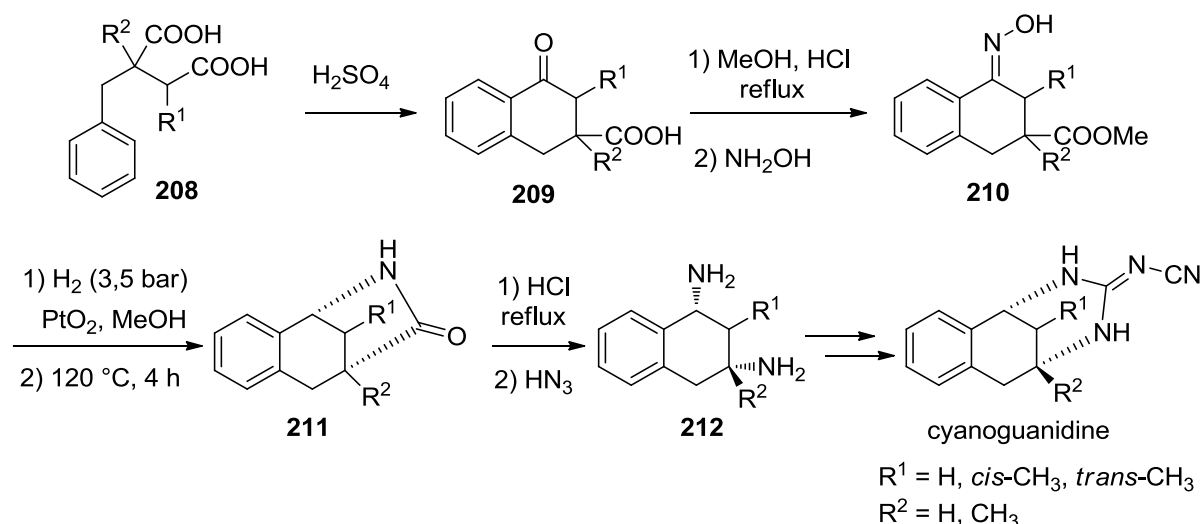


Schéma 124

Le diacide **208** est tout d'abord cyclisé en tétralone **209** par une réaction de substitution électrophile aromatique. Puis, celle-ci est transformée en oxime correspondante **210**, qui conduit par hydrogénation puis chauffage au lactame tricyclique **211**. A ce stade, les deux diastéréomères peuvent être séparés selon que le groupe R^1 est positionné selon la stéréochimie *trans* ou *cis*. Enfin, l'ouverture du lactame en milieu acide suivi du traitement de l'acide carboxylique par de l'acide azothydrique conduit à la 1,3-diaminotétraline **212** pouvant être substituée en position 2 et 3. Ces composés ont pu être mis à profit pour la synthèse de cyanoguanidines appartenant à une classe d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et possédant une activité insecticide.

e. Bilan.

Les différentes synthèses décrites ci-dessus nous permettent de voir que les aminotétralines, bien qu'elles présentent un important intérêt synthétique, ne sont pas des composés auxquels on accède facilement. En effet, si les aminotétralines non substituées peuvent être facilement obtenues de manière énantiosélective par réduction de dérivés de tétralone ou amination C-H, il n'en est pas de même des aminotétralines hautement substituées, qui nécessitent de nombreuses étapes de synthèse, et qui sont rarement obtenues de manière énantiosélective.

Tout ceci montre bien l'intérêt qui réside dans la mise au point d'une synthèse rapide, efficace et énantiosélective d'aminotétralines hautement substituées.

II. Synthèse organocatalysée de 1,3-diaminotétralines.

1. Résultats préliminaires.

Suite à nos premiers travaux sur la réaction de Povarov et à son interruption par un nucléophile –l'éthanol– de manière intermoléculaire, nous nous sommes alors intéressés au cas particulier du phénylacétaldéhyde, qui pourrait interrompre la réaction de Povarov cette fois-ci de manière intramoléculaire, et donner alors accès à des 1,3 diaminotétralines **214** hautement substituées de manière énantiosélective. (cf. schéma 125).

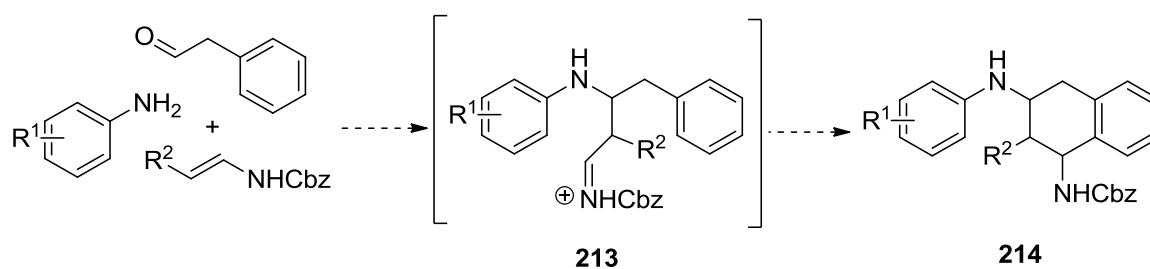


Schéma 125

Nous avons donc engagé dans un premier temps le phénylacétaldéhyde, la *para*-nitroaniline et l'ène-carbamate **53**, dans nos conditions réactionnelles optimales déterminées précédemment (cf. schéma 126). La *para*-nitroaniline a été choisie comme aniline afin de défavoriser au mieux la formation de la tétrahydroquinoléine de Povarov, et la température de la réaction est portée à -30°C afin d'éviter l'isomérisation de l'imine intermédiaire en énamine qui conduirait au produit de Doebner-von Miller.

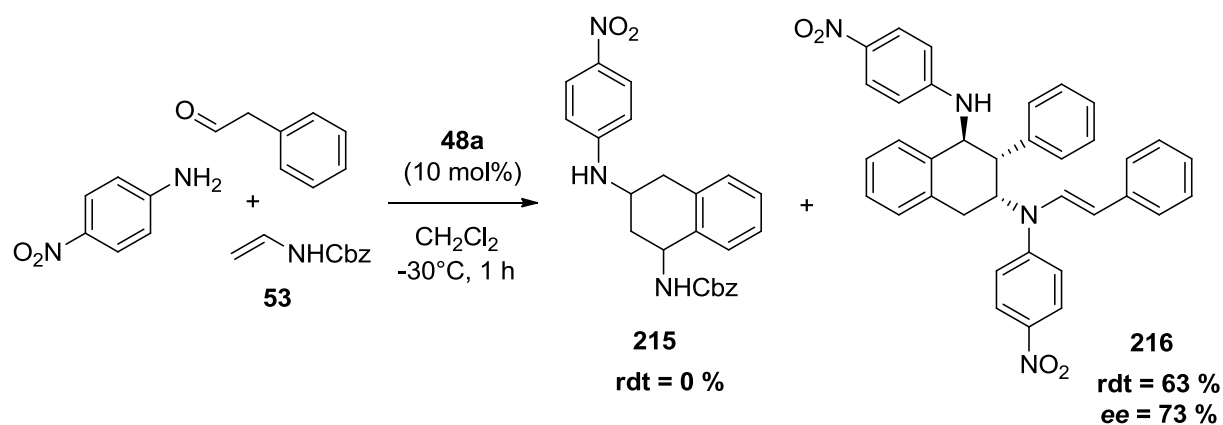


Schéma 126

Cependant, de manière surprenante, le produit obtenu très largement majoritaire n'est pas le composé **215** auquel nous nous attendions, mais le composé **216**, possédant lui aussi une structure de type 1,3-diaminotétraline sous la forme d'un seul diastéréomère majoritaire.

La formation de ce produit peut s'expliquer selon le schéma 127 ci-dessous :

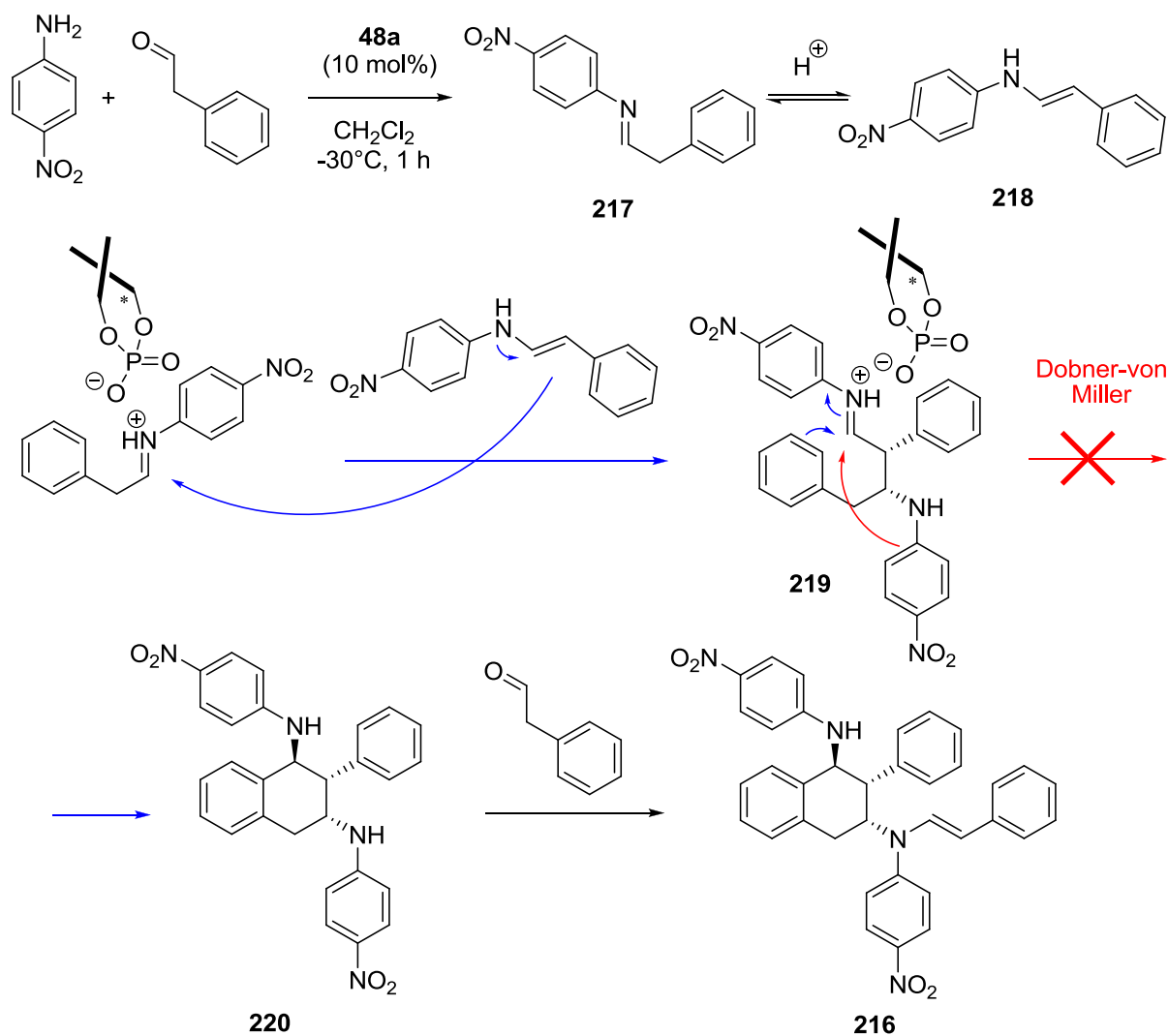


Schéma 127

Tout d'abord, l'imine **217** est formée *in situ* à partir du phénylacétaldéhyde et de la *para*-nitroaniline. Cependant, même à une température de -30°C , l'isomérisation de cette imine en énamine **218** n'a pas pu être empêchée, sûrement en raison de la grande stabilité de cette énamine dont la double liaison carbone-carbone est conjuguée avec le cycle benzénique. Celle-ci s'additionne donc sur l'imine activée par l'acide phosphorique, conduisant à un intermédiaire **219** de type immonium. Cet intermédiaire peut alors évoluer de deux manières différentes, soit pour donner le produit de Doebner-von Miller, soit pour former la tétraline **220** par une autre réaction intramoléculaire d'aza-Friedel-Crafts. Cependant, aucun produit de Doebner-von Miller n'est observé, ceci étant dû au fait que le cycle aromatique provenant de l'aniline est désactivé par le groupe nitro et défavorise la réaction d'aza-Friedel-Crafts sur ce noyau aromatique. Dans une dernière étape, le produit **220** majoritaire se condense alors avec une autre molécule de phénylacétaldéhyde : deux atomes d'azote peuvent potentiellement

réagir avec l'aldéhyde, cependant seul l'azote en position 3 va réagir pour former la tétraline **216** correspondante avec une fonction énamine. Cette régiosélectivité observée a pu être déterminée sans ambiguïté par analyses des spectres RMN correspondants.

Cette réactivité particulière du phénylacétaldéhyde vient donc de la grande stabilité de l'énamine **218**, qui ne peut être évitée même à basse température. De plus, même en augmentant la quantité d'ène-carbamate **53** à 5 équivalents, aucune trace du produit **215** n'a pu être observée. Il semble donc que cette énamine formée *in situ* soit plus réactive qu'un ène-carbamate.

En ce qui concerne la stéréochimie relative du diastéréomère obtenu, n'ayant trouvé aucune base de données sur les constantes de couplage de tétralines différemment substituées, nous avons dû effectuer des analyses NOESY du composé **216** (cf. figure 30).

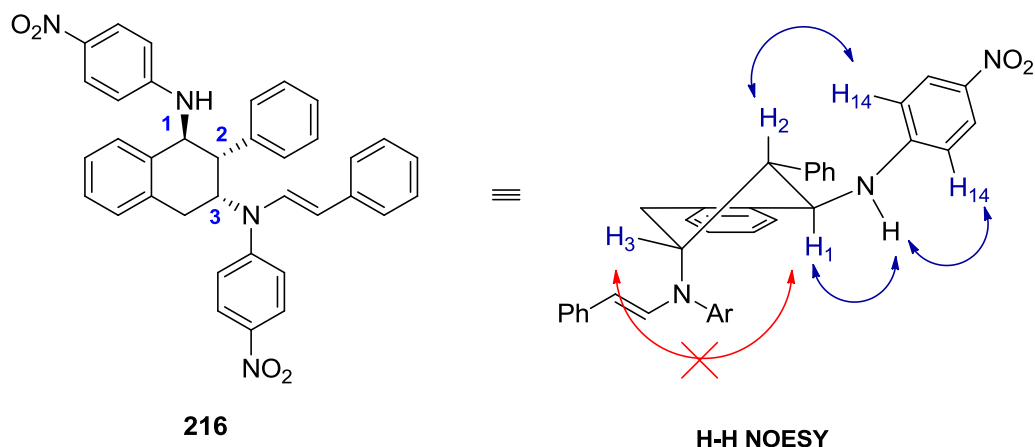


Figure 30

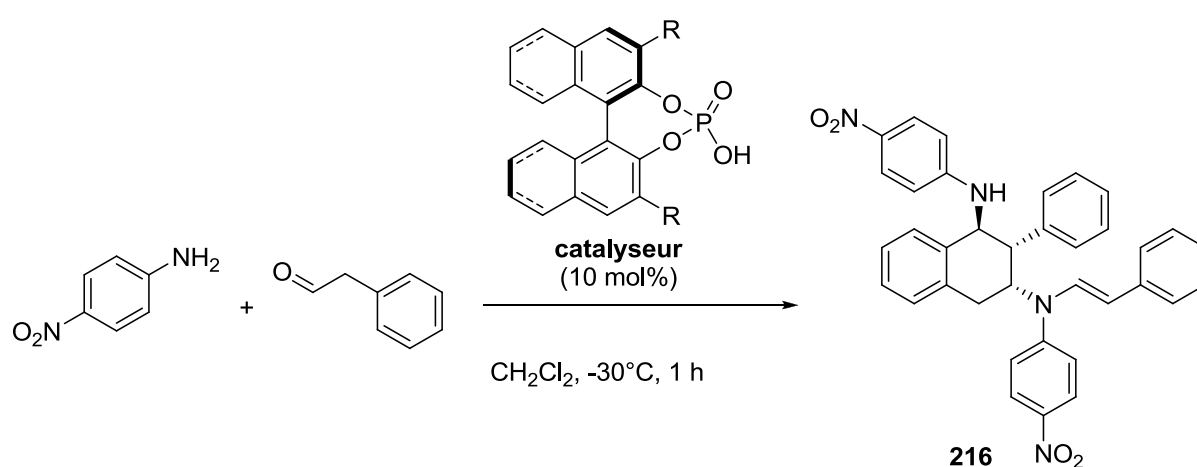
Sur le spectre correspondant, on constate une absence de couplage entre les protons H_1 et H_3 , ce qui montre que les deux amines en position 1 et 3 de la tétraline sont situées en position *trans* l'une par rapport à l'autre. Pour ce qui est de la position 2, on peut clairement voir une corrélation entre le proton H_2 et les deux protons aromatiques H_{14} situées sur l'aniline en position 1. Ceci prouve que ce proton est situé du même côté du cycle que l'amine de la position 1 : ainsi nous obtenons une configuration relative *trans* entre les substituants des atomes de carbone C_1 et C_2 , et donc une configuration *cis* entre les substituants des atomes de carbone C_2 et C_3 , comme indiquée sur la figure ci-dessus.

Cette stéréochimie relative est d'ailleurs en parfait accord avec ce que l'on a obtenu dans le cas des tétrahydroquinoléines, si l'on considère que l'ène-carbamate est remplacé par l'énamine et que l'on garde le même état de transition pour ces deux réactions.

2. Optimisation de la réaction.

a. Catalyseur.

Nous voyons également que l'excès énantiomérique obtenu est égal à 73 %. Pensant que celui-ci peut être amélioré, nous avons alors testé d'autres catalyseurs de type acide phosphorique que nous avons synthétisés précédemment (cf. schéma 128 et tableau 30).



entrée	R	Catalyseur	rdt (%)	ee (%)
1	4-Me-C ₆ H ₄	42a	78	55
2	4-Cl-C ₆ H ₄	42b	91	65
3	4-MeO-C ₆ H ₄	42c	90	60
4	4- ^t Bu-C ₆ H ₄	42d	57	20
5	Ph	42e	85	65
6	4-Cl-C ₆ H ₄ [H ₈]	48a	63	73
7	Ph [H ₈]	48b	98	63

Tableau 30

Nous voyons que le meilleur catalyseur, comme dans le cas de la réaction de Povarov, est le catalyseur **48a** possédant un groupe *para*-chlorophényle en position 3 et 3'. Cherchant à améliorer cet excès énantiomérique, nous avons alors entrepris la synthèse d'autres acides phosphoriques avec des groupes plus volumineux en position 3 et 3'. En effet, comme nous

l'avons vu précédemment avec le modèle de Simón et Goodman (cf. figure 21),^{140,206} l'encombrement stérique de ces groupes est un facteur déterminant dans le contrôle de la sélectivité de la réaction.

Tout d'abord, nous avons effectué la synthèse des catalyseurs **42f** et **42g** avec en position 3 et 3' un groupe β -naphtyle et 9-anthryle respectivement.

Pour le catalyseur **42f**, la stratégie de synthèse est strictement identique à celle vue précédemment pour les catalyseurs **42a** à **42e** (cf. schéma 129).

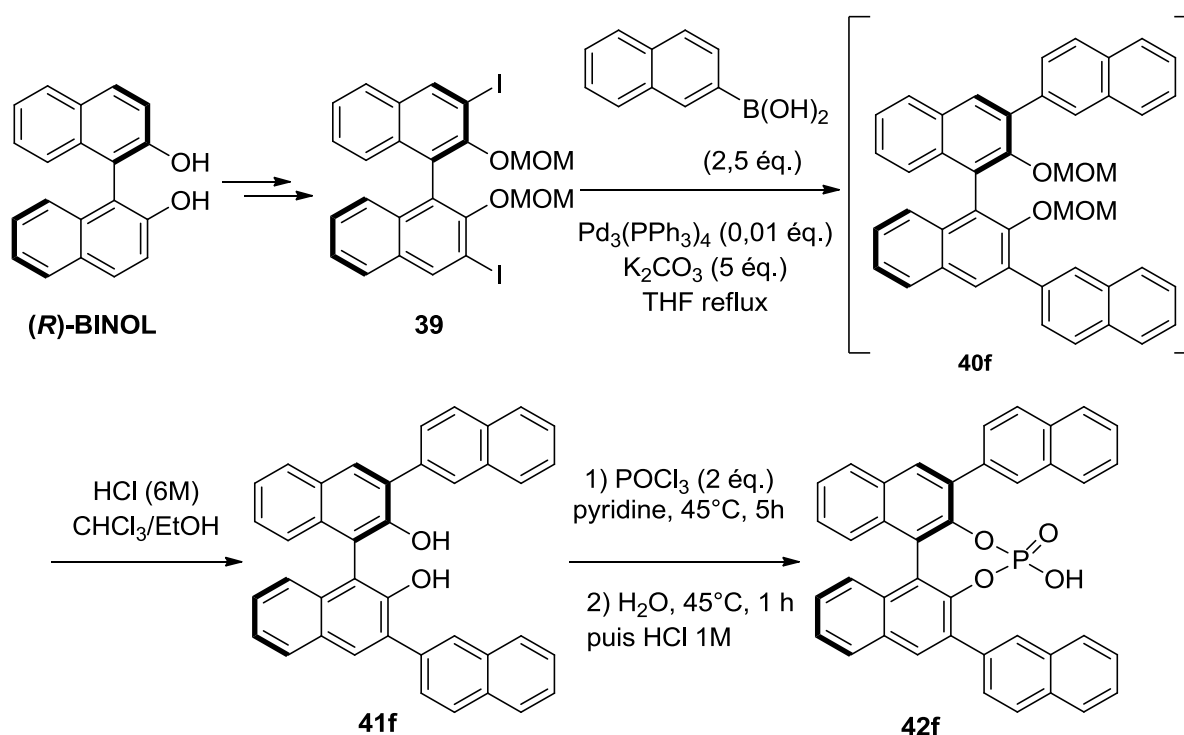


Schéma 129

Pour le catalyseur **42g**, le BINOL **41g** correspondant étant commercial, nous avons juste effectué la dernière étape de synthèse avec POCl_3 (cf. schéma 130).

(206) Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Çelebi-Ölcöm, N.; Houk, K. N. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137.

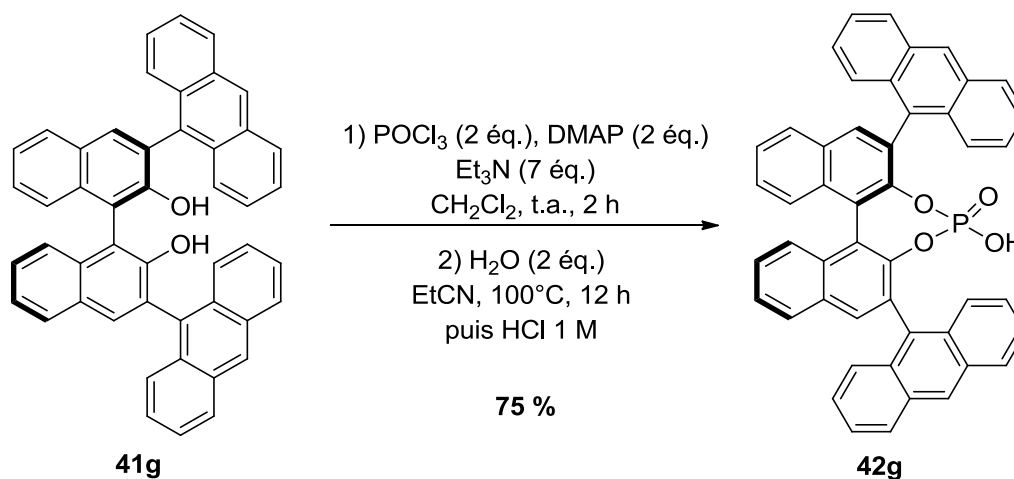


Schéma 130

Nous avons également synthétisé les catalyseurs **223a** et **223b** possédant des groupes de type diphénylméthyle en position 3 et 3'. Pour cela, nous avons suivi le schéma réactionnel présenté ci-dessous :

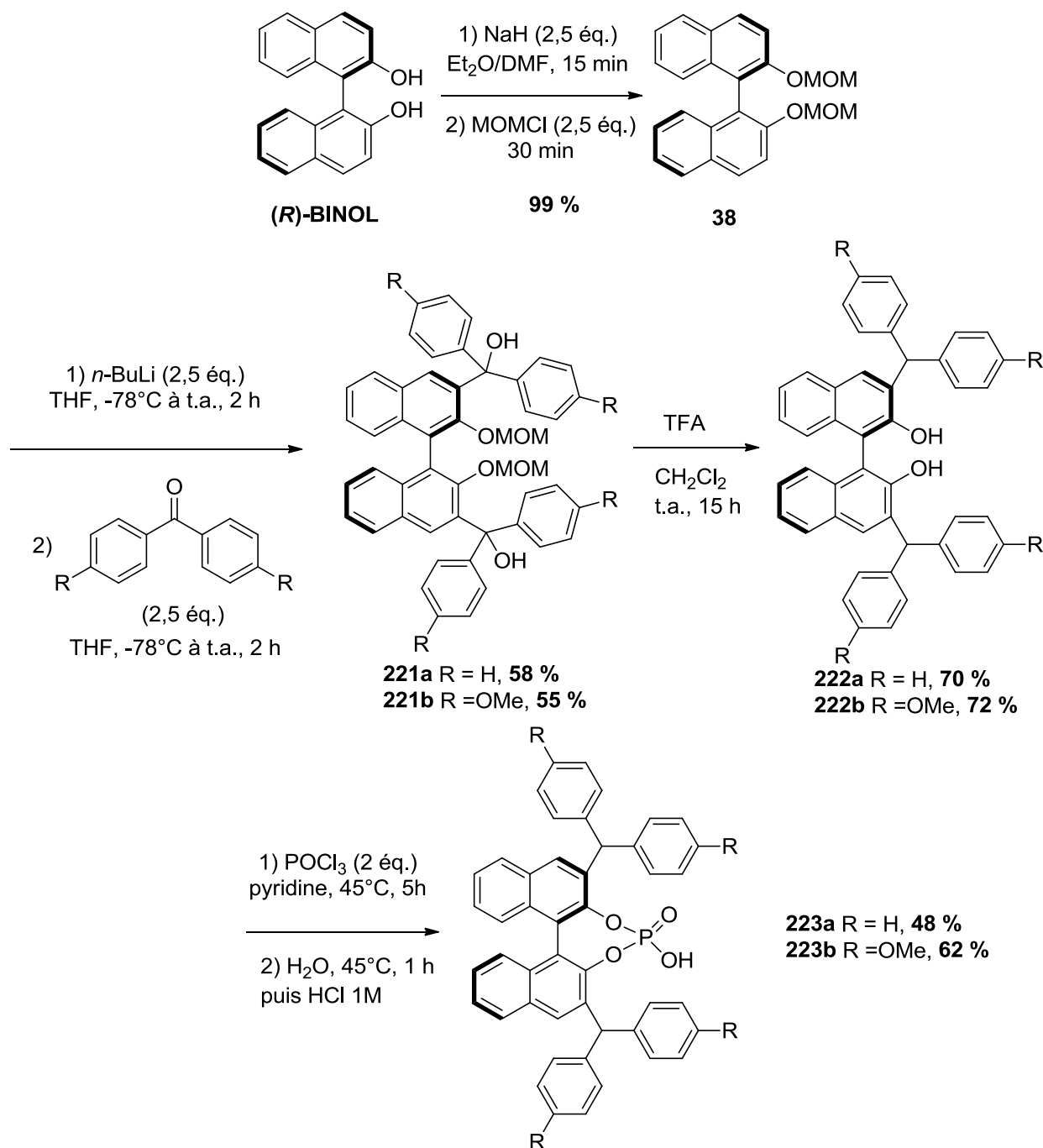


Schéma 131

Le (*R*)-BINOL est tout d'abord protégé sous la forme de méthoxyméthyle dans des conditions classiques comme précédemment,¹⁰⁵ puis le composé di-protégé **38** va subir une *ortho*-lithiation par le *n*-BuLi et va alors s'additionner sur la benzophénone correspondante pour former les molécules **221a** et **221b** possédant deux alcools tertiaires sur les positions 3 et 3'.^{207,208} Le traitement de ces composés par du TFA va conduire aux produits **222a** et **222b**.²⁰⁹

(207) Dixon, D. J.; Tillman, A. L. *Synlett* **2005**, 2635-2638.

Le mécanisme de cette étape est décrit sur le schéma 132 ci-dessous. L'acide va protoner les alcools tertiaires et entraîner la formation de deux carbocations (composé **224**) très stabilisés par effet mésomère avec les trois substituants aromatiques. Il se passe alors un transfert d'hydruce intramoléculaire provenant du groupe méthylène du MOM, donnant alors deux carbocations (composé **225**) également très stabilisés par effet mésomère avec les doublets non liants des deux atomes d'oxygène. Puis l'addition d'eau va permettre de générer le diol **222** et du formiate de méthyle. Enfin, la dernière étape permet de former les catalyseurs **223a** et **223b** selon les conditions décrites dans la littérature.²¹⁰

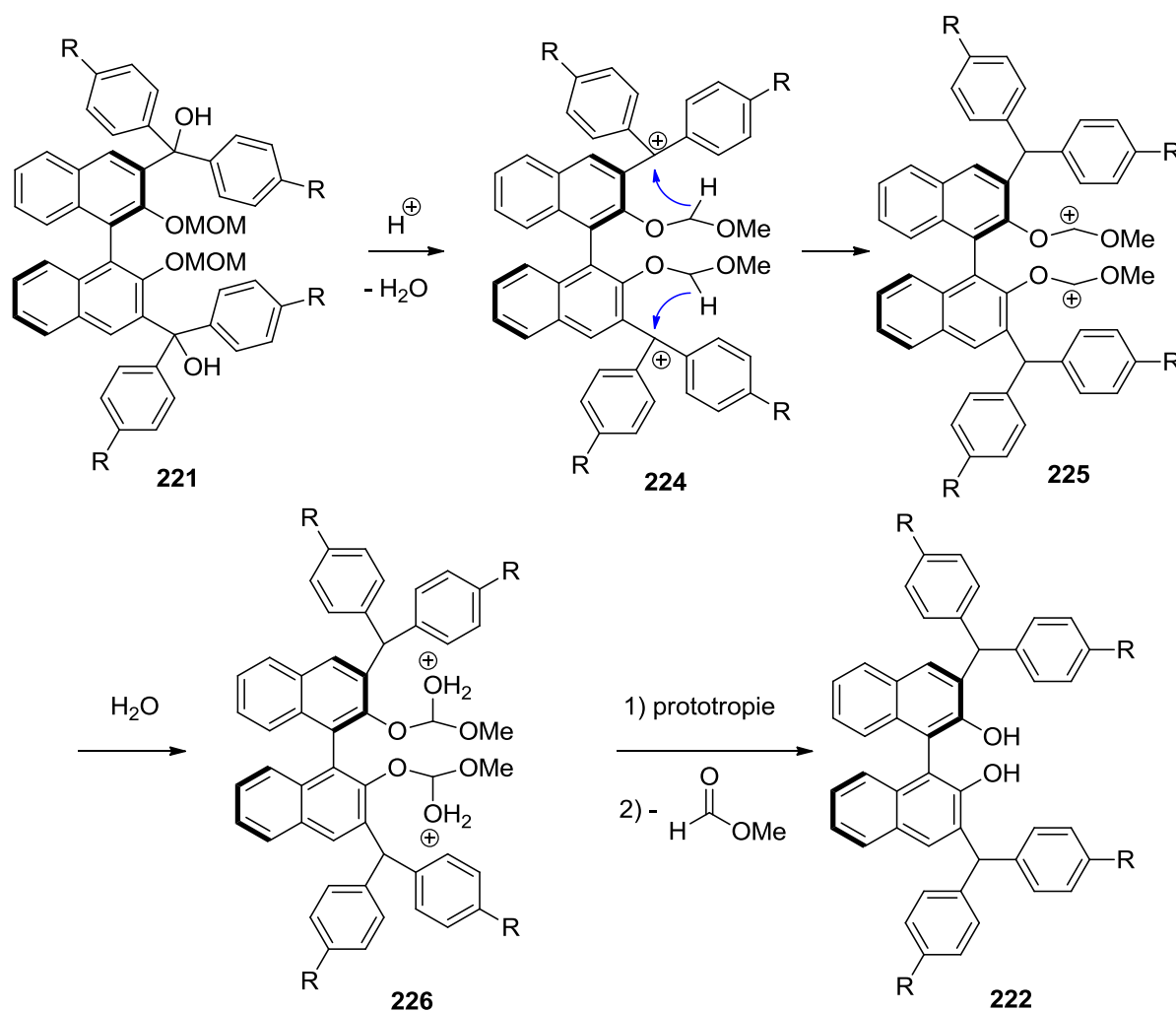


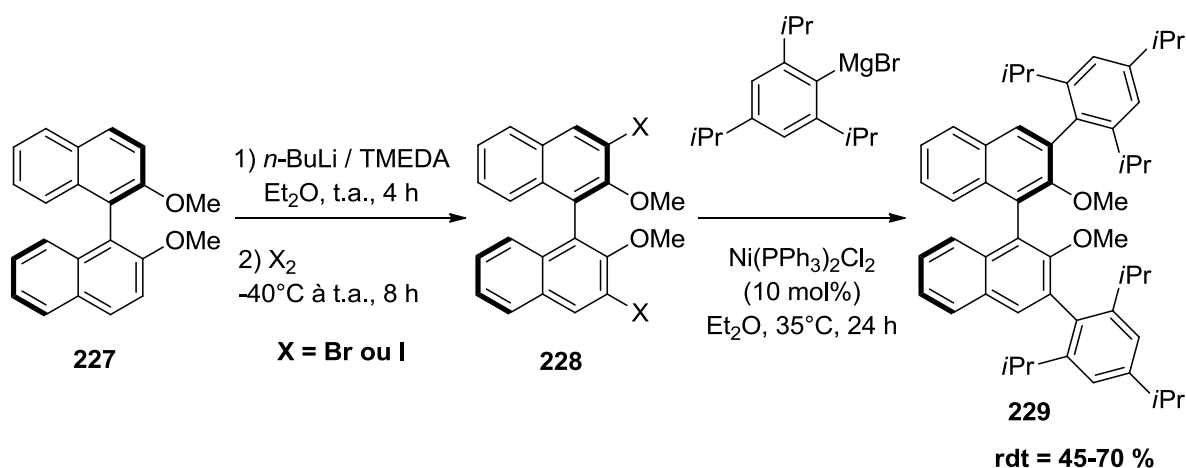
Schéma 132

(208) Wang, Q.; Chen, X.; Tao, L.; Wang, L.; Xiao, D.; Yu, X.-Q.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 97-101.

(209) Zhang, Y.-L.; Zhang, F.; Tang, W.-J.; Wu, Q.-L.; Fan, Q.-H. *Synlett* **2006**, 1250-1254.

(210) Wanner, M. J.; Hauwert, P.; Schoemaker, H. E.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 180-185.

Enfin, le dernier catalyseur que nous avons voulu préparer est le catalyseur **231** possédant un groupe très volumineux en position 3 et 3', le groupe 2,4,6-triisopropylphényle (TRIP). Sa synthèse diffère de celle des autres catalyseurs substitués par un groupe aromatique en 3 et 3' : en effet, l'acide boronique correspondant n'étant pas commercial et peu facile d'accès,²¹¹ aucune réaction de couplage de Suzuki-Miyaura n'est décrite pour ce type de composé. La principale voie d'accès décrite dans la littérature consiste à effectuer un couplage de Kumada entre le BINOL diiodé ou dibromé **228** et le réactif de Grignard fraîchement préparé à partir du bromure de triisopropylphényle (cf. schéma 133).^{114,212,213,214}



Cependant, malgré plusieurs tentatives, aucun produit de couplage n'a pu être isolé, ceci étant peut-être dû à la qualité du complexe de Nickel utilisé.

Nous nous sommes alors tournés vers une autre stratégie décrite par Hultzsch,²¹⁵ qui utilise un couplage de Negishi pour faire rentrer le substituant en position 3 et 3'. La séquence réactionnelle est détaillée sur le schéma 134 ci-dessous :

(211) Chaumeil, H.; Signorella, S.; Le Drian, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9655-9662.

(212) Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251-8259.

(213) Dolman, S. J.; Hultzsch, K. C.; Pezet, F. d. r.; Teng, X.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10945-10953.

(214) Klussmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, 2189-2192.

(215) Gribkov, D. V.; Hultzsch, K. C.; Hampel, F. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4796-4810.

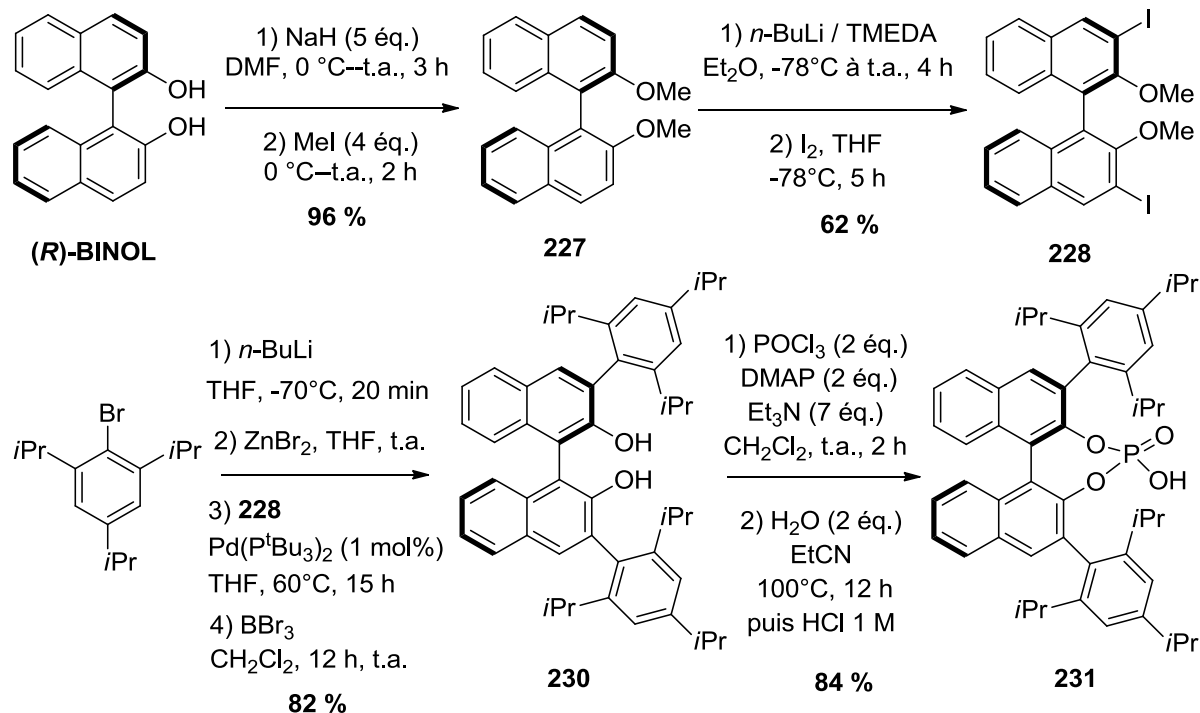


Schéma 134

Dans une première étape, le (*R*)-BINOL est protégé sous la forme de méthoxy dans les mêmes conditions que précédemment, puis diiodé en position 3 et 3' par une réaction d'ortho-lithiation suivie d'un échange halogène-métal entre l'iode et le lithium, suivant les conditions décrites dans la littérature.²¹⁶ L'étape suivante consiste alors en une réaction de couplage de Negishi : le bromure de triisopropylphényle subit une lithiation par le *n*-BuLi puis une trans-métallation avec ZnBr₂ pour former intermédiairement l'organozincique correspondant. Celui-ci réagit dans la réaction de couplage avec le dérivé diiodé **228**, permettant ainsi après déprotection des groupes méthoxy d'accéder au produit de couplage **230**. Cette succession d'étapes se fait avec un très bon rendement de 82 %, bien meilleur que ceux observés dans le cas d'un couplage de Kumada (cf. schéma 131). La dernière étape suit les conditions décrites par Yamamoto,¹¹⁴ aboutissant à la formation de l'acide phosphorique **231** avec un rendement de 84 %.

Une fois ces nouveaux catalyseurs synthétisés, nous les avons ensuite testés sur la réaction de formation de la diaminotétraline **216** (cf. schéma 135 et tableau 31).

(216) Meng, Y.; Slaven, W. T.; Wang, D.; Liu, T.-J.; Chow, H.-F.; Li, C.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3693-3707.

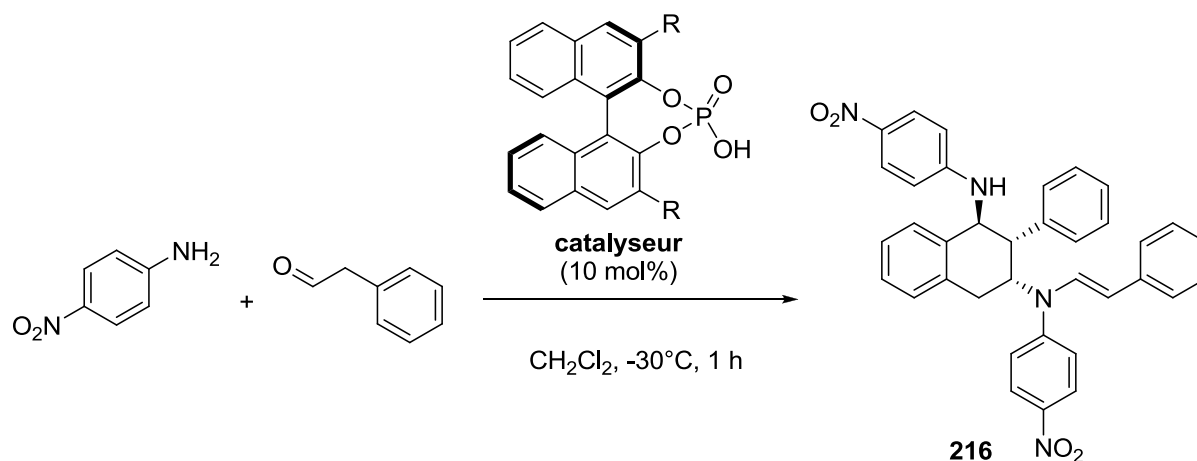


Schéma 135

entrée	R	Catalyseur	rdt (%)	ee (%)
1	β -Naph	42f	72	28
2	9-anthryl	42g	60	8
3	CH(Ph) ₂	223a	56	72
4	CH(4-MeO-C ₆ H ₄) ₂	223b	37	66
5	TRIP	231	65	88

Tableau 31

Au vu des résultats combinés des tableaux 30 et 31, nous constatons qu'il est difficile de dégager une corrélation entre d'une part les propriétés électroniques ou stériques du groupe R en position 3 et 3', et d'autre part la valeur de l'excès énantiomérique obtenu. Néanmoins, l'excès énantiomérique a pu être amélioré à 88 % avec l'utilisation du catalyseur possédant un groupe triisopropylphényle (TRIP) en position 3 et 3'. C'est donc ce catalyseur qui a été sélectionné pour la suite de l'étude de la réaction.

b. Conditions réactionnelles.

En regardant le produit final **216**, nous voyons qu'il est issu de la condensation de deux molécules d'aniline avec trois molécules d'aldéhyde. Nous avons donc modifié la quantité des réactifs introduits, en faisant réagir 1 équivalent d'aniline avec 1,5 équivalent d'aldéhyde. De plus, lors de l'optimisation de la réaction, nous avons remarqué la présence en faible quantité de certains sous-produits de dégradation, et la conversion de l'aniline n'étant pas totale même

après 15 heures, nous avons pensé qu'il s'agissait probablement de sous-produits provenant de la dégradation de l'aldéhyde. Pour remédier à ce problème, nous avons choisi d'introduire goutte à goutte le phénylacétaldéhyde en solution dans le dichlorométhane, sur une longue période de 12 heures. Après ces quelques modifications des conditions opératoires, le rendement de la réaction a pu être amélioré à 91 %, comme décrit sur le schéma 136 ci-dessous :

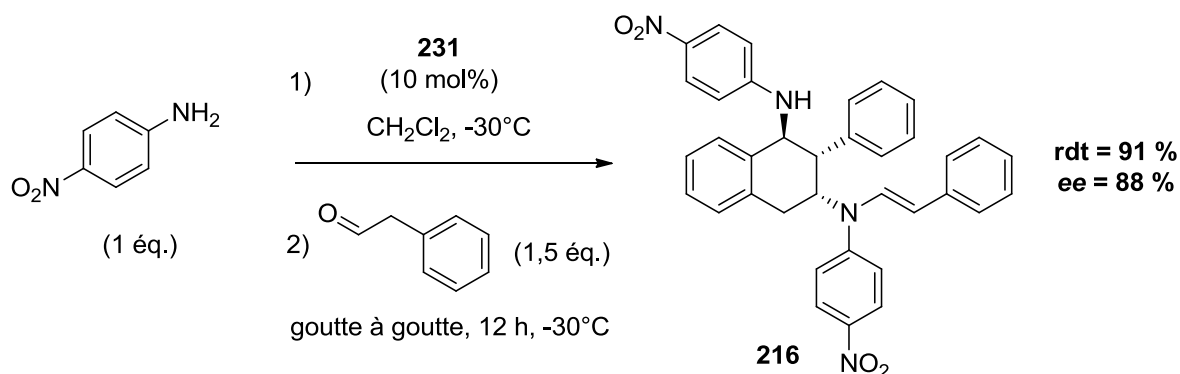


Schéma 136

3. Etendue de la réaction.

Nous avons ensuite cherché à étudier la généralité de cette réaction. Pour cela, nous avons engagé différentes anilines, toutes électro-appauvries afin d'éviter la formation de la tétrahydroquinoléine de Doebner-von Miller. Les résultats sont présentés sur le schéma 137 et le tableau 32 ci-dessous :

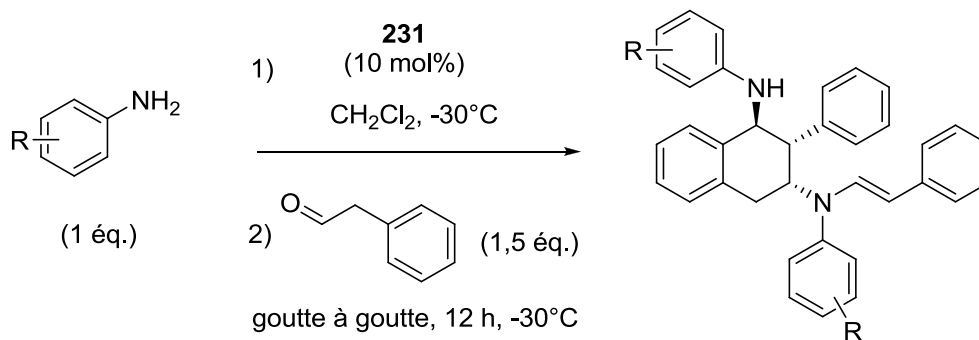
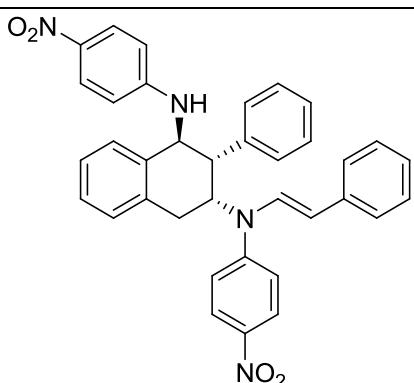
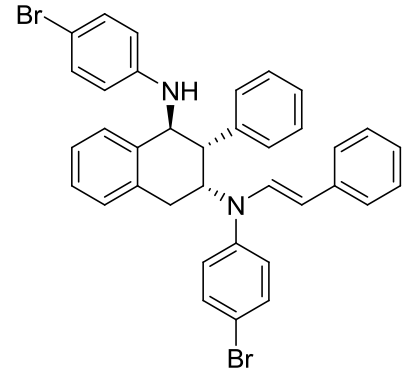
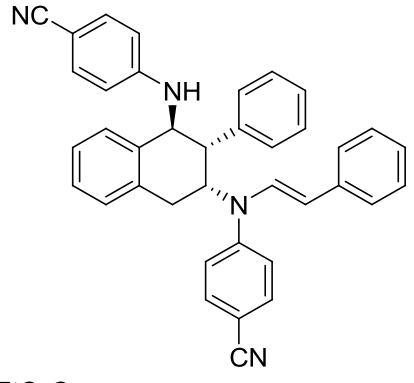
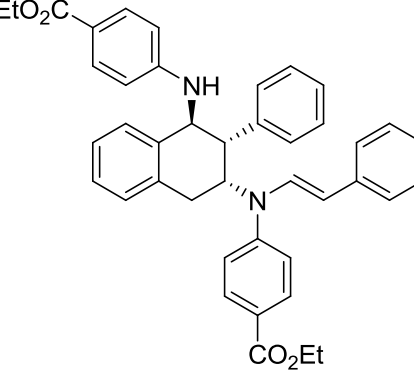


Schéma 137

entrée	R	Diamino-tétraline	Structure	<i>dr</i>	rdt (%)	<i>ee</i> (%)
1	4-NO ₂	216		> 99:1	91	88
2	4-Br	232		10:1	95	94
3	4-CN	233		21:1	83	63
4	4-CO ₂ Et	234		16:1	99	90

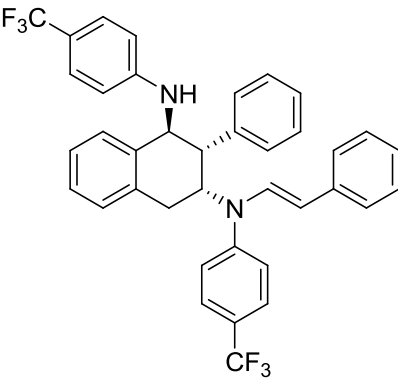
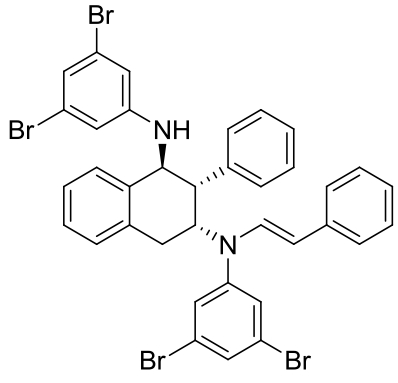
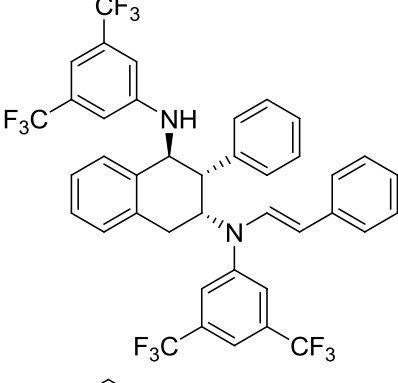
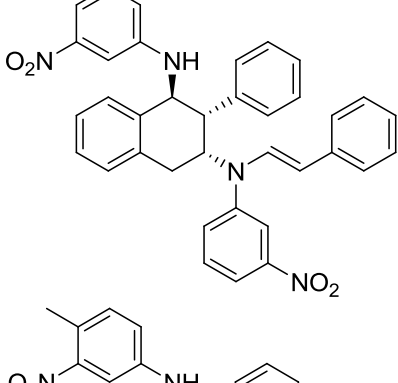
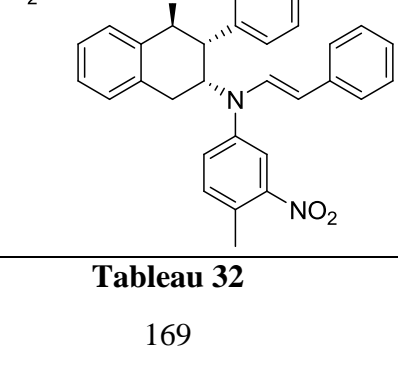
5	4-CF ₃	235		> 99:1	95	84
6	3,5-di-Br	236		> 99:1	90	75
7	3,5-di-CF ₃	237		> 99:1	51	12
8	3-NO ₂	238		> 99:1	85	81
9	4-Me-3-NO ₂	239		17:1	68	89

Tableau 32

Nous pouvons observer que la réaction se déroule correctement avec des anilines substituées en *para* (cf. entrées 1 à 5) ou en *mé*ta (cf. entrée 8), avec de très bons rendements compris entre 83 et 99 %, et de bonnes énantiosélectivités dans l'ensemble ($ee = 63-94\%$). Seules les anilines substituées en *ortho* ne sont pas compatibles avec la réaction : plusieurs essais ont en effet été effectués avec l'*ortho*-trifluorométhylaniline et l'*ortho*-fluroaniline, mais n'ont donné aucun résultat concluant. L'aniline peut également porter deux substituants (cf. entrées 6 et 9) et donner alors des résultats similaires.

Seul le cas de la 3,5-bis(trifluorométhyl)aniline donne un rendement plus faible de 51 % et un très faible excès énantiomérique de 12 %. Ces résultats sont probablement dus au fait que les deux groupes CF_3 appauvrissent très fortement en électrons le noyau aromatique de l'aniline : l'azote est alors beaucoup moins nucléophile et la formation de l'imine, et donc également de l'énamine, est beaucoup plus difficile, ce qui explique que la conversion n'est pas totale au bout de 15 heures de réaction, d'où le rendement moyen observé. De plus, si comme dans le cas de la réaction de Povarov on se réfère aux études récentes de Gschwind et Rueping (cf. figure 25),⁹⁹ l'activation de l'imine par l'acide phosphorique devrait se faire par le biais d'une paire d'ions ou par le biais d'une liaison hydrogène, ces deux modes d'activation devant *a priori* coexister vu la faible basicité de l'azote. Cependant, dans ce cas précis, la très faible basicité de l'azote due à la présence de deux groupes CF_3 peut aller à l'encontre d'une éventuelle interaction avec le proton acide du catalyseur, ce qui pourrait expliquer la faible sélectivité observée.

En ce qui concerne la diastéréosélectivité de la réaction, les 1,3-diaminotétralines sont généralement obtenues sous la forme d'un seul diastéréomère. Dans certains cas (cf. entrées 2, 3, 4 et 9), on observe la formation d'un second diastéréomère, mais la diastéréosélectivité reste tout de même très bonne ($dr = 10:1$ à $21:1$).

III. Conclusion et perspectives.

Nous sommes parvenus à mettre au point une synthèse énantiosélective de 1,3-diamino-2-(aryl)tétralines. Cette synthèse se déroule en une seule étape, avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques, et consiste en la condensation originale de deux molécules

d'aniline avec trois molécules de phénylacétaldéhyde, ces deux réactifs de départ étant facilement accessibles.

De nombreuses anilines électro-appauvries sont tolérées pour cette synthèse, et il reste encore à étudier la généralité de la réaction pour des phénylacétaldéhydes diversement substitués sur le noyau aromatique, ou bien pour des acétaldéhydes substitués par des groupes hétéro-aromatiques tels que le groupe furyle ou indolye. Ces aldéhydes n'étant pas commercialement disponibles, leur synthèse est actuellement en cours, et ils seront testés prochainement pour la réaction.

De plus, des essais de cristallisation sont actuellement en cours au laboratoire, afin de déterminer la stéréochimie absolue des composés obtenus.

Enfin, cette réaction permet de confirmer une nouvelle fois le caractère non concerté de la réaction de Povarov dans le cas d'un diénophile azoté, puisqu'il y a bien formation d'un intermédiaire **240**, qui est ensuite piégé de manière intramoléculaire par le noyau aromatique provenant du phénylacétaldéhyde, conduisant ainsi à la tétraline et non à la tétrahydroquinoléine (cf. schéma 138).

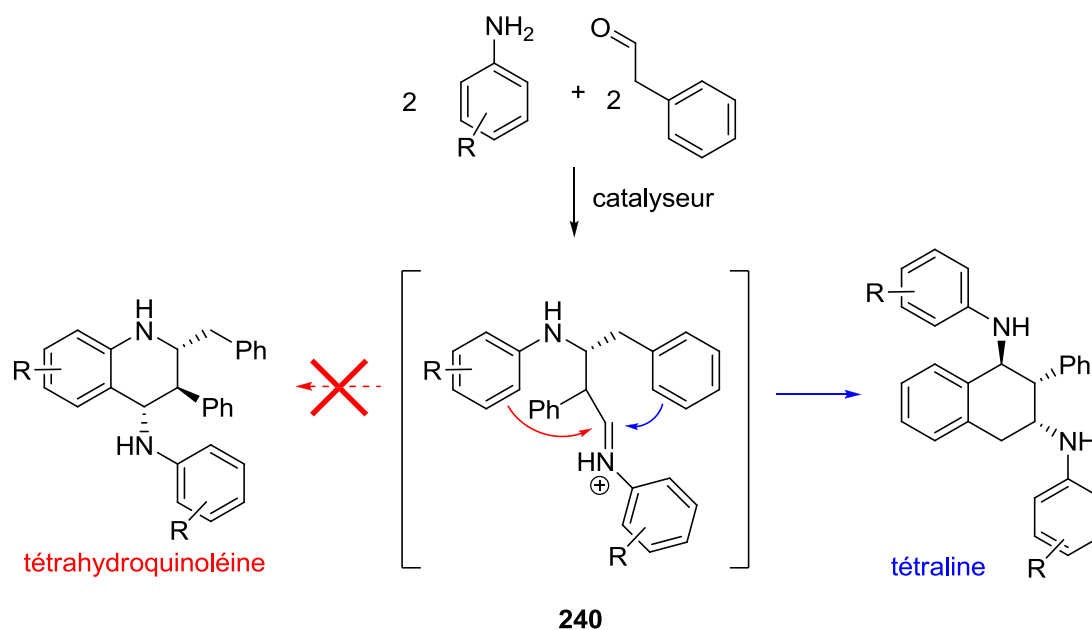


Schéma 138

**CHAPITRE V. UTILISATION D'ENE-
THIOUREES POUR LA SYNTHESE
D'HEXAHYDRO-
PYRROLOQUINOLEINES.**

I. Les dérivés d'ène-urées : des diénophiles cycliques de choix.

1. Problématique de départ.

Les composés possédant une structure du type hexahydropyrroloquinoléine sont très intéressants d'un point de vue synthétique, ce motif étant la base de produits naturels tels l'acide martinellique ou la martinelline, de puissants antagonistes de la bradykinine déjà présentés précédemment (cf. figure 31).

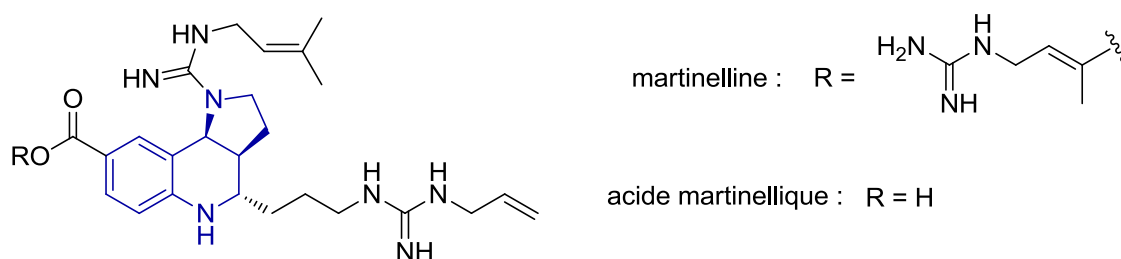


Figure 31

La première synthèse totale asymétrique de ces molécules a été effectuée par Ma en 2001 (cf. schéma 139).²¹⁷

(217) Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2189-2191.

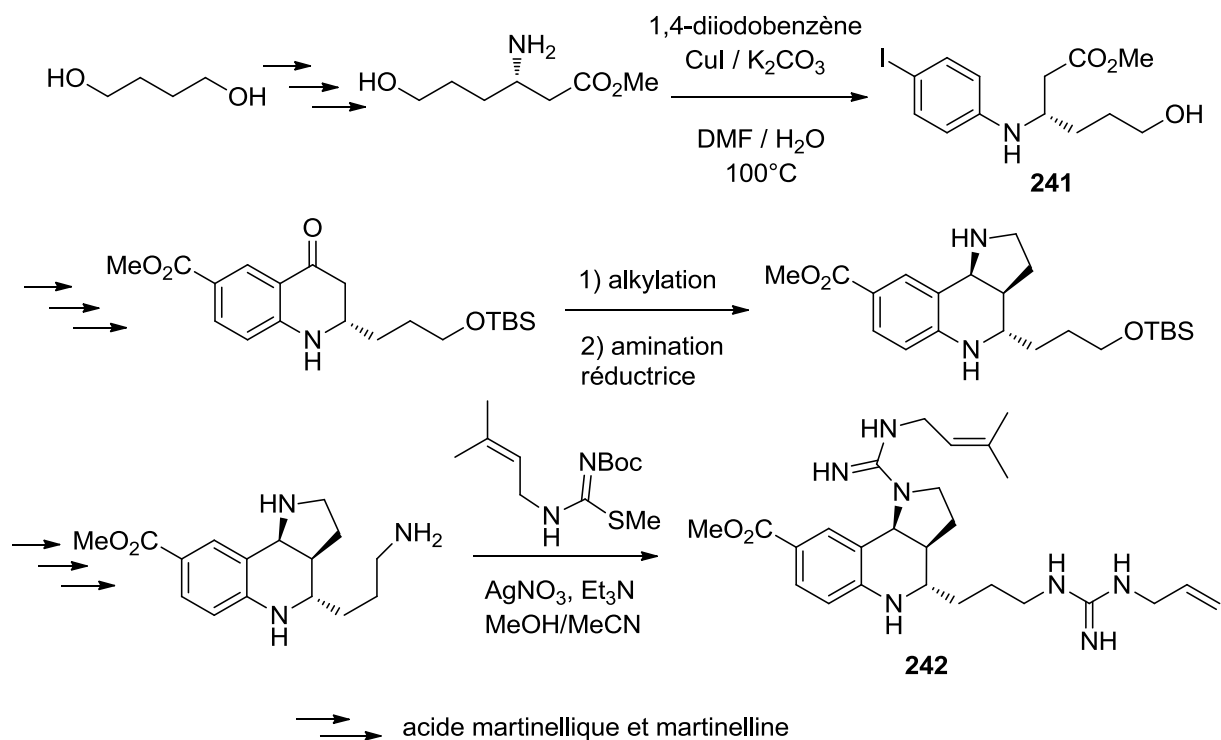


Schéma 139

Les étapes clés de cette synthèse sont notamment une réaction de couplage au cuivre (I) pour former le composé **241**, et une réaction de guanidination permettant d'accéder à la molécule **242**.

Depuis, de nombreux efforts synthétiques ont été entrepris en vue de la synthèse de ces alcaloïdes,^{47,218,219,220,221,222} et plusieurs autres synthèses asymétriques ont été rapportées.^{223,224,225} On peut également citer une synthèse formelle asymétrique effectuée par Jacobsen en 2010 (cf. schéma 140).¹⁵⁰

- (218) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6417-6419.
- (219) Snider, B. B.; Ahn, Y.; O'Hare, S. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4217-4220.
- (220) Xia, C.; Heng, L.; Ma, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9405-9409.
- (221) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Walker, A. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3977-3984.
- (222) Yoshitomi, Y.; Arai, H.; Makino, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11568-11579.
- (223) Ikeda, S.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 504-506.
- (224) Badarinarayana, V.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2607-2610.
- (225) Shirai, A.; Miyata, O.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Procter, D. J.; Sucunza, D.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4464-4475.

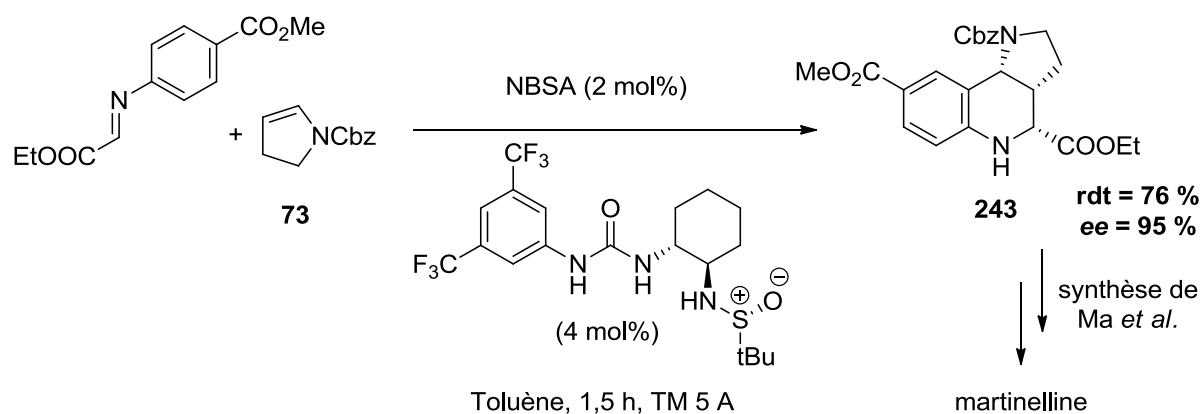


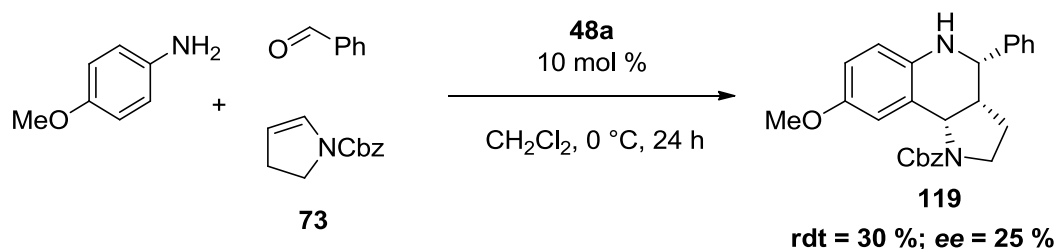
Schéma 140

Les auteurs ont ici utilisé une réaction de Povarov entre l'ène-carbamate **73** et une imine dérivée du glyoxylate d'éthyle, qui permet la formation énantiosélective de l'hexahydropyrroloquinoléine **243**, ce composé étant un intermédiaire de la synthèse totale racémique de la martinelline effectuée par Ma en 2002.²²⁰

Comme on l'a vu dans la conclusion du chapitre II, Jacobsen a généralisé cette synthèse d'hexahydropyrroloquinoléines à de nombreuses imines issues d'anilines diversement substituées et d'aldéhydes aromatiques (cf. schéma 72).

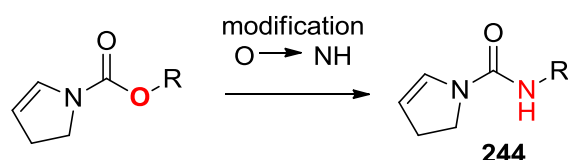
De plus, on a précédemment décrit (cf. schéma 15 et schéma 17) des synthèses multicomposants racémiques d'hexahydropyrroloquinoléines mises au point par Batey et Powell.^{45,47}

Cependant, il n'existe pas encore à ce jour de synthèse multicomposants et énantiosélective d'hexahydropyrroloquinoléines, qui puisse également être généralisée à tous les types d'anilines et d'aldéhydes (aromatiques et surtout aliphatiques). Nous sommes parvenus dans le chapitre II à mettre au point une MCR énantiosélective de Povarov très générale. Cependant, une des limitations de cette réaction est l'utilisation d'ène-carbamates cycliques tel que l'ène-carbamate **73** (cf. schéma 141) :

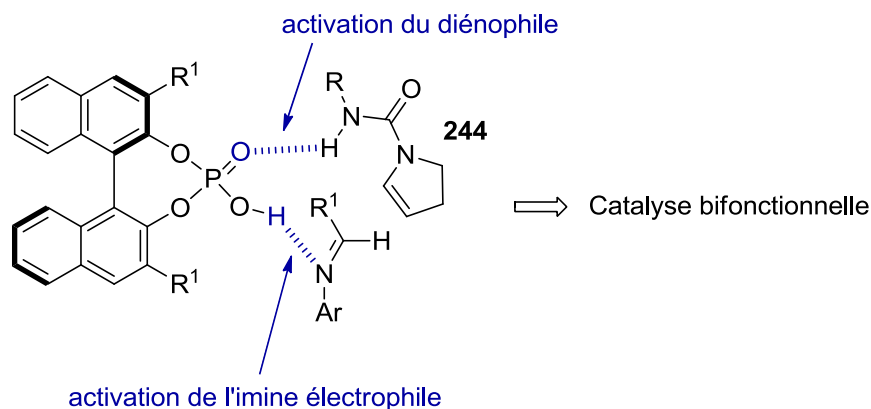
**Schéma 141**

Dans ce cas, on voit que la réactivité et la sélectivité de la réaction sont toutes les deux très mauvaises, ceci étant dû à l'absence de liaison N–H pouvant interagir par liaison hydrogène avec le site base de Lewis du catalyseur acide phosphorique.

Pour pallier ce problème, nous avons alors décidé de modifier la structure de l'ène-carbamate cyclique en remplaçant l'oxygène du groupe carbamate par le motif N–H : nous nous sommes alors tournés vers les dérivés **244** de type ène-urée (cf. figure 32).

**Figure 32**

Ainsi nous faisons l'hypothèse qu'une réaction de Povarov entre une imine et une ène-urée puisse avoir lieu par le biais d'une catalyse bifonctionnelle comme dans le cas des ène-carbamates : l'hydrogène acide de l'acide phosphorique activerait l'imine, tandis que son oxygène base de Lewis activerait l'ène-urée par liaison hydrogène avec l'atome d'hydrogène de la liaison N–H (cf. figure 33).

**Figure 33**

2. Synthèse.

Contrairement à leurs homologues hexacycliques, la synthèse des réactifs de type ène-urées pentacycliques comme le composé **244** ou bien son analogue soufré de type ène-thiourée n'a jamais été rapportée dans la littérature à notre connaissance. Ainsi, Magnus²²⁶ a montré que la formation des homologues hexacycliques était possible par réaction d'azoturation suivie de l'élimination d'acide azothydrique, mais n'avait pas lieu pour les urées pentacycliques (cf. schéma 142 (a)). De même, Nomura²²⁷ est parvenu à isoler l'ène-urée hexacyclique **245** par réaction de benzyloxylation suivie de l'élimination d'acide benzoïque, mais cette même réaction ne donne aucun produit dans le cas d'un réactif pentacyclique (cf. schéma 142 (b)).

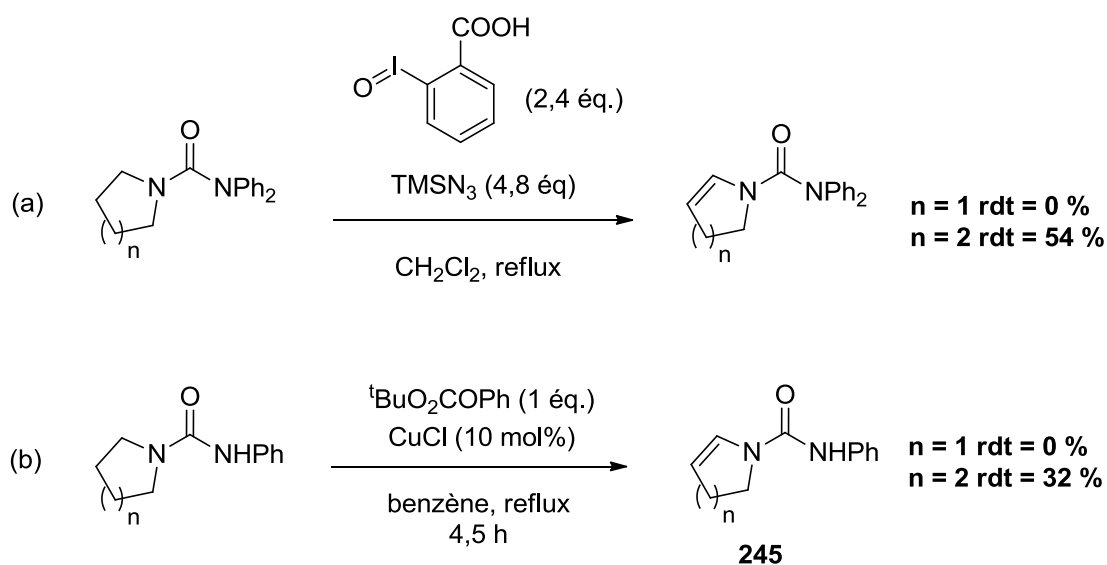


Schéma 142

En définitive, dans le cas des composés pentacycliques, seuls des précurseurs de type uréo-éthers ou thiouréo-éthers ont pu être synthétisés, notamment par Batey (cf. schéma 143).^{228,229}

(226) P. Magnus; C. Hulme; Weber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4501-4502.

(227) Murata, S.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1259-1262.

(228) Batey, R. A.; Powell, D. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2362-2363.

(229) Twin, H.; Wen, W. W. H.; Powell, D. A.; Lough, A. J.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1841-1844.

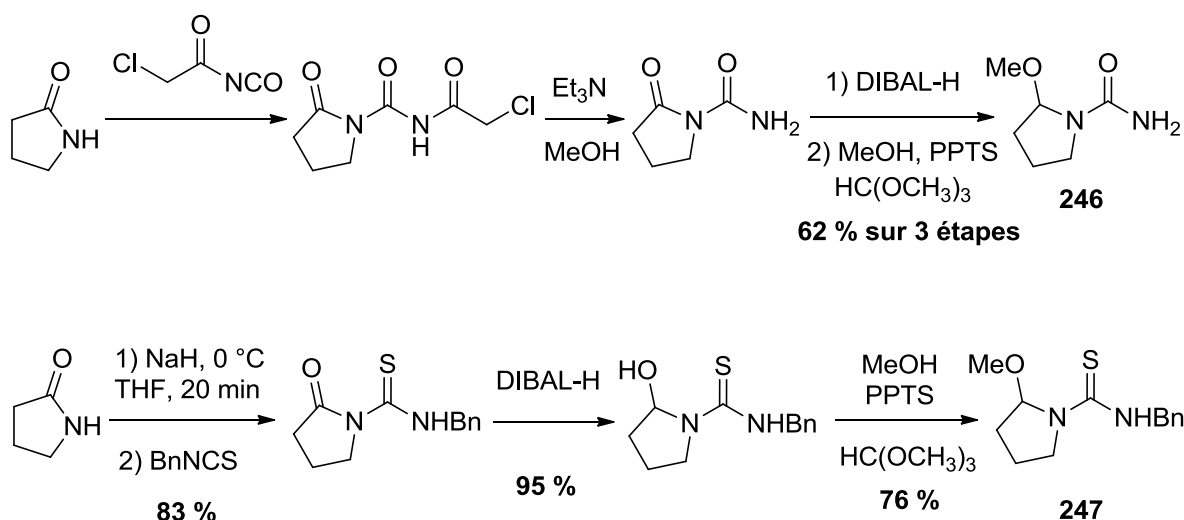


Schéma 143

Ces composés sont préparés à partir de la pyrrolidin-2-one. Celle-ci est protégée en urée ou thiourée par traitement avec un isocyanate ou un isothiocyanate respectivement. Puis, une réduction de la double liaison C=O du cycle par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) permet d'obtenir le *N,O*-hémiaцétal correspondant, qui est ensuite protégé sous forme d'éther, aboutissant ainsi à l'uréo-éther **245** et au thiouréo-éther **247** respectivement.

Ce type de précurseurs peut alors générer dans le milieu réactionnel l'ène-urée ou l'ène-thiourée correspondante. Ainsi, en présence de triflate de dysprosium Dy(OTf)_3 , Batey a pu synthétiser l'hexahydropyrroloquinoléine **248** (cf. schéma 144).

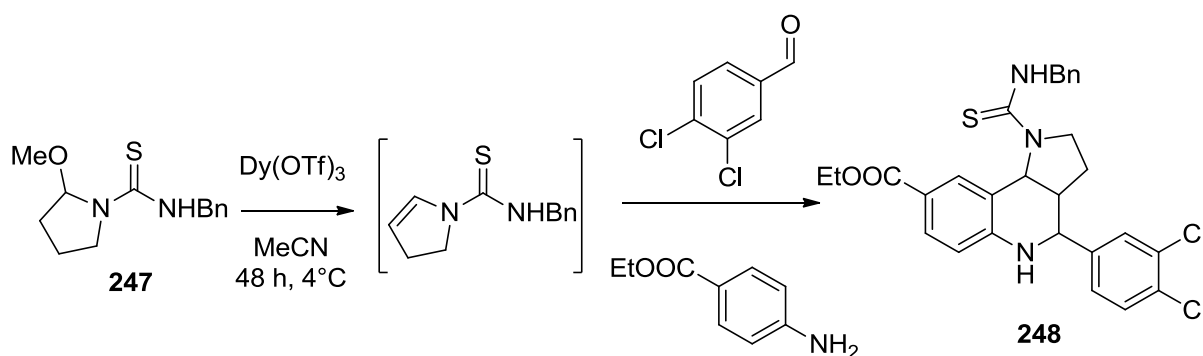


Schéma 144

Nous devons donc mettre au point une synthèse de ce type de réactifs. Pour cela, nous nous sommes inspirés de la synthèse de l'ène-carbamate cyclique **73** (cf. schéma 42), en protégeant dans une première étape la pyrrolidin-2-one en urée par l'action de

benzylisocyanate, puis en effectuant une seconde étape de réduction/déshydratation par traitement avec le Super-Hydride® puis avec l'anhydride trifluoroacétique (cf. schéma 145).

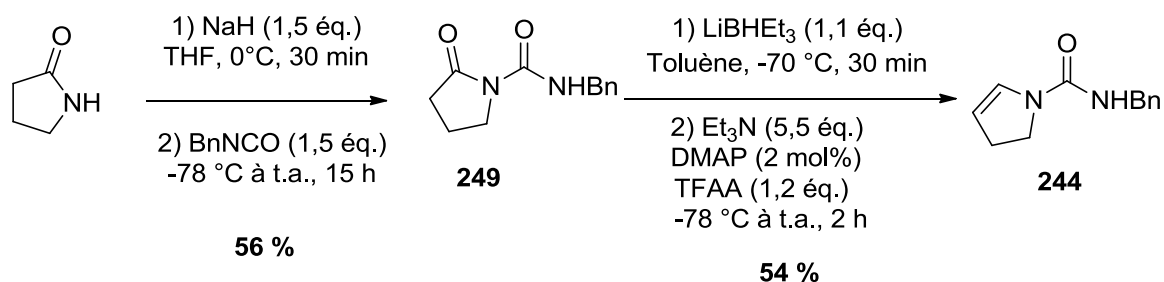


Schéma 145

Nous avons également effectué la synthèse d'ène-thiourées. En effet, le remplacement de l'oxygène de l'urée par un atome de soufre peut moduler l'acidité du proton (pK_a (urée) = 27 ; pK_a (thiourée) = 21).^{230,231} De cette façon, si l'hypothèse de départ d'une activation par liaison hydrogène se vérifie, l'acidité du proton peut avoir une influence sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. Les résultats des différentes synthèses sont présentés sur le schéma 146 et le tableau 33 ci-dessous :

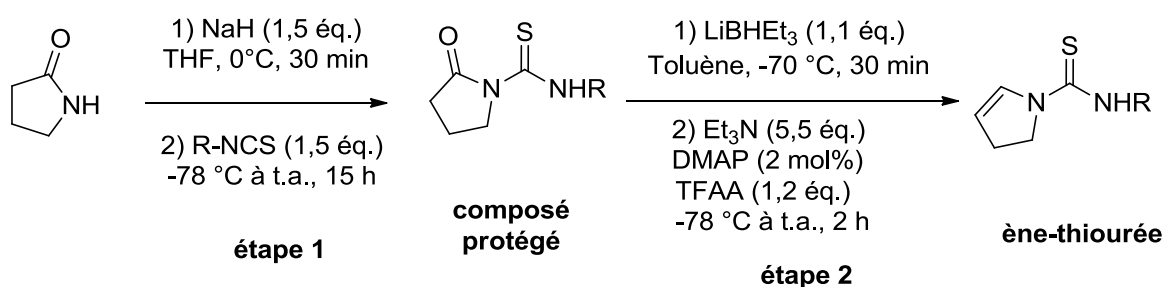


Schéma 146

entrée	R	Composé protégé	rdt (%) étape 1	ène-thiourée	rdt (%) étape 2
1	Bn	250	97	253	32
2	^t Bu	251	27	254	36
3	3,5-di-CF ₃ -C ₆ H ₄	252	50	255	31

Tableau 33

Enfin, nous avons également synthétisé une ène-thiourée possédant un cycle à 6 atomes, en partant non plus de la pyrrolidin-2-one mais de la pipéridin-2-one, en suivant la même stratégie de synthèse que précédemment (cf. schéma 147).

(230) Ripin, D. H.; Evans, D. A.; http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf, Ed.

(231) Kern, J. M.; Sauer, J. D.; Federlin, P. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3023-3033.

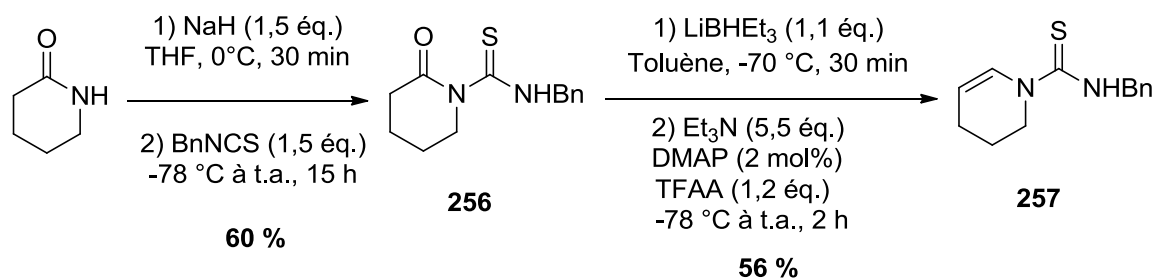


Schéma 147

Si ce type de substrat est compatible avec la réaction de Povarov, nous pourrions alors avoir accès à d'autres composés tricycliques de type octahydrobenzo-1,6-naphthyridines.

II. Résultats expérimentaux.

1. Optimisation du catalyseur et des conditions réactionnelles.

Une fois tous ces diénophiles synthétisés, nous avons donc essayé la réaction multicomposants entre un aldéhyde, une aniline et l'ène-urée **244**. Ayant en vu une éventuelle synthèse de la martinelline, nous avons choisi d'utiliser le *para*-aminobenzoate d'éthyle comme aniline et l'aldéhyde **260** présentant un groupe N₃ pouvant être ultérieurement transformé. La synthèse de cet aldéhyde est décrite sur le schéma 148 ci-dessous ;

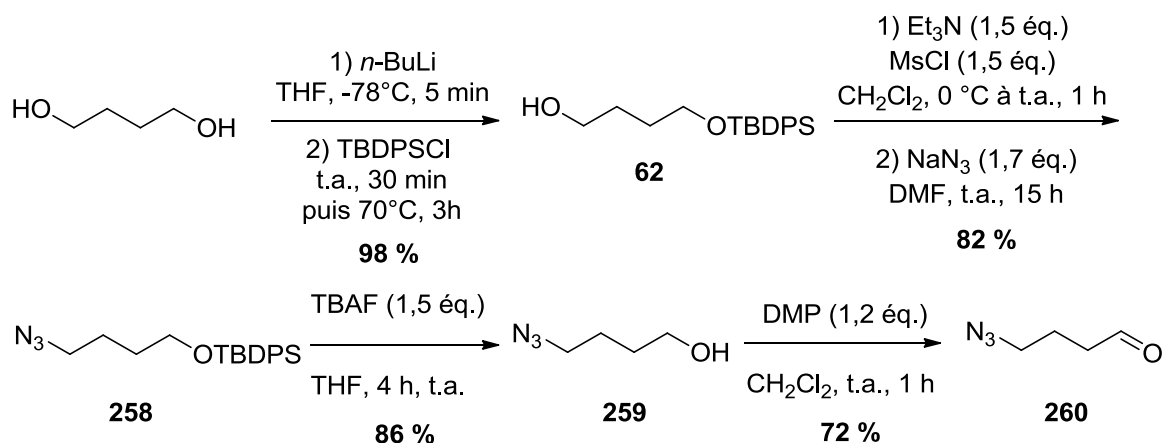


Schéma 148

Le butan-1,4-diol est tout d'abord mono-protégé par un groupe silylé. La seconde fonction alcool est alors mésoylée puis substituée par l'azoture de sodium pour former l'azoture **258**. Celui-ci est ensuite déprotégé par action du TBAF, et l'alcool **259** obtenu peut alors être oxydé par le périodinane de Dess-Martin pour aboutir à l'aldéhyde souhaité **260**, le rendement global de cette synthèse étant de 50 %.

Nous avons donc mélangé cet aldéhyde avec l'aniline et l'ène-urée **244**, en présence du catalyseur **48a** qui était le meilleur catalyseur pour la réaction de Povarov avec les ène-carbamates (cf. schéma 149).

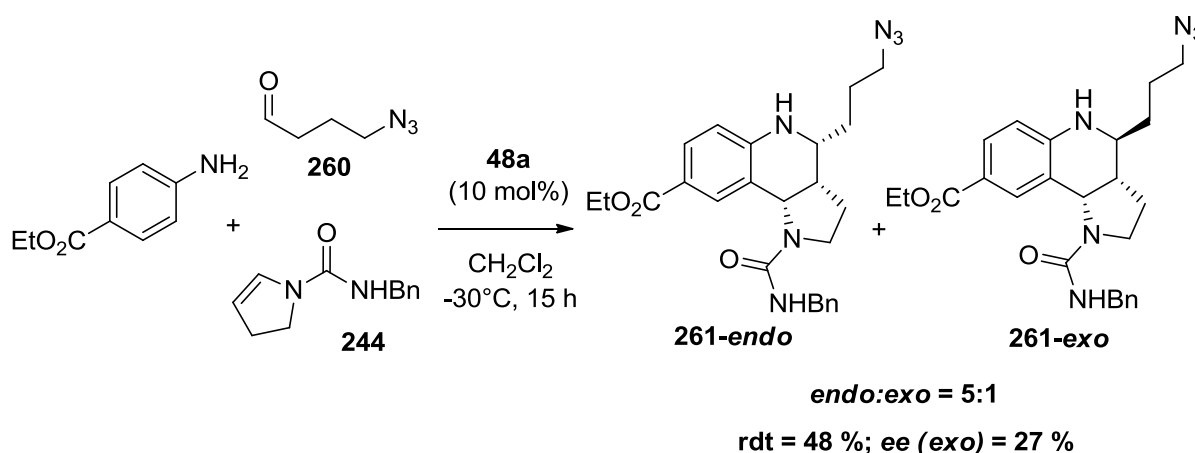


Schéma 149

L'aldéhyde utilisé étant un aldéhyde aliphatique linéaire, nous nous sommes placés à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour éviter la formation de sous-produit de Doebner-von Miller. De plus, voyant que la réactivité de l'ène-urée était moins élevée que celle des ène-carbamates, nous avons choisi de laisser la réaction se dérouler pendant 15 heures.

Nous voyons alors que l'on a bien formation du produit attendu **261** de type hexahydropyrroloquinoléine. Cependant, le rendement est plus faible que pour les ène-carbamates, et surtout l'énantiosélectivité est faible ($ee = 27\%$).

En ce qui concerne la diastéréosélectivité de la réaction, elle est également plus modérée que celle observée dans le cas de l'utilisation des ène-carbamates, puisqu'on observe la formation de deux diastéréomères *endo* et *exo* dans des proportions de 5 pour 1 respectivement. La stéréochimie relative des composés **261-endo** et **261-exo** n'a pas pu être déterminée par analyses constantes de couplage de RMN du proton, la différence étant très

minime en ces deux diastéréomères.²³² Nous avons donc effectué des analyses NOESY pour déterminer sans ambiguïté leur stéréochimie relative (cf. figure 34).

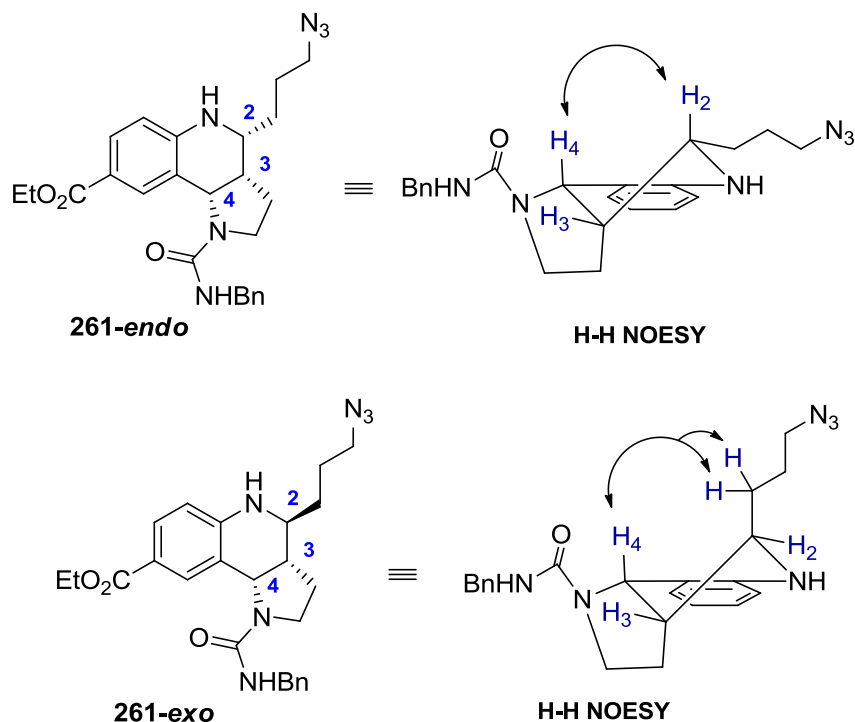


Figure 34

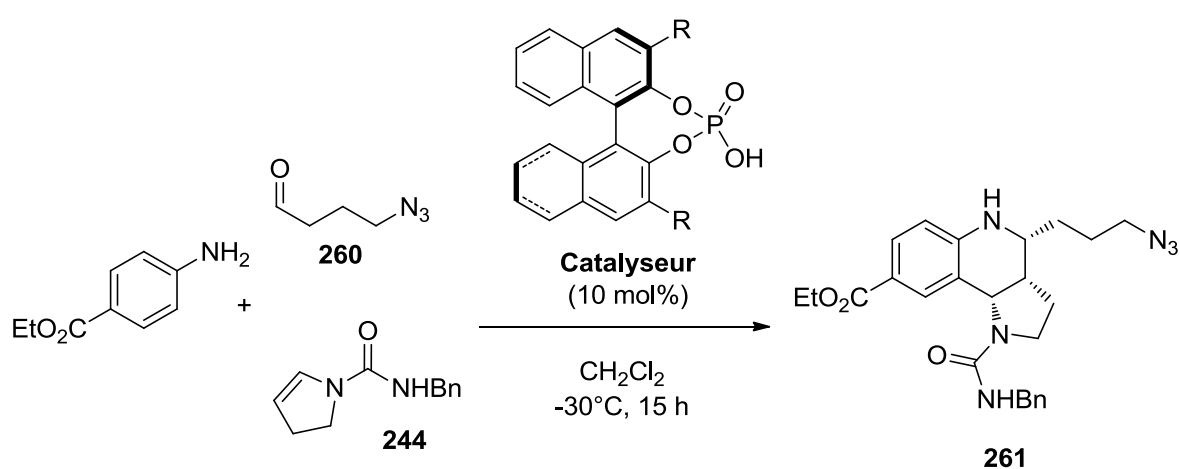
Dans le cas du composé *endo*, on observe une corrélation entre les protons H₂ et H₄, mais aucune corrélation entre le proton H₄ et le groupe CH₂ de la chaîne située sur le carbone C₂, ce qui montre que les substituants en position 2 et 4 se trouvent du même côté. En outre, dans le cas du composé *exo*, on observe une corrélation entre le proton H₄ et le groupe CH₂ de la chaîne située sur le carbone C₂, mais aucune corrélation entre les protons H₂ et H₄, ce qui montre que les substituants en position 2 et 4 se trouvent en *trans* l'un de l'autre.

L'obtention du stéréomère majoritaire *endo* dans notre cas peut être comparée aux résultats déjà décrits dans la littérature concernant les réactions de Povarov avec des diénophiles pentacycliques. Ainsi, dans le cas de l'utilisation du dihydrofurane comme diénophile, Ma⁴² obtient une faible diastéréosélectivité en faveur du composé *exo* ($dr < 75:25$), tout comme Jacobsen¹⁵⁰ ($dr = 4:1$), mais Akiyama⁵⁵ observe la formation du composé *endo* très majoritaire ($dr > 96:4$). De plus, dans le cas du cyclopentadiène comme diénophile, Feng¹⁵¹ obtient une diastéréosélectivité en faveur du composé *endo* ($dr > 81:19$), tandis que dans le cas de dérivés d'énamines comme diénophiles, Jacobsen¹⁵⁰ constate une

(232) Hadden, M.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215-1218.

diastéréosélectivité modérée en faveur de l'isomère *exo* ($dr < 4,2:1$). Enfin, comme nous l'avons déjà mentionné au chapitre II, Powell et Batey⁴⁷ sont parvenus à jouer sur les conditions expérimentales (température, solvant, et catalyseur acide, cf. schéma 17) pour modifier la diastéréosélectivité obtenue.

Afin d'essayer d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction, comme pour la synthèse de tétralines du chapitre IV, nous avons testé d'autres catalyseurs pour cette réaction (cf. schéma 150 et tableau 34).



entrée	R	Catalyseur	rdt (%)	<i>dr</i> (<i>endo:exo</i>)	<i>ee</i> (%)
1	4-Cl-C ₆ H ₄ [H8]	48a	48	5:1	27
2	4-MeO-C ₆ H ₄	42c	34	4:1	5
3	4- ^t Bu-C ₆ H ₄	42d	61	5:1	9
4	SiPh ₃	51	41	4:1	42
5	CH(Ph) ₂	223a	56	5:1	29
6	CH(4-MeO-C ₆ H ₄) ₂	223b	37	5:1	35
7	9-anthryl	42g	56	3,5:1	20
8	TRIP	231	72	5:1	88

Tableau 34

Nous pouvons constater que la taille du groupe présent en position 3 et 3' du catalyseur semble influencer l'énantiosélectivité de la réaction. Les meilleurs résultats (rdt = 72 % et

$ee = 88\%$) sont obtenus avec le catalyseur **231** (cf. entrée 8) possédant un groupe 2,4,6-triisopropylphényle en position 3 et 3' : c'est donc celui-ci qui a été choisi pour la suite de l'étude de la réaction.

2. Etendue de la réaction.

a. Cas des ène-thiourées.

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, nous avons cherché à généraliser cette réaction à l'utilisation de l'ène-thiourée **253** (cf. schéma 151).

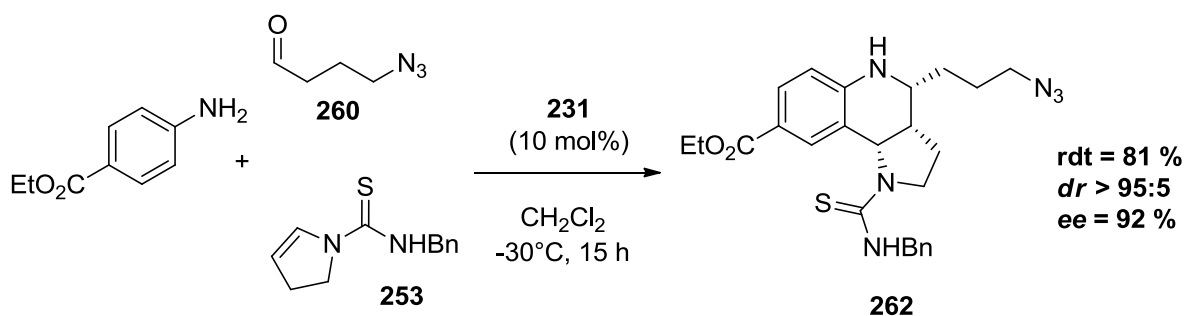


Schéma 151

Nous constatons une importante influence de la fonction thio-urée sur tous les plans par rapport à la fonction urée : le rendement passe de 72 à 81 %, la diastéréosélectivité est totale pour le composé *endo*, et l'énantiosélectivité est améliorée de 88 à 92 %. L'acidité du proton du groupe NH du diénophile semble donc importante pour la réactivité et la sélectivité de la réaction, et ceci tend à confirmer notre hypothèse d'une catalyse bifonctionnelle.

Pour la suite de l'étude, nous avons donc choisi les ène-thiourées pour diénophiles, l'ène-thiourée **253** ayant en plus l'avantage d'être un solide stable pendant plusieurs mois à température ambiante, alors que l'ène-urée **244** est une pâte incolore qui se dégrade relativement rapidement, même à basse température sous argon, et qui nécessite d'être synthétisée peu de temps avant son utilisation dans la réaction de Povarov. De plus, la stéréochimie relative de l'hexahydropyrroloquinoléine majoritaire étant l'inverse de celle de

la martinelline, nous avons abandonné l'utilisation de l'aldéhyde **260** non commercial en le remplaçant par le propanal.

Nous avons ensuite essayé de voir l'influence que pouvait avoir le substituant présent sur l'atome d'azote du groupe NH sur l'ène-thiourée (cf. schéma 152 et tableau 35).

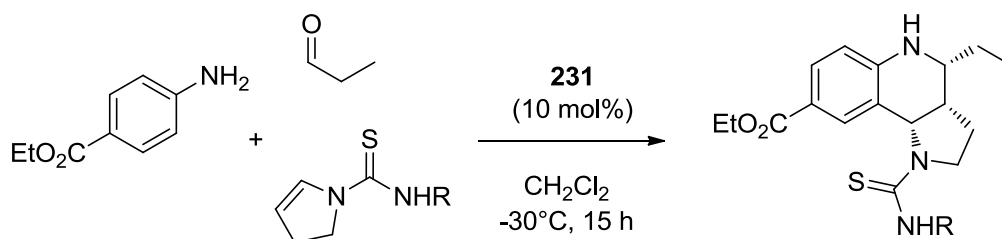


Schéma 152

entrée	R	Produit	Structure	rdt (%)	<i>dr</i> (endo:exo)	<i>ee</i> (%)
1	Bn	263		84	10:1	91
2	^t Bu	264		0	n.d.	n.d.
3	3,5-di- CF ₃ -C ₆ H ₄	265		79	10:1	75

Tableau 35

Nous observons un chute de l'énantiosélectivité dans le cas du groupe 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle (cf. entrée 3, *ee* = 75 %). Ce groupe, par son effet électronique attracteur, augmente l'acidité du proton de la liaison N-H : il ne faut donc pas *a priori* une fonction trop acide pour obtenir une bonne énantiosélectivité. De plus, dans le cas d'un groupe *tert*-butyle (cf. entrée 2), aucun produit n'est observé. L'important encombrement

stérique généré par ce groupe près de la liaison N–H empêche la réaction d’avoir lieu : cela confirme une nouvelle fois la nécessité de cet atome d’hydrogène pour la réaction, et donc conforte l’hypothèse d’une catalyse bifonctionnelle.

Nous avons donc retenu l’ène-thiourée **253** portant un groupe benzyle pour la suite de l’étude de la réaction.

b. Cas des aldéhydes.

b.1. Aldéhydes aliphatiques.

Une fois le diénophile choisi, nous avons ensuite essayé de généraliser la réaction à d’autres aldéhydes (cf. schéma 153 et tableau 36).

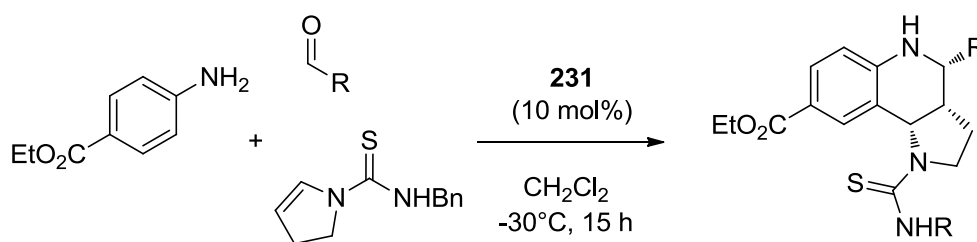


Schéma 153

entrée	R	Produit	Structure	rdt (%)	<i>dr</i> (endo:exo)	<i>ee</i> (%) endo (exo)
1	Et	263		84	10:1	91 (66)
2	<i>i</i> Pr	266		64	11:1	98 (73)

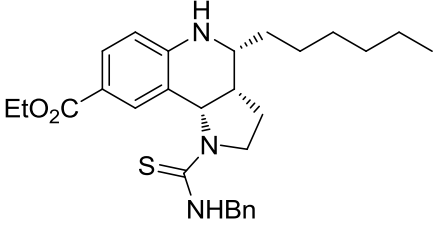
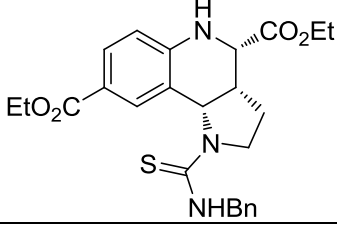
3	n-Hex	267		93	7:1	93 (28)
4	CO ₂ Et	268		77	7:1	55 (n.d.)

Tableau 36

Nous voyons que la réaction tolère bien les aldéhydes aliphatiques linéaires (cf. entrée 1 et 3), les hexahydropyrroloquinoléines correspondantes étant obtenues avec de très bons rendements (84 et 93 %) et d'excellents excès énantiomériques (91 et 93 %). Dans le cas d'un aldéhyde aliphatique substitué en α tel que l'isobutyraldéhyde (cf. entrée 2), le rendement est légèrement inférieur (64 %), cette différence étant probablement due à la gêne stérique plus importante, mais l'énantiosélectivité reste excellente ($ee = 98\%$). En ce qui concerne la diastéréosélectivité, celle-ci se fait toujours en faveur du composé *endo*, et reste tout à fait correcte dans tous les cas ($> 7:1$). On peut toutefois noter que l'excès énantiomérique du diastéréomère *exo* est à chaque fois inférieur à celui obtenu pour le composé *endo*, cette différence ne pouvant pas être clairement rationalisée. Enfin, lors de l'utilisation du glyoxylate d'éthyle (cf. entrée 4), la réaction se déroule correctement (rdt = 77 %), mais l'excès énantiomérique observé est moyen, seulement de 55 %.

b.2. Aldéhydes aromatiques.

La réaction se déroulant dans de très bonnes conditions pour des aldéhydes aliphatiques, nous avons ensuite testé des aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés (cf. schéma 154).

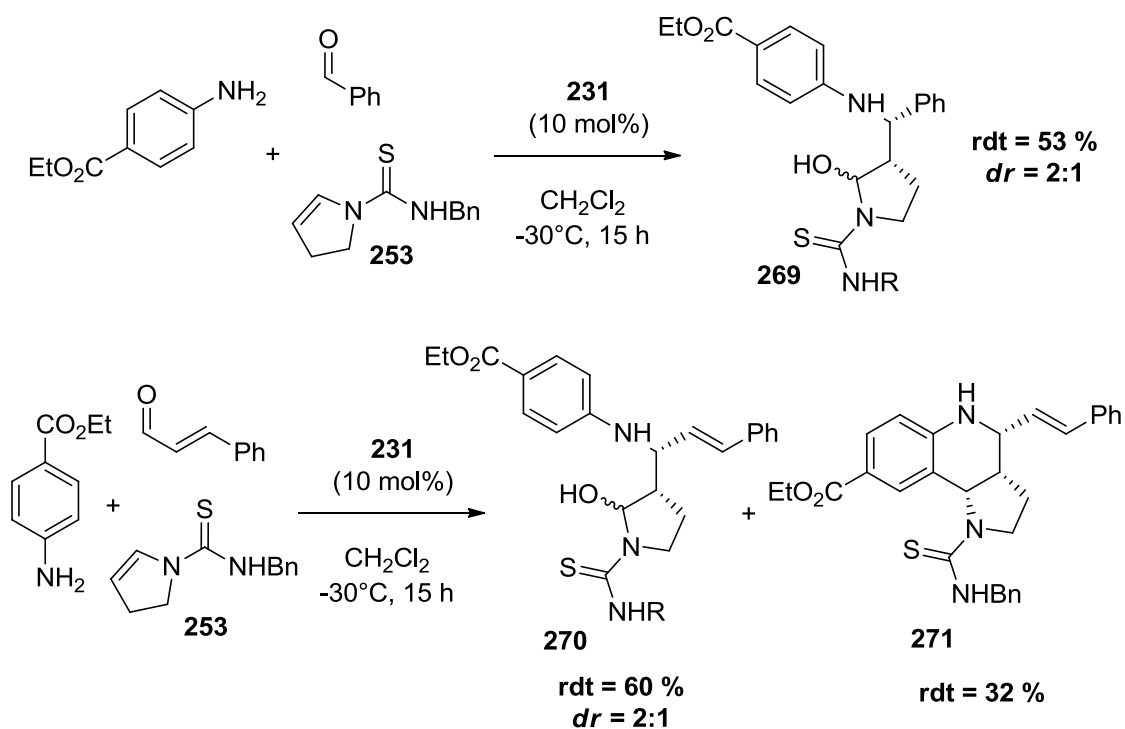


Schéma 154

Très étrangement, nous observons la formation de l'hexahydropyrroloquinoléine de manière minoritaire dans le cas du cinnamaldéhyde (rdt = 32 %), et pas du tout dans le cas du benzaldéhyde. A chaque fois, le produit majoritairement formé est le *N,O*-hémiacétal issu du piégeage de l'intermédiaire immonium **272** par une molécule d'eau (cf. schéma 155).

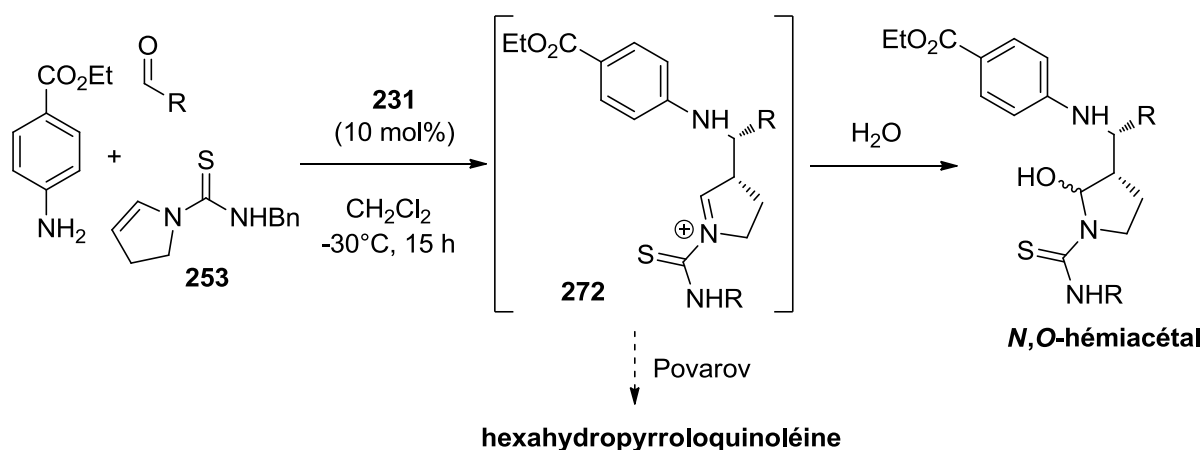


Schéma 155

Cette observation permet de confirmer ce à quoi nous nous attendions, à savoir un mécanisme en deux étapes pour cette réaction de Povarov utilisant des dérivés d'ène-urées comme diénophiles.

Cependant, cette différence de réactivité entre les aldéhydes aliphatiques et aromatiques demeure inexplicée. On peut faire l'hypothèse qu'il existe peut-être une différence de stabilité conformationnelle au niveau de l'intermédiaire immonium **272**, qui défavoriserait la substitution aromatique de Friedel-Crafts dans le cas d'aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés.

Afin d'éviter la formation de ce produit, nous avons cherché à éliminer l'eau qui se forme dans le milieu réactionnel au cours de la condensation de l'aldéhyde et de l'aniline en imine. Ainsi, nous avons testé différents agents desséchants (tamis moléculaire 3 Å, 4 Å, MgSO_4 anhydre), et le rendement en hexahydropyrroloquinoléine **271** dans le cas du cinnamaldéhyde a pu être amélioré jusqu'à 49 %. Cependant, un autre produit secondaire de type aminal se forme, issu du piégeage de l'immonium par une seconde molécule d'aniline (cf. schéma 156).

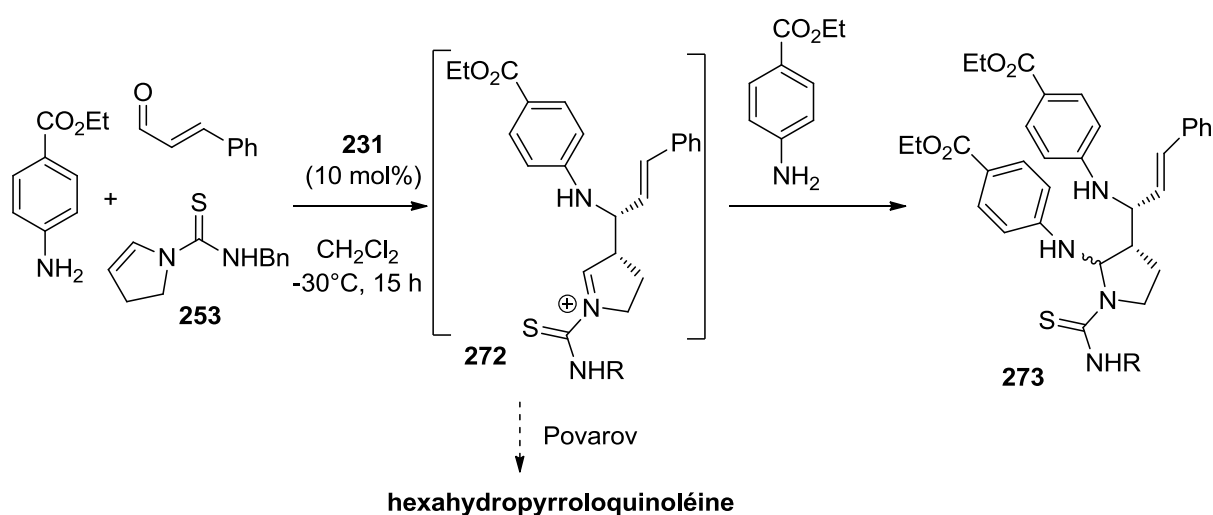


Schéma 156

Il semble donc que la cyclisation de Friedels-Crafts soit difficile dans ce cas, d'autant plus que l'aniline est substituée par une fonction ester électro-attractrice. Afin de pallier ce problème, nous avons donc remplacé cette aniline par la *para*-méthoxyaniline beaucoup plus riche en électrons, donc beaucoup plus apte à effectuer la réaction de Friedel-Crafts (cf. schéma 157 et tableau 37).

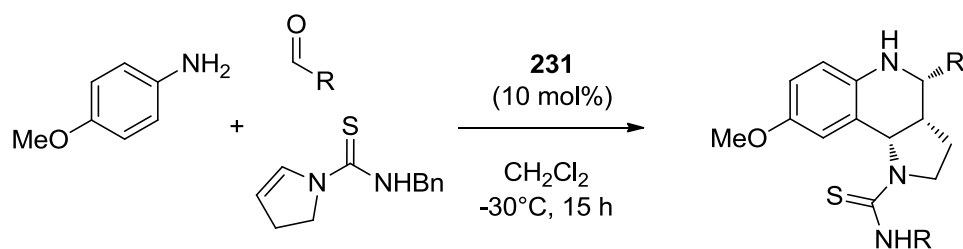


Schéma 157

entrée	R	Produit	Structure	rdt (%)	<i>dr</i> (<i>endo:exo</i>)	<i>ee</i> (%) <i>endo</i>
1	Ph- CH=CH ₂	274		68	9:1	91
2	Ph	275		72	> 95:5	84
3	4-Br-C ₆ H ₄	276		81	14:1	93
4	4-CN-C ₆ H ₄	277		77	> 95:5	96
5	3-MeO-C ₆ H ₄	278		81	16:1	98

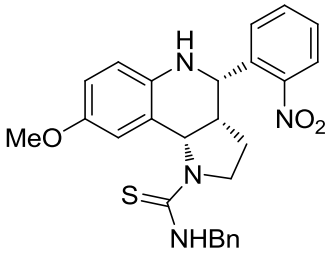
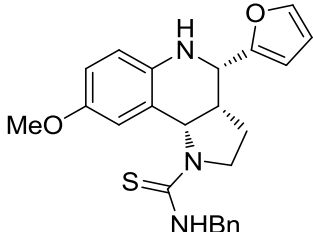
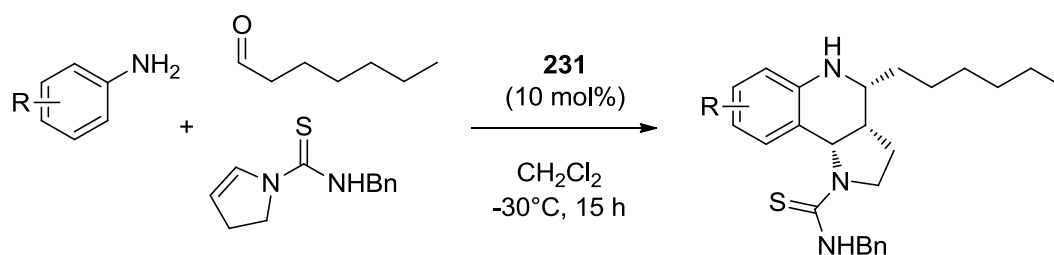
6	2-NO ₂ - C ₆ H ₄	279		57	11:1	96
7	2-furyl	280		83	9:1	86

Tableau 37

Nous pouvons constater que cette fois-ci la réaction se déroule très bien, sans aucune trace de produit secondaire de type *N,O*-acétal. Les rendements sont très bons (68-83 %) excepté pour le cas de *l'ortho*-nitrobenzaldéhyde, plus encombré stériquement (cf. entrée 6, rdt = 57 %). L'aldéhyde aromatique peut être substitué en *para*, en *mé*ta ou en *ortho*, avec des groupes électro-attracteurs ou électro-donneurs, et la réaction tolère également les aldéhydes hétéro-aromatiques (cf. entrée 7) : dans tous les cas, les excès énantiomériques restent très bons (84-98 %).

c. Cas des anilines.

Nous avons ensuite cherché à généraliser la réaction à tous types d'anilines. Les résultats obtenus sont présentés sur le schéma 158 et le tableau 38 ci-dessous :

**Schéma 158**

entrée	R	Produit	Structure	rdt (%)	dr (endo:exo)	ee (%) endo (exo)
1	4-COOEt	267		93	7:1	93 (28)
2	4-MeO	281		82	8:1	85 (52)
3	4-nBu	282		78	18:1	85 (63)
4	H	283		80	10:1	86 (51)
5	4-Br	284		83	20:1	92 (n.d.)
6	4-CF ₃	285		90	> 95:5	96 (n.d.)
7	3-I	286		89	> 95:5	88 (n.d.)

Tableau 38

Nous voyons que la réaction tolère parfaitement tous les types d'anilines, aussi bien électro-enrichies (cf. entrées 2 et 3) qu'électro-appauvris (cf. entrées 1, 5 et 6). Les hexahydropyrroloquinoléines sont à chaque fois obtenus avec de très bons rendements compris entre 78 et 93 %, et avec de très bonnes énantiosélectivités ($ee = 85-96\%$). On peut d'ailleurs noter que plus le groupe porté par l'aniline est électro-attracteur, plus l'excès énantiomérique obtenu augmente, passant de 85 % pour un groupe très riche en électrons (cf. entrée 2) à 96 % pour un groupe très électro-attracteur (cf. entrée 6). La basicité de l'aniline semble donc jouer un rôle important en ce qui concerne l'énantiosélectivité de la réaction de Povarov employant des dérivés d'ène-urées, ce que l'on n'avait pas pu observer dans le cas de l'utilisation d'ène-carbamates comme diénophiles, les excès énantiomériques étant alors trop resserrés ($ee = 96-99\%$, cf. tableau 10 et tableau 12). En ce qui concerne la diastéréosélectivité de la réaction, on observe dans tous les cas de très bons rapports diastéréomériques allant de 7:1 à $> 95:5$. On constate également que la réaction se déroule correctement avec l'utilisation d'une aniline substituée en position *mé*ta (cf. entrée 7), mais dans ce cas, un seul des deux régioisomères potentiels est obtenu avec un très bon rendement de 89 %. Etrangement, celui-ci est le moins encombré stériquement, alors que dans le cas de la réaction de Povarov utilisant des ène-carbamates non cycliques, on obtenait un mélange de diastéréomères dans lequel le diastéréomère majoritaire était celui qui comportait le plus de gêne stérique.

3. Cas particulier du cycle à 6.

Nous sommes donc parvenus à mettre au point une synthèse efficace d'hexahydropyrroloquinoléines énantiomériquement enrichies grâce à l'utilisation d'ène-thiourées cycliques à 5 centres. Nous nous sommes alors intéressés aux ène-thiourées possédant une structure cyclique à 6 centres, ce qui permettrait alors d'avoir accès à d'autres molécules tricycliques, de type octahydrobenzo-1,6-naphthyridines. Pour cela, nous avons donc engagé l'ène-thiourée **257** dans les conditions réactionnelles optimisées (cf. schéma 159).

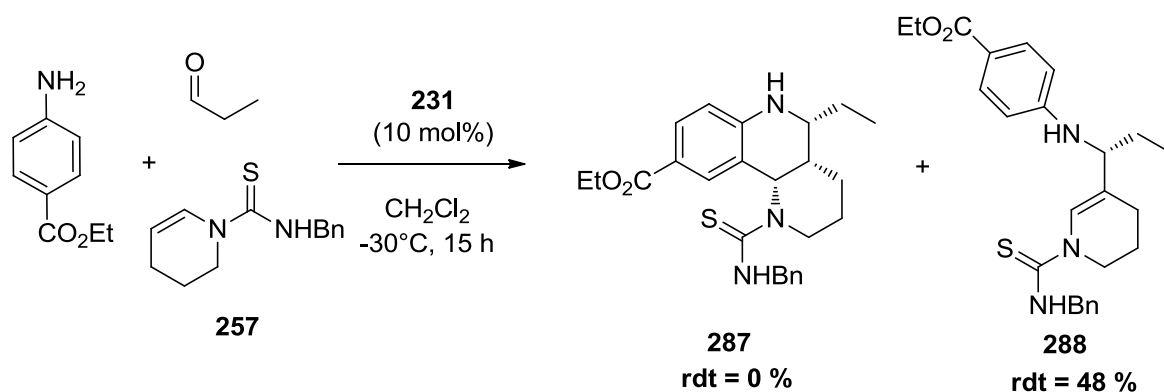


Schéma 159

Nous constatons qu'aucune trace de l'octahydrobenzo-1,6-naphthyridine **287** attendue n'a été observée. A la place, on obtient la formation du composé **288** de type ène-thiourée, issu de l'isomérisation de l'intermédiaire immonium **289**, comme décrit sur le schéma 160 ci-dessous.

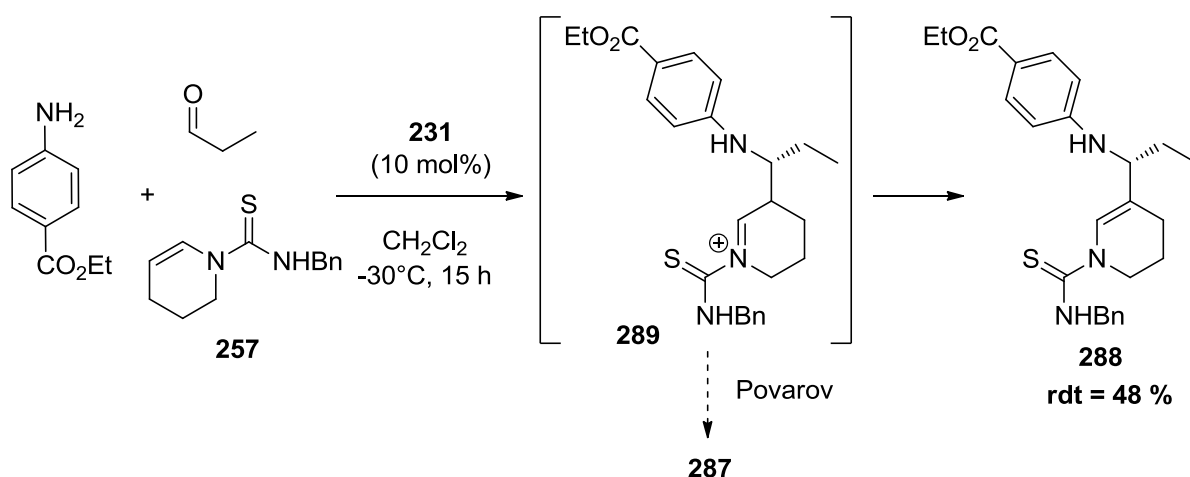


Schéma 160

La formation de ce produit confirme une fois de plus que la réaction de Povarov se déroule de manière non concertée dans le cas d'utilisation de dérivés d'ène-thiourées. Cependant, comme dans le cas de l'ène-thiourée cyclique à 5 centres avec des aldéhydes aromatiques et une aniline électro-appauvrie (cf. schéma 154), la seconde étape de type aza-Friedel-Crafts conduisant au produit de Povarov est très défavorisée. Au lieu d'être piégé par une molécule d'eau comme précédemment, l'intermédiaire immonium **287** préfère cette fois-ci s'isomériser en ène-thiourée **288**.

Nous avons alors cherché à éviter la formation de ce produit secondaire en utilisant comme précédemment une aniline plus riche en électrons, la *para*-méthoxyaniline (cf. schéma 161).

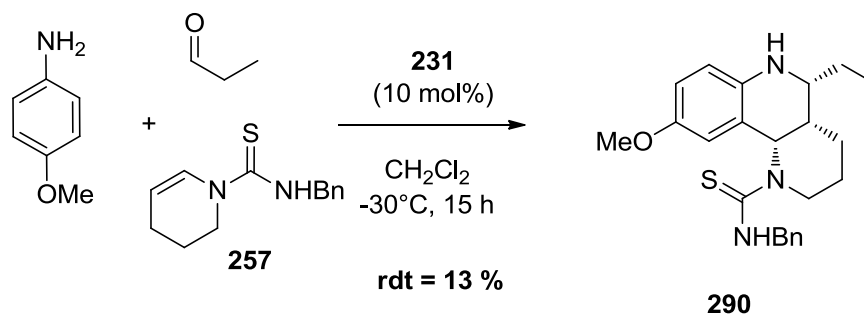


Schéma 161

Cependant, si le produit **290** attendu est bien présent, il ne se forme qu'avec un très faible rendement de 13 %. En effet, la formation de produits secondaires n'a pas pu être empêchée comme dans le cas de la réaction entre des aldéhydes aromatiques et l'ène-thiourée pentacyclique.

4. Détermination de la stéréochimie absolue.

Afin de compléter l'étude de la réaction de Povarov utilisant les ène-thiourées, nous avons ensuite cherché à déterminer la stéréochimie absolue des hexahydropyrroloquinoléines obtenues. Pour cela, nous sommes parvenus à cristalliser le composé **276** issu de la condensation de l'ène-thiourée **253**, du *para*-bromobenzaldéhyde et de la *para*-méthoxyaniline. L'analyse aux rayons X de ces cristaux est représentée sur la figure 35 ci-dessous :

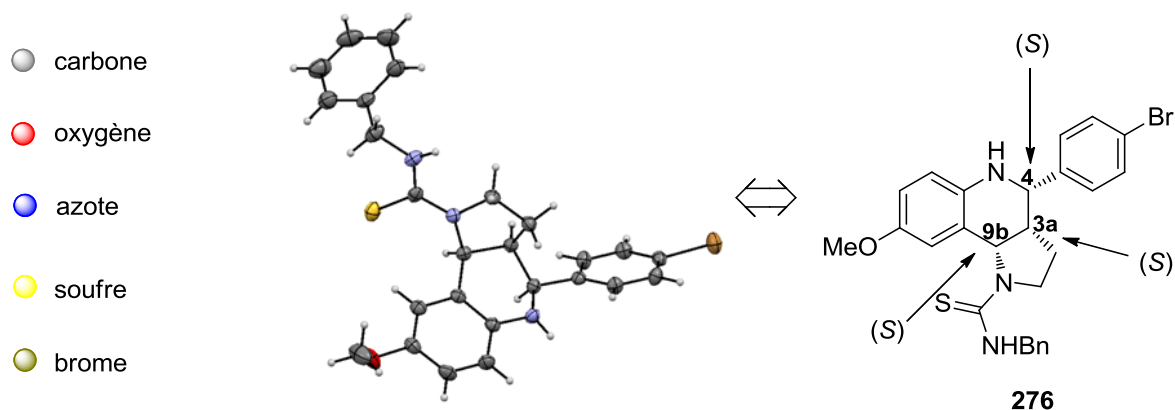


Figure 35

On en déduit que la stéréochimie de l'hexahydropyrroloquinoléine est (3a*S*,4*S*,9b*S*), comme représenté ci-dessus. Ce résultat est en accord avec ce que l'on attendait au vu de la stéréochimie observée dans le cas de l'utilisation d'ène-carbamates. Dans le cas ci-dessus, l'attaque du nucléophile se fait donc encore une fois sur la face *Si* de l'imine activée par l'acide phosphorique.

III. Conclusion et perspectives.

Nous sommes donc parvenus à mettre au point une réaction énantiosélective et multicomposants de Povarov entre un aldéhyde, une aniline et une ène-thiourée. Cette réaction permet d'accéder à des composés de type hexahydropyrroloquinoléines avec de très bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités. De nombreuses anilines sont tolérées, ainsi que des aldéhydes aromatiques différemment substitués par des groupes électro-donneurs ou attracteurs en position *ortho*, *mé*ta ou *para*, et les aldéhydes aliphatiques sont également compatibles avec cette réaction.

En ce qui concerne les perspectives de ce travail, il serait intéressant de travailler ultérieurement sur la fonction thiourée présente sur les produits finaux, en la transformant par exemple en fonction guanidine comme cela a été fait par Batey et Powell.²²⁸ Cela permettrait alors d'avoir accès à des analogues de l'acide martinellique. De plus, des essais de déprotection de cette fonction sont actuellement en cours au laboratoire.

CONCLUSION GENERALE.

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la réaction de Povarov. Dans une première partie, nous avons mis au point une version multicomposants de cette réaction, en condensant un aldéhyde, une aniline, et un ène-carbamate (cf. schéma 162).

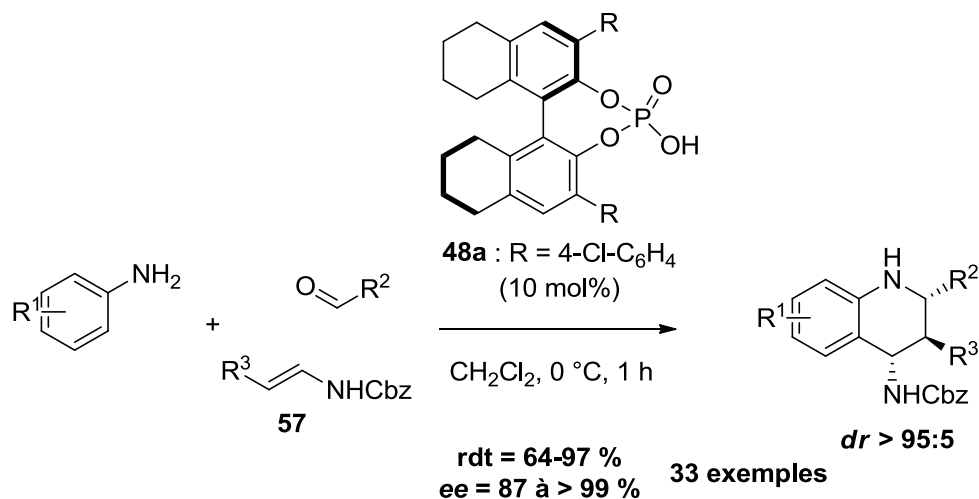


Schéma 162

Cette réaction est organocatalysée par le catalyseur **48a** de type acide phosphorique chiral dérivé du (*R*)-BINOL, et permet d'accéder à des tétrahydroquinoléines hautement substituées en position 2, 3, et 4, avec une excellente diastérosélectivité en faveur de l'isomère *trans-trans*, de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. Cette synthèse est compatible avec tous types d'anilines, avec différents aldéhydes aromatiques, et pour la première fois avec des aldéhydes aliphatiques. Divers ène-carbamates β -substitués sont également tolérés.

De plus, cette réaction a pu être appliquée à la synthèse très efficace du Torcetrapib®, avec un rendement global de 41 % en quatre étapes.

Dans une deuxième partie, nous avons cherché à comprendre le mécanisme de cette réaction de Povarov. Grâce au piégeage de l'intermédiaire de type immonium par l'éthanol, nous avons mis en évidence un mécanisme non concerté : dans une première étape, on a une réaction de type Mannich avec addition nucléophile de l'ène-carbamate sur l'imine électrophile issue de la condensation *in situ* de l'aldéhyde et de l'aniline ; puis la seconde étape consiste en une réaction d'aza-Friedel-Crafts sur le noyau aromatique de l'aniline, conduisant ainsi à la tétrahydroquinoléine souhaitée. Cette interruption de la réaction de Povarov par l'éthanol a été ensuite mise à profit pour la synthèse énantiosélective de 1,3-diamines (cf. schéma 163).

Conclusion générale

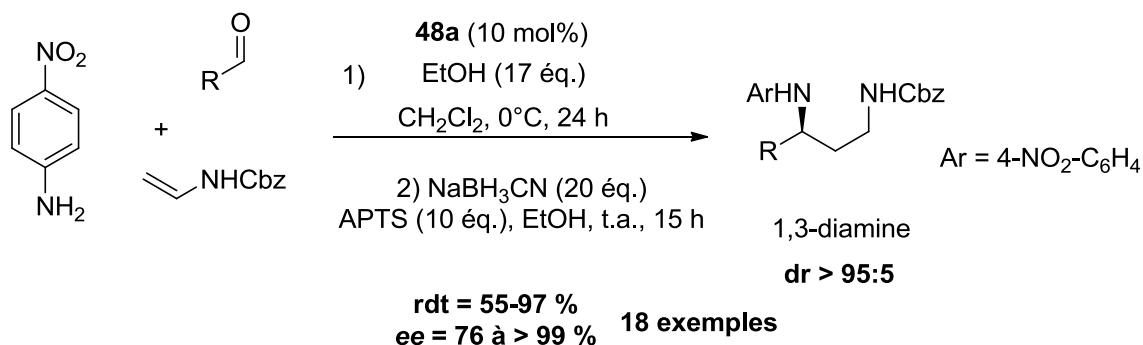


Schéma 163

Cette MCR à quatre composants tolère de nombreux aldéhydes électro-enrichis ou appauvris, ainsi que plusieurs ène-carbamates β -substitués ou non, et les 1,3-diamines sont obtenues avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités.

Nous nous sommes ensuite intéressés dans une troisième partie au cas particulier du phénylacétaldéhyde, qui peut lui aussi interrompre de manière intramoléculaire la réaction de Povarov. Cette étude nous a menés à la synthèse énantiosélective de 1,3-diaminotétralines issues de la condensation de deux molécules d'aniline avec trois molécules de phénylacétaldéhyde (cf. schéma 164).

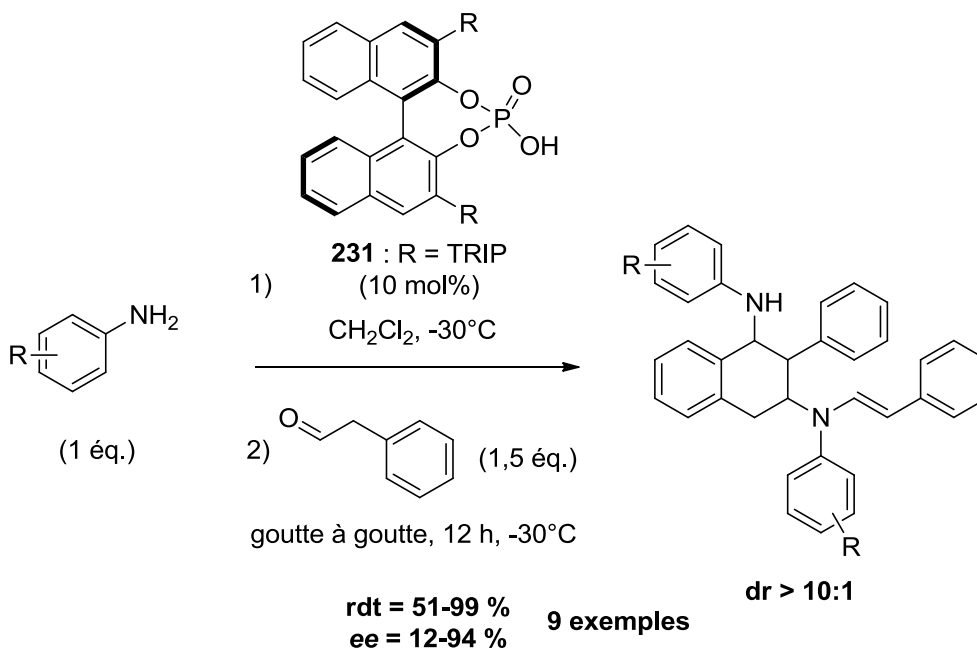


Schéma 164

De nombreuses anilines sont compatibles avec ces conditions réactionnelles, et les 1,3-diaminotétralines sont obtenues avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités dans la plupart des cas. La synthèse de dérivés du phénylacétaldéhyde est actuellement en cours pour essayer de généraliser cette réaction à d'autres aldéhydes.

Enfin, dans une dernière partie, nous avons réussi à généraliser cette réaction multicomposants de Povarov à d'autres types de diénophiles : des ène-thiourées cycliques (cf. schéma 165).

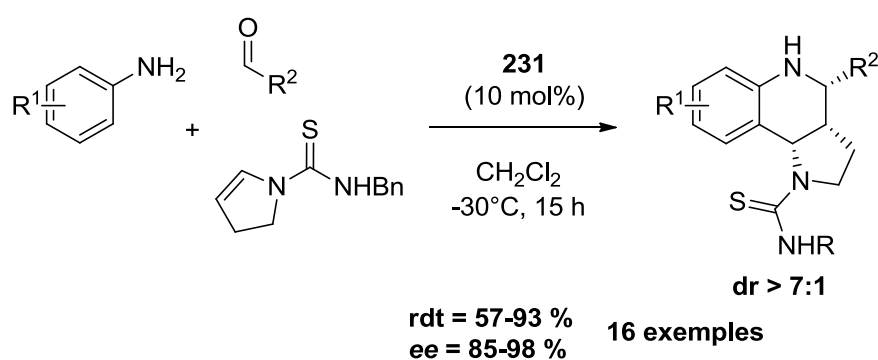


Schéma 165

Cela nous a ainsi permis de synthétiser des composés de type hexahydropyrroloquinoléine avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités. Là encore, de nombreuses anilines ainsi que de nombreux aldéhydes, aromatiques ou aliphatiques, sont compatibles avec la réaction.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- (1) Kouznetsov, V. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721-2750.
- (2) Povarov, L. S. Doctoral Thesis, Institute of General and Inorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, 1966.
- (3) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1963**, 2039.
- (4) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Shostakovskii, S. M.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1965**, 1892.
- (5) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhannov, R. A.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 179.
- (6) Mikhailov, B. M.; Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhannov, R. A. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 1963.
- (7) Povarov, L. S. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 337.
- (8) Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 1910.
- (9) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Karakhannov, R. A.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1965**, 365.
- (10) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 144.
- (11) Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1964**, 2221.
- (12) Povarov, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.
- (13) Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1928**, *460*, 98.
- (14) Sauer, J.; Wiest, H. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 353.
- (15) Beifuss, U.; Ledderhose, S.; Ondrus, V. *ARKIVOC* **2005**, 147-173.
- (16) Hermitage, S.; Jay, D. A.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9633-9636.
- (17) Hermitage, S.; Howard, J. A. K.; Jay, D.; Pritchard, R. G.; Probert, M. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2451-2460.
- (18) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nagayama, S. *Synthesis* **1995**, *1995*, 1195-1202.
- (19) Lavilla, R.; Bernabeu, M. C.; Carranco, I. s.; Díaz, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 717-720.
- (20) Jiménez, O.; de la Rosa, G.; Lavilla, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521-6525.
- (21) Isambert, N.; Cruz, M.; Arévalo, M. J.; Gómez, E.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4199-4202.
- (22) (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1-2; (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- (23) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1133-1144.
- (24) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- (25) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
- (26) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27.
- (27) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Annal. Chim. Phys.* **1838**, *66*, 181.
- (28) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, *28*, 265-269.
- (29) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.
- (30) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1476.
- (31) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962.
- (32) Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647-667.
- (33) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129.
- (34) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-188.
- (35) Passerini, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 126-129.
- (36) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- (37) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.
- (38) Doebner, O.; v. Miller, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2812-2817.
- (39) Powell, D. A.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7569-7573.
- (40) Hesse, K.-D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *741*, 117-123.
- (41) Grieco, P. A.; Bahsas, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5855-5858.
- (42) Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M.; Sun, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6462-6467.
- (43) Spanedda, M. V.; Hoang, V. D.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 217-219.

Références bibliographiques

- (44) Legros, J.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Bonnet-Delpon, D. *Synlett* **2006**, 2006, 1899,1902.
- (45) Batey, A. R.; Simoncic, D. P.; Lin, D.; Smyj, P. R.; Lough, J. A. *Chem. Commun.* **1999**, 651-652.
- (46) Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzemberger, S. M.; Varga, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682-6685.
- (47) Powell, D. A.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2913-2916.
- (48) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, 52, 15031-15070.
- (49) Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S.-C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1155-1162.
- (50) Di Fabio, R.; Tranquillini, E.; Bertani, B.; Alvaro, G.; Micheli, F.; Sabbatini, F.; Domenica Pizzi, M.; Pentassuglia, G.; Pasquarello, A.; Messeri, T.; Donati, D.; Ratti, E.; Arban, R.; Dal Forno, G.; Reggiani, A.; Barnaby, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3863-3866.
- (51) Guinó, M.; Phua, P. H.; Caille, J.-C.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6290-6293.
- (52) Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Lucchini, V.; Valle, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2245-2250.
- (53) Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7357-7360.
- (54) Sundararajan, G.; Prabakaran, N.; Varghese, B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1973-1976.
- (55) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13070-13071.
- (56) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Platz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 1999.
- (57) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000.
- (58) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3726-3748.
- (59) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175.
- (60) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724.
- (61) *Asymmetric Organocatalysis : From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Berkessel, A.; Gröger, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- (62) Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7496-7504.
- (63) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.
- (64) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-4660.
- (65) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497.
- (66) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- (67) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.
- (68) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336-9337.
- (69) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7831-7832.
- (70) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219-10220.
- (71) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6161-6163.
- (72) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2767-2770.
- (73) Zhu, G.; Chen, Z.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3836-3837.
- (74) Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910-4911.
- (75) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902.
- (76) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964-12965.
- (77) Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418-3419.
- (78) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, 424, 146-146.
- (79) McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12094-12095.
- (80) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 4614-4628.
- (81) Abermil, N.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12596-12597.
- (82) Housseman, C. Thèse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, 2006.
- (83) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1566-1568.
- (84) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356-5357.
- (85) Connon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 3909-3912.

- (86) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
- (87) Guo, Q. X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S. W.; Gu, Y.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790-3791.
- (88) Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585.
- (89) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805.
- (90) Kang, Q.; Zhao, Z. A.; You, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484-1485.
- (91) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087.
- (92) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617-2619.
- (93) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254-2257.
- (94) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796-4798.
- (95) Rueping, M.; Azap, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832-7835.
- (96) Chen, X. H.; Xu, X. Y.; Liu, H.; Cun, L. F.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802-14803.
- (97) Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84-86.
- (98) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683-3686.
- (99) Fleischmann, M.; Drettwan, D.; Sugiono, E.; Rueping, M.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6364-6369.
- (100) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627.
- (101) Terada, M.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. *Synlett* **2006**, *2006*, 133-136.
- (102) Wakchaure, V. N.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4136-4139.
- (103) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, *470*, 245-249.
- (104) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.
- (105) Qian, C.; Huang, T.; Zhu, C.; Sun, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2097-2104.
- (106) Milburn, R. R.; Hussain, S. M. S.; Prien, O.; Ahmed, Z.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4403-4406.
- (107) Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319-6337.
- (108) Wang, B.; Feng, X.; Huang, Y.; Liu, H.; Cui, X.; Jiang, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2175-2182.
- (109) Harada, T.; Takeuchi, M.; Hatsuda, M.; Ueda, S.; Oku, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2479-2482.
- (110) Gao, D.; Schefzick, S.; Lipkowitz, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9481-9482.
- (111) Hatch, L. F. *Hydrocarbon Process. Petrol. Refiner* **1963**, *42*, 113.
- (112) Qin, Y.-C.; Pu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 273-277.
- (113) McDougal, N. T.; Trevellini, W. L.; Rodgen, S. A.; Kliman, L. T.; Schaus, S. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1231-1240.
- (114) Jiao, P.; Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411-2413.
- (115) Xu, S.; Wang, Z.; Zhang, X.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840-2843.
- (116) Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823-3826.
- (117) Damon, D. B.; Dugger, R. W. In *Eur. Pat. Appl. EP1125929* 2001; Vol. 2001, p 6.
- (118) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Scott, n. In *US Patent* 2004; Vol. 6, p 689.
- (119) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Magnus-Aryitey, G.; Ruggeri, R. B.; Wester, R. T.; Tu, M.; Abramov, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 464-471.
- (120) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Hubbs, S. E.; Scott, J. M.; Scott, R. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 472-480.
- (121) Leeson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Stevenson, G.; Chan, T.; Baker, R.; Foster, A. C. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954-1968.
- (122) Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moseley, A. M.; Smith, J. D.; Saywell, K.; Tricklebank, M. D.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Foster, A. C.; Grimwood, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 65-70.
- (123) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292-293.
- (124) Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452-14453.
- (125) Baudequin, C.; Zamfir, A.; Tsogoeva, S. B. *Chem. Commun.* **2008**, 4637-4639.
- (126) Jia, Y.-X.; Zhong, J.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565-5567.

Références bibliographiques

- (127) Wieber, G. M.; Hegedus, L. S.; Akermark, B.; Michalson, E. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649-4653.
- (128) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.
- (129) Jacobi, P. A.; Murphree, S.; Rupprecht, F.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2413-2427.
- (130) Carter, R. G.; Weldon, D. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3913-3916.
- (131) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13210-13211.
- (132) Ferrié, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5446-5448.
- (133) Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180-4184.
- (134) Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011-4013.
- (135) Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3666-3669.
- (136) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972.
- (137) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73-74.
- (138) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Alonso, I.; Parra, A.; Marcos, V.; Aguirre, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6179-6195.
- (139) Funabashi, M.; Iwakawa, M.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2885-2894.
- (140) Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775-1788.
- (141) Hii, K. K. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 341-349.
- (142) Drouet, F.; Lalli, C.; Liu, H.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94-97.
- (143) Sharma, G. M.; Roels, O. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3648-3651.
- (144) Knorr, R.; Ferchland, K. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995*, 419-425.
- (145) Li, N.; Chen, X.-H.; Zhou, S.-M.; Luo, S.-W.; Song, J.; Ren, L.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6378-6381.
- (146) Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494.
- (147) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598-4599.
- (148) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804-14813.
- (149) Bergonzini, G.; Gramigna, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 327-329.
- (150) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986-990.
- (151) Xie, M.; Chen, X.; Zhu, Y.; Gao, B.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3799-3802.
- (152) Cohen, F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10782-10783.
- (153) Busscher, G. F.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775-792.
- (154) Altman, M. D.; Ali, A.; Kumar Reddy, G. S. K.; Nalam, M. N. L.; Anjum, S. G.; Cao, H.; Chellappan, S.; Kairys, V.; Fernandes, M. X.; Gilson, M. K.; Schiffer, C. A.; Rana, T. M.; Tidor, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6099-6113.
- (155) Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2007**, *108*, 140-205.
- (156) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 1422-1424.
- (157) Markó, I. E.; Chesney, A.; Hollinshead, D. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 569-572.
- (158) Spieler, J.; Huttenloch, O.; Waldmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 391-399.
- (159) Bailey, W. F.; Mealy, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6787-6788.
- (160) Yamashita, Y.; Emura, Y.; Odashima, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 209-213.
- (161) Hems, W. P.; Groarke, M.; Zanotti-Gerosa, A.; Grasa, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1340-1347.
- (162) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J.; Zhang, S.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418-7419.
- (163) Ooi, T.; Takada, S.; Doda, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7606-7608.
- (164) Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2047-2050.
- (165) Rabalakos, C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524-13525.
- (166) Yang, X.; Zhou, X.; Lin, L.; Chang, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7079-7081.
- (167) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Mills, M.; Ratcliffe, P. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4141-4143.

- (168) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777-2779.
- (169) Zhao, C.-H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2977-2986.
- (170) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679-1681.
- (171) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553-2556.
- (172) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627.
- (173) Wieland, L. C.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 570-576.
- (174) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546-5549.
- (175) Vicente-García, E.; Catti, F.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860-863.
- (176) Bernardi, L.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Leo, V.; Mazzanti, A.; Ricci, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3399-3406.
- (177) McDermed, J. D.; McKenzie, G. M.; Phillips, A. P. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 362-367.
- (178) McDermed, J. D.; McKenzie, G. M.; Freeman, H. S. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 547-549.
- (179) Cannon, J. G.; Lee, T.; Goldman, H. D.; Costall, B.; Naylor, R. J. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1111-1116.
- (180) Hacksell, U.; Svensson, U.; Nilsson, J. L. G.; Hjorth, S.; Carlsson, A.; Wikstroem, H.; Lindberg, P.; Sanchez, D. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1469-1475.
- (181) van Vliet, L. A.; Tepper, P. G.; Dijkstra, D.; Damsma, G.; Wikström, H. k.; Pugsley, T. A.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Glase, S. A.; Wise, L. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4233-4237.
- (182) Biswas, S.; Zhang, S.; Fernandez, F.; Ghosh, B.; Zhen, J.; Kuzhikandathil, E.; Reith, M. E. A.; Dutta, A. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 101-117.
- (183) Ahlgren, C.; Eriksson, A.; Tellefors, P.; Ross, S. B.; Stenfors, C.; Malmberg, Å. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *499*, 67-75.
- (184) Federsel, H.-J.; Hedberg, M.; Qvarnström, F. R.; Sjögren, M. P. T.; Tian, W. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1377-1384.
- (185) D'Andrea, S. V.; Freeman, J. P.; VonVoigtlander, P. F.; Szmuszkovicz, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6157-6162.
- (186) Lautens, M.; Fagnou, K.; Zunic, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3465-3468.
- (187) Bhandari, K.; Srivastava, S.; Shankar, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4189-4196.
- (188) Welch, W. M.; Kraska, A. R.; Sarges, R.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508-1515.
- (189) Lautens, M.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5246-5247.
- (190) Garcia, A. E.; Ouizem, S.; Cheng, X.; Romanens, P.; Kündig, E. P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2306-2314.
- (191) Bellucci, C. M.; Bergamini, A.; Cozzi, P. G.; Papa, A.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 895-902.
- (192) Tararov, V. I.; Börner, A. *Synlett* **2005**, 203-211.
- (193) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753-819.
- (194) Zhou, X.-Y.; Bao, M.; Zhou, Y.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 84-88.
- (195) Chen, F.; Wang, T.; He, Y.; Ding, Z.; Li, Z.; Xu, L.; Fan, Q.-H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1109-1113.
- (196) Dupau, P.; Hay, A.-E.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 863-867.
- (197) Patureau, F. W.; de Boer, S.; Kuil, M.; Meeuwissen, J.; Breuil, P.-A. R.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; Sandee, A. J.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6683-6685.
- (198) Pignataro, L.; Carboni, S.; Civera, M.; Colombo, R.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6633-6637.
- (199) Bondarev, O.; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1350-1354.
- (200) Liu, Y.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494-10501.
- (201) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641-4644.
- (202) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350.
- (203) Gmeiner, P.; Hummel, E. *Synthesis* **1994**, 1026-1028.
- (204) Quiclet-Sire B.; Revol G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3554-3557.

Références bibliographiques

- (205) Finkelstein, B. L.; Benner, E. A.; Hendrixson, M. C.; Kranis, K. T.; Rauh, J. J.; Sethuraman, M. R.; McCann, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 599-613.
- (206) Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Çelebi-Ölcöm, N.; Houk, K. N. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137.
- (207) Dixon, D. J.; Tillman, A. L. *Synlett* **2005**, 2635-2638.
- (208) Wang, Q.; Chen, X.; Tao, L.; Wang, L.; Xiao, D.; Yu, X.-Q.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 97-101.
- (209) Zhang, Y.-L.; Zhang, F.; Tang, W.-J.; Wu, Q.-L.; Fan, Q.-H. *Synlett* **2006**, 1250-1254.
- (210) Wanner, M. J.; Hauwert, P.; Schoemaker, H. E.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 180-185.
- (211) Chaumeil, H.; Signorella, S.; Le Drian, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9655-9662.
- (212) Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251-8259.
- (213) Dolman, S. J.; Hultsch, K. C.; Pezet, F. d. r.; Teng, X.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10945-10953.
- (214) Klussmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, 2189-2192.
- (215) Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C.; Hampel, F. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4796-4810.
- (216) Meng, Y.; Slaven, W. T.; Wang, D.; Liu, T.-J.; Chow, H.-F.; Li, C.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3693-3707.
- (217) Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2189-2191.
- (218) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6417-6419.
- (219) Snider, B. B.; Ahn, Y.; O'Hare, S. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4217-4220.
- (220) Xia, C.; Heng, L.; Ma, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9405-9409.
- (221) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Walker, A. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3977-3984.
- (222) Yoshitomi, Y.; Arai, H.; Makino, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11568-11579.
- (223) Ikeda, S.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 504-506.
- (224) Badarinarayana, V.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2607-2610.
- (225) Shirai, A.; Miyata, O.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Procter, D. J.; Sucunza, D.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4464-4475.
- (226) P. Magnus; C. Hulme; Weber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4501-4502.
- (227) Murata, S.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1259-1262.
- (228) Batey, R. A.; Powell, D. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2362-2363.
- (229) Twin, H.; Wen, W. W. H.; Powell, D. A.; Lough, A. J.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1841-1844.
- (230) Ripin, D. H.; Evans, D. A.; http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf, Ed.
- (231) Kern, J. M.; Sauer, J. D.; Federlin, P. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3023-3033.
- (232) Hadden, M.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215-1218.

PARTIE EXPERIMENTALE

General information

Melting points were recorded using Büchi B-540 melting point apparatus.

Specific rotations for chiral compounds were recorded on a Perkin Elmer 141 using sodium D ray (589 nm) at room temperature in chloroform.

Mass spectra were obtained either from an AEI MS-9 using electron spray (ES), or from a MALDI-TOF type instrument for the high resolution mass spectra (HRMS).

Proton NMR (^1H) spectra were at 300 MHz or 500 MHz spectrometer. Carbon NMR experiments were similarly recorded at 75 MHz spectrometer.

Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) from tetramethylsilane. NMR experiments were carried out in deuteriochloroform (CDCl_3) or deuteromethanol (CD_3OD). The following abbreviations are used for the multiplicities: s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; quint: quintuplet; m: multiplet; br. s: broad singlet for proton spectra. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz).

Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer.

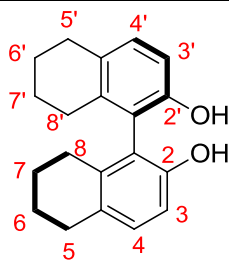
Flash chromatography was performed using Kieselgel Si 60, 6-35 μm or 35-70 μm particle sized silica gel with air pressure. Visualization was achieved under a UVP mineralight UVGL-58 lamp and revealed with potassium permanganate, phosphomolybdic acid, or iodine.

All reagents were obtained from commercial suppliers unless otherwise stated.

Liquid aldehydes, POCl_3 , Et_3N , pyridine, were distilled prior to use.

When necessary, organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use with appropriate desiccating reagent and stored over molecular sieves under argon.

All reactions requiring anhydrous conditions or inert atmosphere were conducted under argon atmosphere in dried glassware.

(*R*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-[1,1']binaphthalenyl-2,2'-diol **43**

Acetic acid (150 mL) was added to a 500 mL flask charged with (*R*)-BINOL (5.0 g, 17.5 mmol) and Adams catalyst (PtO₂, 0.45 g, 1.98 mmol). The atmosphere of the flask was purged under vacuum and flushed with H₂. The reaction was stirred under H₂ atmosphere for 3 days. The reaction mixture was filtered through a bed of Celite, diluted with CHCl₃ (250 mL), and washed with excess water. The organic layer was washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (500 mL), and dried over MgSO₄. Concentration of the organic layer led to (*R*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl-2,2'-diol as a white solid.

yield 100%

Physical data:

Formula C₂₀H₂₂O₂

M 294.39 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 160-162 °C

[α]_D²⁵ +22 (c = 1.02, CHCl₃)

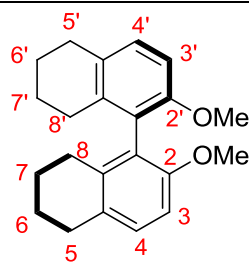
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄ + H_{4'}), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃ + H_{3'}), 4.58 (s, 2H, OH), 2.73-2.78 (m, 4H, H₅ + H_{5'}), 2.26-2.32 (m, 2H, H₈ + H_{8'}), 2.13-2.19 (m, 2H, H₈ + H_{8'}), 1.63-1.77 (m, 8H, H₆ + H_{6'} + H₇ + H_{7'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.4 (C₂ + C_{2'}), 137.2 (C_q), 131.0 (C₄ + C_{4'}), 130.1 (C_q), 118.9 (C_q), 113.0 (C₃ + C_{3'}), 29.3 (C₅ + C_{5'}), 27.1 (C₈ + C_{8'}), 23.1 (C₇ + C_{7'}), 23.0 (C₆ + C_{6'})

IR (neat) 3530, 3022, 2931, 1594, 1478, 1214, 760 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₀H₂₃O₂ ([M + H]⁺) **requires** 295.1698, **found** 295.1696

(R)-2,2'-Dimethoxy-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl **44**

DMF (150 mL) was added to a 250 mL round-bottom flask charged with (R)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl-2,2'-diol (5.09 g, 17.3 mmol). The solution was cooled to 0 °C and NaH (3.4 g, 85 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred at r.t. for 3 h, and then MeI (4.23 mL, 67.9 mmol) was added at 0 °C. The reaction was stirred for another 2 h at r.t. and then carefully quenched at 0 °C with excess water. The precipitate was filtered, then dissolved in CH₂Cl₂, washed with water and brine, and dried over MgSO₄. Concentration of the organic layer led to (R)-2,2'-dimethoxy-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl as a white solid.

yield 99%

Physical data:

Formula C₂₂H₂₆O₂

M 322.44 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 190-192 °C

[α]_D²⁵ +39 (c = 1.04, CHCl₃)

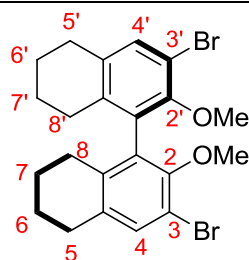
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H4 + H4'), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H3 + H3'), 3.70 (s, 6H, OMe), 2.77-2.84 (m, 4H, H5 + H5'), 2.25-2.33 (m, 2H, H8 + H8'), 2.08-2.14 (m, 2H, H8 + H8'), 1.63-1.79 (m, 8H, H6 + H6' + H7 + H7')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.8 (C2 + C2'), 137.0 (C_q), 129.8 (C4 + C4'), 128.7 (C_q), 126.1 (C_q), 108.9 (C3 + C3'), 56.0 (C OMe), 29.4 (C5 + C5'), 27.1 (C8 + C8'), 23.2 (C7 + C7'), 23.1 (C6 + C6')

IR (neat) 2932, 2835, 1592, 1489, 1264, 1099, 807 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₂H₂₇O₂ ([M + H]⁺) **requires 323.2011, found 323.2008**

(R)-3,3'-Dibromo-2,2'-dimethoxy-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl 45

Bromine (6.75 mL, 131 mmol) was slowly added to a solution of (*R*)-2,2'-Dimethoxy-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl (4.0 g, 12.4 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) at -30 °C. After 1 h, a solution of saturated Na₂SO₃ (100 mL) was poured into the red solution at -30 °C, and the mixture was stirred for 2 h. The resultant biphasic mixture was diluted with water and extracted three times with dichloromethane. The dichloromethane layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, and dried over MgSO₄. Concentration of the organic layer led to (*R*)-3,3'-dibromo-2,2'-dimethoxy-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl as a white solid.

yield 91%

Physical data:

Formula C₂₂H₂₄O₂Br₂

M 480.23 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 141-143 °C

[α]_D²⁵ +27 (c = 1.12, CHCl₃)

Spectroscopic data:

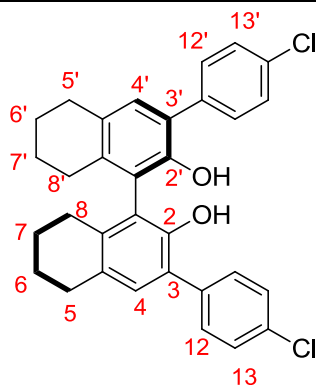
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.34 (s, 2H, H₄ + H_{4'}), 3.60 (s, 6H, OMe), 2.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, H₅ + H_{5'}), 2.23-2.34 (m, 2H, H₈ + H_{8'}), 2.03-2.13 (m, 2H, H₈ + H_{8'}), 1.62-1.79 (m, 8H, H₆ + H_{6'} + H₇ + H_{7'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.6 (C₂ + C_{2'}), 135.9 (C_q), 134.6 (C_q), 132.9 (C_q), 131.8 (C₄ + C_{4'}), 113.6 (C₃ + C_{3'}), 60.2 (C OMe), 29.4 (C₅ + C_{5'}), 27.3 (C₈ + C_{8'}), 22.8 (C₇ + C_{7'}), 22.7 (C₆ + C_{6'})

IR (neat) 2932, 2835, 1592, 1489, 1264, 1099, 807 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₂H₂₅O₂⁷⁹Br₂ ([M + H]⁺) **requires** 479.0221, **found** 479.0229

(R)-3,3'-Bis-(4-chlorophenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-[1,1']binaphthalenyl-2,2'-diol
47a



4-Chlorophenylboronic acid (0.94 g, 6 mmol), *(R)*-3,3'-Dibromo-2,2'-dimethoxy-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl (0.96 g, 2 mmol), Pd₂dba₃ (104 mg, 0.1 mmol), PCy₃ (84 mg, 0.3 mmol) and KF (0.70 g, 12 mmol) were dissolved in THF (6 mL) in a 25 mL round-bottom flask. The reaction was stirred at 70 °C overnight. Then the mixture was diluted with EtOAc and filtered through silica gel. The solvents were evaporated and the crude product was then dissolved into 50 mL of CH₂Cl₂ at 0 °C. Then BBr₃ (0.58 mL, 6 mmol) was added slowly and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at r.t. for another 1 h. The reaction was then quenched with addition of excess water at 0 °C, and the organic layer was dried over MgSO₄ and condensed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the *(R)*-3,3'-Bis-(4-chlorophenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl-2,2'-diol as a white solid.

yield 93%

Physical data:

Formula C₃₂H₂₈O₂Cl₂

M 515.47 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 224-226 °C

Spectroscopic data:

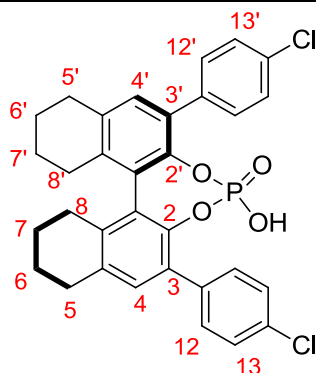
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H12 + H12'), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H13 + H13'), 7.06 (s, 2H, H4 + H4'), 4.77 (s, 2H, OH), 2.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H, H5 + H5'), 2.25-2.35 (m, 2H, H8 + H8'), 2.11-2.20 (m, 2H, H8 + H8'), 1.61-1.73 (m, 8H, H6 + H6' + H7 + H7')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.1 (C_q), 137.0 (C_q), 136.3 (C_q), 133.0 (C_q), 131.8 (C4 + C4'), 130.6 (C12 + C12'), 128.5 (C13 + C13'), 125.0 (C_q), 119.8 (C_q), 29.3 (C5 + C5'), 27.2 (C8 + C8'), 23.0 (C7 + C7'), 23.0 (C6 + C6')

IR (neat) 3348, 2960, 1603, 1492, 1171, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₂H₂₉O₂Cl₂ ([M + H]⁺) **requires** 515.1544, **found** 515.1533

(*R*)-2,6-Bis-(4-chlorophenyl)-4-oxo-3,5-dioxo-4 λ 5-phospha-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalen-4-ol **48a**



To a stirred solution of (*R*)-3,3'-bis-(4-chlorophenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl-2,2'-diol (0.51 g, 1 mmol), DMAP (0.25 g, 2.05 mmol) and Et₃N (1.0 mL, 7.14 mmol) in CH₂Cl₂ (7.5 mL) cooled at 0 °C was added POCl₃ (186 μL, 2 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. Then, propionitrile (15 mL) was added followed with H₂O (36 μL, 2 mmol), and the reaction was stirred at 100 °C overnight. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and water and the organic layer was washed with 1N HCl and with brine, and dried over MgSO₄. Concentration of the organic layer led to a crude product which was purified by column chromatography on silica gel (MeOH/CH₂Cl₂) to afford the catalyst. Simple extraction with AcOEt/HCl 1N was made to ensure that the metal-free phosphoric acid was obtained.

yield 91%

Physical data:

Formula C₃₂H₂₆Cl₂O₄P

M 577.43 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 252-254 °C

[α]_D²⁵ -137 (c = 0.21, CHCl₃)

Spectroscopic data:

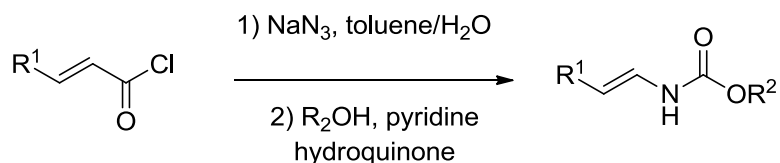
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H12'), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H13'), 7.14 (s, 2H), 5.66 (s, 1H, OH), 2.83-2.95 (m, 4H, H5 + H5'), 2.67-2.77 (m, 2H, H8 + H8'), 2.34-2.43 (m, 2H, H8 + H8'), 1.82-1.91 (m, 6H, H6 + H6' + H7 + H7'), 1.64-1.72 (m, 2H, H7 + H7')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 142.7 (C_q), 138.0 (C_q), 135.7 (C_q), 135.3 (C_q), 133.3 (C_q), 131.0 (C4 + C4'), 130.7 (C12 + C12'), 130.5 (C_q), 128.3 (C13 + C13'), 126.9 (C_q), 29.2 (C5 + C5'), 27.9 (C8 + C8'), 22.6 (C7 + C7'), 22.5 (C6 + C6')

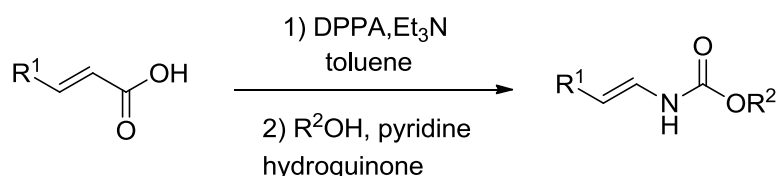
IR (neat) 3409, 2931, 2856, 1633, 1494, 1245, 1197, 1097, 826 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₂H₂₆Cl₂O₄PNa₂ ([M + Na₂]⁺) **requires** 621.0736, **found** 621.0750

Synthesis of ene-carbamates

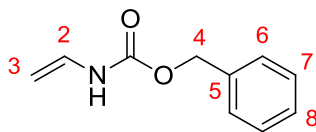
General procedure A

A solution of the corresponding acyl chloride (24.6 mmol) in toluene (6 mL) was added dropwise to a solution of NaN₃ (1.92 g, 29.5 mmol) in H₂O (10 mL) at 0 °C. After stirring the reaction for 5 h at 0 °C, the organic layer was separated and washed with 10% aqueous solution of Na₂CO₃ and water. The organic solution was dried over MgSO₄ before use in the following step. Then, the toluene solution of acyl azide was added dropwise to a stirred mixture of hydroquinone (122 mg, 1.1 mmol), pyridine (120 μL, 1.49 mmol), and corresponding alcohol (29.5 mmol) at 100 °C. The mixture was then stirred for 30 min at 110 °C and the toluene was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the desired ene-carbamate.

General procedure B

To a solution of the corresponding carboxylic acid (6 mmol) in toluene (40 mL), was added Et₃N (30 mmol) and diphenylphosphoryl azide (DPPA, 24 mmol). The mixture was stirred at r.t. overnight. Then the reaction was diluted in CH₂Cl₂ and washed with brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude acyl azide was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc). Then, a solution of the acyl azide in toluene (15 mL) was added dropwise to a stirred mixture of hydroquinone (29.8 mg, 0.27 mmol), pyridine (29.3 μL, 0.36 mmol), and corresponding alcohol (7.2 mmol) at 100 °C. The mixture was then stirred for 30 min at 110 °C and the toluene was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the desired ene-carbamate.

N-Vinyl benzyl carbamate 53



The product was prepared according to general procedure A.

yield 67%

Physical data:

Formula C₁₀H₁₁NO₂

M 177.20 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 43-45 °C

Spectroscopic data:

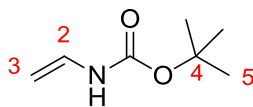
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.34-7.41 (m, 5H, H Ph), 6.68-6.80 (m, 1H, H2), 6.51 (br. s, 1H, NH), 5.17 (s, 2H, H4), 4.50 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H3 *cis*), 4.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H3 *trans*)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.5 (C=O), 135.9 (C_q), 129.8 (C2), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 93.4 (C3), 67.3 (C4)

IR (neat) 3442, 3060, 2948, 1692, 1535, 1250, 689 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₀H₁₁NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 200.0688, **found** 200.0685

N-Vinyl *tert*-butyl carbamate **54**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 28%

Physical data:

Formula C₇H₁₃NO₂

M 143.18 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 66-68 °C

Spectroscopic data:

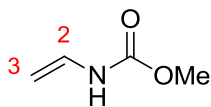
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.59-6.75 (m, 1H, H₂), 6.31 (br. s, 1H, NH), 4.42 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₃ *cis*), 4.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃ *trans*), 1.48 (s, 9H, H₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.9 (C=O), 131.4 (C₂), 92.7 (C₃), 80.6 (C₄), 28.5 (C₅)

IR (neat) 3321, 2985, 1693, 1646, 1508, 1151, 1075, 852, 676 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₇H₁₃NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 166.0853, **found** 166.0846

N-Vinyl methyl carbamate 55



The product was prepared according to general procedure A.

yield 46%

Physical data:

Formula C₄H₇NO₂

M 101.10 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 48-50 °C

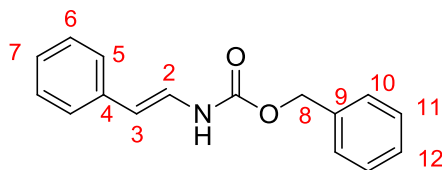
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.68-6.75 (m, 1H, H₂), 6.50 (br. s, 1H, NH), 4.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₃ *cis*), 4.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₃ *trans*), 3.75 (s, 3H, OMe)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.2 (C=O), 130.0 (C₂), 93.2 (C₃), 52.5 (OMe)

IR (neat) 3280, 2953, 1689, 1644, 1532, 1254, 1095, 848, 674 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₄H₇NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 124.0375, **found** 124.0382

N-(*E*)-styryl benzyl carbamate **56**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 54%

Physical data:

Formula C₁₆H₁₅NO₂

M 253.30 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 33-34 °C

Spectroscopic data:

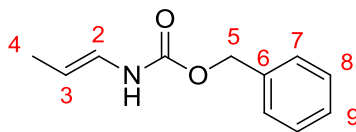
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H2), 7.52-7.57 (m, 2H, H5), 7.34-7.46 (m, 9H, H Ph), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H3), 5.29 (s, 2H, H8)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.3 (C=O), 138.1 (C_q), 138.0 (C_q), 130.1 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 126.1 (C2), 111.5 (C3), 68.3 (C8)

IR (neat) 3395, 3029, 2950, 1702, 1635, 1311, 1151, 980, 682 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₆H₁₅NO₂Na ([M + Na]⁺) **requires** 276.1001, **found** 276.1004

N-(*E*)-prop-1-enyl benzyl carbamate **57**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 56%

Physical data:

Formula C₁₁H₁₃NO₂

M 191.23 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 51-53 °C

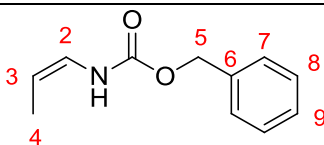
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.28-7.38 (m, 5H, H Ph), 6.44-6.52 (m, 1H, H2), 6.30 (br. s, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, H5), 4.96-5.07 (m, 1H, H3), 1.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.6 (C=O), 136.2 (C6), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 124.1 (C2), 105.8 (C3), 67.0 (C5), 14.7 (C4)

IR (neat) 3277, 3032, 2933, 1678, 1540, 1241, 948, 693 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₄H₇NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 214.0844, **found** 214.0838

N-(*Z*)-prop-1-enyl benzyl carbamate **57-(*Z*)**

A 25 mL round-bottom flask was charged with benzyl carbamate (0.5 g, 3.31 mmol) and benzenesulfonic acid sodium salt (1.09 g, 6.62 mmol) in a mixture of H₂O (6 mL) and methanol (3 mL). Then propionaldehyde (0.48 mL, 6.62 mmol) and formic acid (0.25 mL, 6.62 mmol) were added and the mixture was stirred at r.t. for 3 days. Methanol was then removed by rotary evaporation and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the organic layer was washed with water and dried over MgSO₄. The solvents were removed and the crude sulfonamide was used without any purification for the next step. It was then dissolved in THF (10 mL) and DBU (0.54 mL, 3.64 mmol) was added. After stirring the reaction for 1 h at r.t., THF was removed by rotary evaporation and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford a mixture of (*Z*) and (*E*) *N*-prop-1-enyl benzyl carbamate in a ratio 85:15 in favor of the (*Z*) diastereoisomer.

yield 46%

Physical data:

Formula C₁₁H₁₃NO₂

M 191.23 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 29-31 °C

Spectroscopic data:

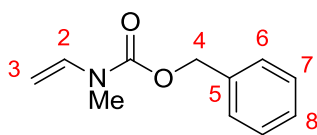
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.35-7.41 (m, 5H, H Ph), 6.45-6.53 (m, 1H, H2), 6.34 (br. s, 1H, NH), 5.18 (s, 2H, H5), 4.67-4.77 (m, 1H, H3), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.6 (C=O), 136.0 (C6), 128.6 (C8), 128.4 (C7), 128.2 (C9), 123.0 (C2), 103.2 (C3), 67.2 (C5), 10.5 (C4)

IR (neat) 3255, 3033, 1698, 1399, 1316, 1269, 1076, 1014, 691 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₄H₇NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 214.0844, **found** 214.0841

<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -vinyl benzyl carbamate 58
--



To a solution of *N*-vinyl benzyl carbamate (53.1 mg, 0.3 mmol) in THF (0.3 mL) at 0 °C, NaH (60%, 23 mg, 0.6 mmol) was added portionwise. After stirring for 15 min, MeI (22.4 μ L, 0.36 mmol) was added and the reaction was stirred at r.t. for 4 h. Then the reaction was quenched with addition of water and the organic layer was separated, dried over MgSO₄ and condensed *in vacuo*. The residue was purified on preparative TLC to afford the *N*-methyl-*N*-vinyl benzyl carbamate.

yield 62%

Physical data:

Formula C₁₁H₁₃NO₂

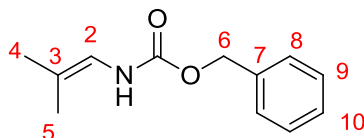
M 191.23 g.mol⁻¹

Aspect colourless oil

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.34-7.41 (m, 5H, H Ph), 7.16-7.23 (m, 1H, H2), 5.23 (s, 2H, H4), 4.35 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H3 *cis*), 4.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H3 *trans*), 3.11 (s, 3H, Me)

ESI-HRMS (positive ion) C₁₁H₁₃NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 214.0844, **found** 200.0850

N-(2-Methylprop-1-enyl) benzyl carbamate **59**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 54%

Physical data:

Formula C₁₂H₁₅NO₂

M 205.25 g.mol⁻¹

Aspect colourless oil

Spectroscopic data:

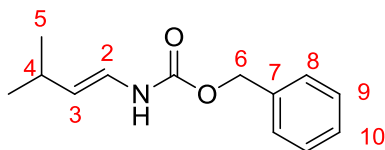
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.34-7.44 (m, 5H, H Ph), 7.05 (br. s, 1H, NH), 6.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H2), 5.14 (s, 2H, H6), 1.59 (s, 3H, H4), 1.57 (s, 3H, H5)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.4 (C=O), 138.5 (C_q), 130.1 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 119.65 (C_q), 115.5 (C3), 67.9 (C6), 22.8 (C4), 17.0 (C5)

IR (neat) 3320, 2925, 1700, 1512, 1235, 1054, 747 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₂H₁₅NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 228.1001, **found** 228.0998

N-(*E*)-3-Methylbut-1-enyl benzyl carbamate **60**



The product was prepared according to general procedure B.

yield 29%

Physical data:

Formula C₁₃H₁₇NO₂

M 219.28 g.mol⁻¹

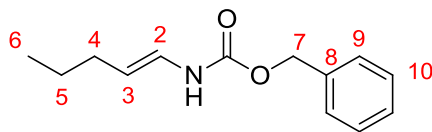
Aspect colourless oil

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30-7.43 (m, 5H, H Ph), 6.46 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H, H2), 6.23-6.31 (m, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, H6), 5.00 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H3), 2.25-2.35 (m, 1H, H4), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H5)

IR (neat) 3325, 2962, 1708, 1532, 1249, 690 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₃H₁₇NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 242.1157, **found** 242.1156

N-(*E*)-pent-1-enyl benzyl carbamate **61**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 45%

Physical data:

Formula C₁₃H₁₇NO₂

M 219.28 g.mol⁻¹

Aspect colourless oil

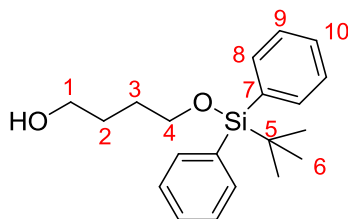
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.33-7.41 (m, 5H, H Ph), 6.46-6.51 (m, 1H, H2), 6.34-6.39 (m, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, H7), 4.99-5.05 (m, 1H, H3), 1.97-2.01 (m, 2H, H4), 1.35-1.43 (m, 2H, H5), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H6)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.5 (C=O), 136.1 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 123.4 (C2), 111.1 (C3), 67.0 (C7), 31.7 (C4), 23.1 (C5), 13.5 (C6)

IR (neat) 3310, 3030, 2925, 1680, 1523, 1228, 697 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₃H₁₇NO₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 242.1157, **found** 242.1148

4-(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)butan-1-ol **62**

To a stirred solution of butan-1,4-diol (3.44 mL, 38.9 mmol) in THF (22 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *n*-BuLi (23.0 mL, 1.6 M in hexane, 14.4 mmol) was added dropwise. After 5 min, TBDPSCl (3.74 mL, 14.4 mmol) was slowly added and the mixture was allowed to warm to r.t. for 30 min, and then was refluxed at $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h. Then the reaction was quenched with addition of water and saturated NH_4Cl , and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (Heptane/ EtOAc) gave the 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)butan-1-ol.

yield 98%

Physical data:

Formula $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$

M $328.52\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect colourless oil

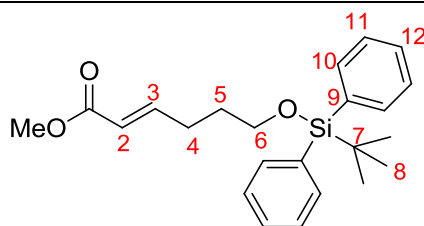
Spectroscopic data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.65-7.71 (m, 4H, H8), 7.38-7.45 (m, 6H, H9 + H10), 3.66-3.74 (m, 4H, H1 + H4), 1.92 (br. s, 1H, OH), 1.65-1.73 (m, 4H, H2 + H3), 1.08 (s, 9H, H6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 135.6 (C8), 133.7 (C_q), 129.7 (C10), 127.7 (C9), 64.0 (C1), 62.8 (C4), 29.8 (C2), 29.3 (C3), 26.8 (C6), 19.2 (C5)

IR (neat) 3604, 3445, 3066, 2945, 1465, 1426, 1270, 1109 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 351.1757, **found** 351.1749

(E)-Methyl 6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hex-2-enoate **64**

To a stirred solution of oxalyl chloride (5.83 mL, 46.0 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was slowly added a solution of DMSO (6.5 mL, 92.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL). After stirring the mixture during 15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a solution of 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)butan-1-ol (11.6 g, 35.4 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added and the reaction was stirred for 2 h at the same temperature. Then a solution of Et_3N (24.6 mL, 177 mmol) in 10 mL of CH_2Cl_2 was added and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. for 1 h. Then water was added and the organic layer was dried over MgSO_4 . The residue was dissolved into 400 mL of THF for the next step. Methoxycarbonylmethylene-triphenylphosphorane $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$ (17.7 g, 53.0 mmol) was added and the reaction was stirred at r.t. for 3 h. Then the solution was filtered through silica gel with Et_2O and solvents were removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/ EtOAc) to give the (*E*)-methyl 6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hex-2-enoate.

yield 80%

Physical data:

Formula $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$

M $382.57\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect colourless oil

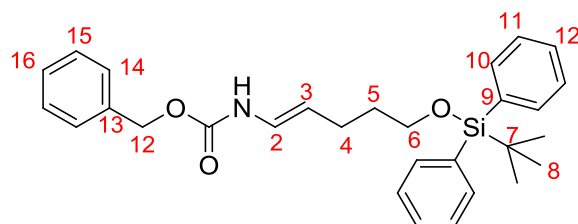
Spectroscopic data:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.65-7.68 (m, 4H, H10), 7.38-7.45 (m, 6H, H11 + H12), 7.00 (dt, $J = 16.0\text{ Hz}$, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1H, H3), 5.84 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, 1H, H2), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.70 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H, H6), 2.30-2.37 (m, 2H, H4), 1.70-1.76 (m, 2H, H5), 1.08 (s, 9H, H8)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 167.1 (C=O), 149.3 (C3), 135.6 (C10), 133.8 (C_q), 129.6 (C12), 127.7 (C11), 121.1 (C2), 62.9 (C6), 51.4 (C OMe), 30.9 (C5), 28.7 (C4), 26.8 (C8), 19.2 (C7)

IR (neat) 2930, 2860, 1722, 1651, 1109 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 405.1862, **found** 405.1870

(E)-5-(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)pent-1-enyl benzyl carbamate **65**

An aqueous solution of NaOH (26 mL, 6 M, 156 mmol) was added to a stirred solution of (*E*)-methyl 6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)hex-2-enoate (9.7 g, 25.4 mmol) in MeOH (30 mL). After being stirred at r.t. for 3 h, the reaction was extracted with EtOAc and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was used for the next step without any purification.

General procedure B was used to convert the carboxylic acid into the corresponding (*E*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)pent-1-enyl benzyl carbamate.

yield 42%

Physical data:

Formula C₂₉H₃₅NO₃Si

M 473.68 g.mol⁻¹

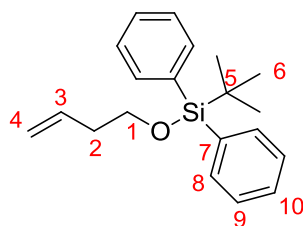
Aspect white solid

Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.66-7.69 (m, 4H, H10), 7.33-7.45 (m, 11H, H11 + H12 + H14 + H15 + H16), 6.46-6.51 (m, 1H, H2), 6.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NH), 5.16 (s, 2H, H12), 4.94-5.00 (m, 1H, H3), 3.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H6), 2.09-2.15 (m, 2H, H4), 1.61-1.66 (m, 2H, H5), 1.07 (s, 9H, H8)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.2 (C=O), 135.5 (C10), 133.9 (C_q), 129.6 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.6 (C11), 67.0 (C12), 63.3 (C6), 31.9 (C5), 27.0 (C4), 26.9 (C8), 19.2 (C7)

ESI-HRMS (positive ion) C₂₉H₃₅NO₃SiNa ([M + Na]⁺) **requires** 496.2284, **found** 496.2273

4-(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-1-ene **66**

To a solution of but-3-en-1-ol (2.98 mL, 34.7 mmol) and imidazole (2.83 g, 41.6 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) was added TBDPSCI (10.8 mL, 41.6 mmol). The reaction was stirred at r.t. for 3 h, and a solution of saturated NH_4Cl was added. The organic layer was then dried over MgSO_4 and the solvent was then removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) afforded the 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-1-ene.

yield 93%

Physical data:

Formula $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{OSi}$

M $310.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect colourless oil

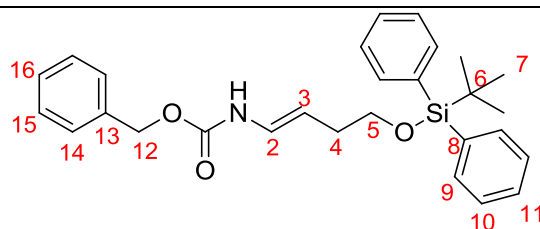
Spectroscopic data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.71-7.74 (m, 4H, H8), 7.39-7.47 (m, 6H, H9 + H10), 5.81-5.95 (m, 1H, H3), 5.04-5.14 (m, 2H, H4), 3.76 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, H1), 2.33-2.40 (m, 2H, H2), 1.10 (s, 9H, H6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 135.6 (C8), 135.5, 129.6 (C10), 127.6 (C9), 116.4 (C4), 63.5 (C1), 37.2 (C2), 26.9 (C6), 19.3 (C5)

IR (neat) 2930, 2850, 1422, 1109, 825, 699 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{OSiNa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 333.1651, **found** 333.1642

(E)-4-(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-1-enyl benzyl carbamate **69**

To a solution of 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-1-ene (3.1 g, 10 mmol) and acryloyl chloride (1.22 mL, 15 mmol) in toluene (50 mL), was added Hoveyda-Grubbs II catalyst (313 mg, 0.5 mmol). After 16h at r.t., the reaction was quenched with addition of sodium azide (1.95 g, 30 mmol) and MeCN (50 mL), and the mixture was stirred for 2 h. Then it was diluted with Et₂O, washed with excess water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the intermediate acyl azide. Then a toluene solution of the acyl azide was added dropwise to a stirred mixture of hydroquinone (49.7 mg, 0.45 mmol), pyridine (48.7 μL, 0.60 mmol), and benzyl alcohol (3.1 mL, 30 mmol) at 100 °C. The mixture was then stirred for 30 min at 110 °C and the toluene was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the desired (*E*)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-1-enyl benzyl carbamate.

yield 63%

Physical data:

Formula C₂₈H₃₃NO₃SiNa

M 459.65 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 50-52 °C

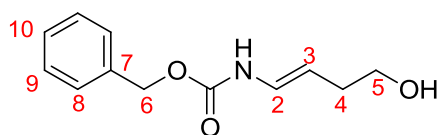
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.66-7.70 (m, 4H, H₉), 7.34-7.44 (m, 6H, H₁₀ + H₁₁ + H₁₄ + H₁₅ + H₁₆), 6.47-6.55 (m, 1H, H₂), 6.34 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, NH), 5.16 (s, 2H, H₁₂), 4.95-5.02 (m, 1H, H₃), 3.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₅), 2.21-2.29 (m, 2H, H₄), 1.07 (s, 9H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.4 (C=O), 136.1 (C_q), 135.6 (C₉), 133.9 (C_q), 129.6 (C₁₁), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.6 (C₁₀), 124.9 (C₄), 107.3 (C₃), 67.1 (C₈), 64.2 (C₅), 33.0 (C₄), 26.9 (C₇), 19.2 (C₆)

IR (neat) 3315, 3042, 2928, 1694, 1680, 1518, 1231, 1089, 947, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₈H₃₃NO₃SiNa ([M + Na]⁺) **requires** 482.2128, **found** 482.2132

(E)-4-Hydroxy-but-1-enyl benzyl carbamate **70**

To a solution of (*E*)-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-1-enyl benzyl carbamate (505 mg, 1.1 mmol) in THF (10 mL), was added TBAF (1.2 mL, 1 M in THF, 1.2 mmol) at 0 °C. After stirring for 3 h at 0 °C, THF was removed by rotary evaporation and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the (*E*)-4-hydroxy-but-1-enyl benzyl carbamate.

yield 86%

Physical data:

Formula C₁₂H₁₅NO₃Na

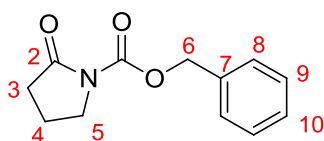
M 221.25 g.mol⁻¹

Aspect white solid

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.33-7.41 (m, 5H, H Ph), 6.46-6.63 (m, 2H, H2 + NH), 5.15 (s, 2H, H6), 4.95-5.05 (m, 1H, H3), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H5), 2.23-2.30 (m, 2H, H4)

ESI-HRMS (positive ion) C₂₈H₃₃NO₃SiNa ([M +Na]⁺) **requires** 244.0950, **found** 244.0940

2-Oxopyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester **71**

To a stirred solution of pyrrolidin-2-one (1 mL, 13.2 mmol) in THF (45 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added dropwise *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 9.9 mL, 15.8 mmol). After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, a solution of benzyl chloroformate (2.25 mL, 15.8 mmol) in THF (15 mL) was added slowly and the reaction was stirred for 3 h at this temperature. Then, an aqueous solution of saturated NH_4Cl was added to quench the reaction, and the mixture was extracted with Et_2O three times. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (Heptane/ EtOAc) to afford the *N*-(benzyloxocarbonyl)pyrrolidin-2-one.

yield 88%

Physical data:

Formula $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

M $219.24\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect white solid

m.p. $35\text{-}37\text{ }^{\circ}\text{C}$

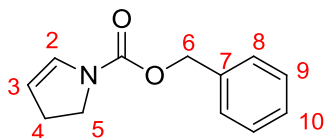
Spectroscopic data:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.33-7.45 (m, 5H, H Ph), 5.30 (s, 2H, H6), 3.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H5), 2.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H3), 4.99-5.05 (m, 1H, H3), 2.01-2.08 (m, 2H, H5)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 174.5 (C2), 151.4 (C=O), 135.4 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 67.7 (C6), 46.4 (C5), 32.6 (C3), 17.5 (C4)

IR (neat) 3018, 2979, 2952, 1778, 1715 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 242.0793, **found** 242.0798

2-pyrroline-1-carboxylic acid benzyl ester **73**

A solution of 2-oxopyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (2.4 g, 11.0 mmol) in toluene (25 mL) was cooled to -70°C under argon atmosphere. Then super-hydride® (11.7 mL, 1 M in THF, 12.1 mmol) was added slowly and the reaction was stirred for 30 min at -70°C . Then, DMAP (27.4 mg, 0.22 mmol), Et_3N (8.37 mL, 60.2 mmol), and trifluoroacetic anhydride (1.87 mL, 13.1 mmol) were added and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. for 2 h. Then, water was added, and the organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the 2-pyrroline-1-carboxylic acid benzyl ester.

yield 54%

Physical data:

Formula $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

M $203.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect colourless oil

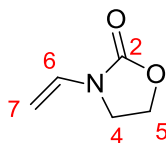
Spectroscopic data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.32-7.45 (m, 5H, H Ph), 6.56-6.66 (m, 1H, H2), 5.20 (s, 2H, H6), 5.05-5.10 (m, 1H, H3), 3.80 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H, H5), 2.61-2.71 (m, 2H, H4)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.8 (C=O), 136.6 (C_q), 129.0 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C2), 128.0 (C_{Ar}), 108.8 (C3), 67.0 (C6), 45.1 (C5), 28.7 (C4)

IR (neat) 3033, 2955, 1700, 1619, 1419, 1340, 1126, 697 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 226.0844, **found** 226.0838

N-Vinyl-2-oxazolidinone **74**

To a screw-cap vial was added 2-oxazolidinone (435 mg, 5.0 mmol), vinyl bromide (10 mL, 1 M in THF, 10.0 mmol), CuI (47.5 mg, 0.25 mmol), *N,N'*-dimethylethylenediamine (54 μ L, 0.5 mmol), and K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol). The vial was tightly sealed and heated to 80 $^{\circ}C$ overnight. Then, the reaction mixture was filtered through a pad of celite, rinsing with EtOAc, and solvents were removed by rotary evaporation. Purification by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) afforded the desired *N*-vinyl-2-oxazolidinone.

yield 76%

Physical data:

Formula $C_5H_7NO_2$

M 113.11 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect light-yellow oil

Spectroscopic data:

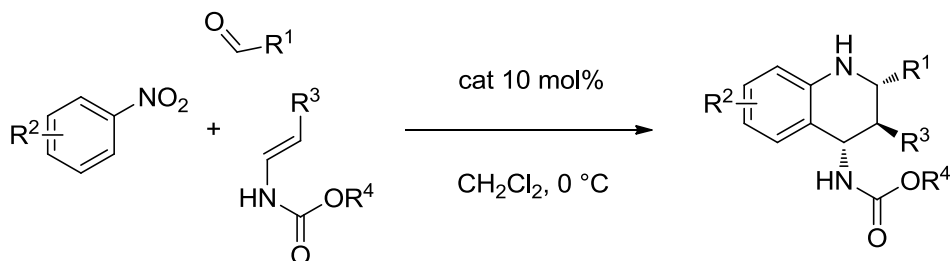
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.90 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H6), 4.44-4.49 (m, 3H, H5 + H7 $_{trans}$), 4.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H7 $_{cis}$), 3.73 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, H4)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.2 (C=O), 129.9 (C6), 93.5 (C7), 62.2 (C5), 41.9 (C4)

IR (neat) 1758, 1623, 1248, 1078 cm^{-1}

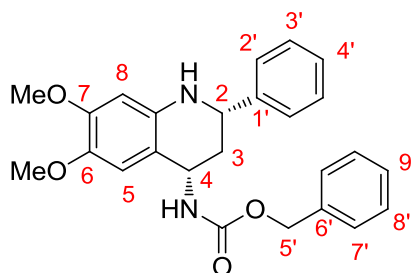
ESI-HRMS (positive ion) $C_5H_7NO_2Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 136.0375, **found** 136.0379

Three-component Povarov reaction

General procedure A

To a solution of aldehyde (0.1 mmol) in dried CH_2Cl_2 (0.4 mL) at r.t., aniline (0.1 mmol) was added. After being stirred at r.t. for 30 min, the reaction mixture was cooled down to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of phosphoric acid (0.01 mmol) and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of corresponding ene-carbamate (0.11 mmol) were added. The resulting solution was stirred under argon atmosphere at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding pure tetrahydroquinoline.

(6,7-Dimethoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **76**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 80%

ee 97% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 26.64$ min; minor isomer : $t_R = 42.16$ min

Physical data:

Formula $C_{25}H_{26}N_2O_3$

M 418.48 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 159-160 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -43 (c = 0.86, CHCl₃)

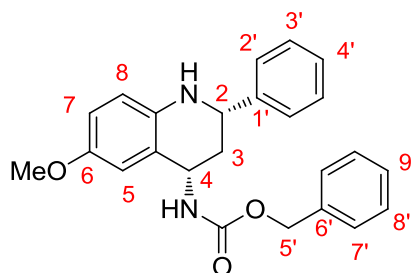
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31-7.43 (m, 10H, H Ph), 6.76 (s, 1H, H5), 6.16 (s, 1H, H8), 5.13-5.19 (m, 3H, H5' + H4), 4.83 (m, 1H, NH), 4.54 (m, 1H, H2), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.45 (m, 1H, H3), 1.95 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 149.6 (C_q), 143.1 (C_q), 142.1 (C_q), 139.4 (C_q), 136.5 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 112.6 (C_q), 111.3 (C5), 99.2 (C8), 66.8 (C5'), 56.7 (C OMe), 56.3 (C OMe), 55.8 (C2), 48.3 (C4), 39.4 (C3)

IR (neat) 3342, 3016, 2932, 2359, 1704, 1619, 1514, 1216, 750 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{25}H_{26}N_2O_3Na$ ([M +Na]⁺) **requires** 441.1791, **found** 441.1795

(6-Methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **77**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 72%

ee 98% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 28.28$ min; minor isomer : $t_R = 32.72$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{24}N_2O_3$

M 388.48 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 128-130 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -28 (c = 0.82, CHCl₃)

Spectroscopic data:

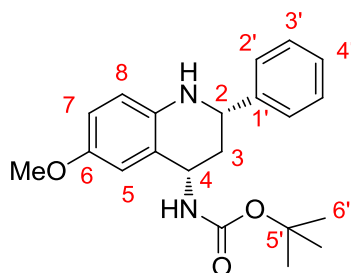
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31-7.45 (m, 10H, H Ph), 6.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.70 (dd, $J = 8.7$ Hz and $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.23 (m, 1H, H4), 5.17 (s, 2H, H5'), 4.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.54 (m, 1H, H2), 3.83 (br. s, 1H, NH), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.45 (m, 1H, H3), 1.94 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 152.4 (C_q), 143.2 (C_q), 139.2 (C_q), 136.5 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 122.5 (C_q), 115.8 (C8), 115.0 (C7), 112.3 (C5), 66.9 (C5'), 56.3 (C OMe), 55.8 (C2), 48.7 (C4), 39.2 (C3)

IR (neat) 3017, 2927, 1711, 1503, 1469, 1215, 750 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{24}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 411.1685, **found** 411.1674

(6-Methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester **78**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 76%

ee 98% HPLC (Chiralcel OD-H, Hexane/iPrOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 11.85$ min; minor isomer : $t_R = 16.47$ min

Physical data:

Formula C₂₁H₂₆N₂O₃

M 354.44 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 154-156 °C

[α]_D²⁵ -36 (c = 1.00, CHCl₃)

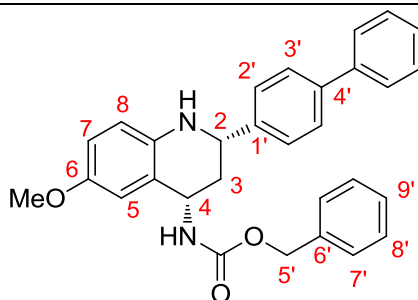
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.32-7.46 (m, 5H, H Ph), 6.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.73 (dd, $J = 8.7$ Hz and $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.12-5.20 (m, 1H, H4), 4.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 4.54 (dd, $J = 11.4$ Hz and $J = 2.1$ Hz, 1H, H2), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.43-2.50 (m, 1H, H3), 1.84-1.96 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.0 (C=O), 152.4 (C_q), 143.4 (C_q), 139.2 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 123.2 (C_q), 115.7 (C8), 114.7 (C7), 112.5 (C5), 79.6 (C5'), 56.5 (C2), 55.9 (C OMe), 48.2 (C4), 39.4 (C3), 28.4 (C6')

IR (neat) 3342, 2985, 1681, 1503, 1240, 1161, 702 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₁H₂₆N₂O₃Na ([M +Na]⁺) **requires** 377.1841, **found** 377.1850

(2-Biphenyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **79**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 89%

ee >99% HPLC (Chiralpak OD-H, Hexane/iPrOH 50/50, flow rate = 0.54 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 33.26$ min; major isomer : $t_R = 44.47$ min

Physical data:

Formula $C_{30}H_{28}N_2O_3$

M 464.55 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect amorphous solid

$[\alpha]_D^{25}$ -4 ($c = 0.61$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.48-7.52 (m, 4H, H Ph), 7.34-7.42 (m, 4H, H Ph), 7.23-7.31 (m, 7H, H Ph), 6.75 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H5), 6.63 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz, H7), 6.48 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H8), 5.14 (m, 1H, H4), 5.07 (s, 2H, H5'), 4.81 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, NH), 4.50 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H2), 3.88 (br. s, 1H, NH), 3.65 (s, 3H, OMe), 2.44 (m, 1H, H3), 1.89 (m, 1H, H3)

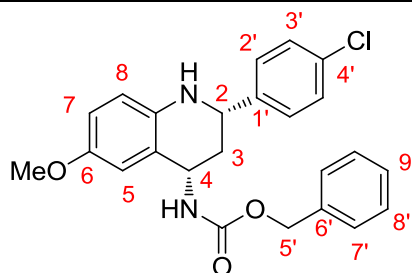
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 152.5 (C_q), 142.3 (C_q), 140.8 (C_q), 139.2 (C_q), 136.5 (C_q), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 115.9 (H8), 115.1 (H7), 112.3 (H5), 66.9 ($C5'$), 56.0 (C OMe), 55.9 (C2), 48.7 (C4), 39.2 (C3)

IR (neat) 3348, 3015, 2924, 1684, 1499, 1486, 1237, 695 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{30}H_{28}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 487.1998, **found** 487.2001

[2-(4-Chloro-phenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid benzyl ester

80



The product was prepared according to general procedure A.

yield 74%

ee 99% HPLC (Chiralcel OD-H, Heptane/iPrOH 75/25, flow rate = 0.75 mL/min, 254nm)

major isomer : $t_R = 21.50$ min; minor isomer : $t_R = 27.57$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{23}ClN_2O_3$

M 422.90 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 155-156 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -21 (c = 0.80, CHCl₃)

Spectroscopic data:

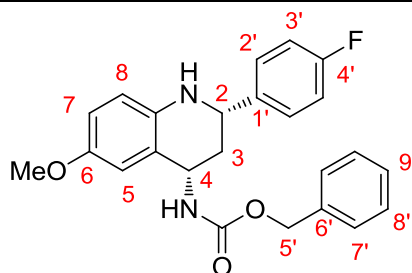
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31-7.39 (m, 9H, H Ph + H_{2'} + H_{3'}), 6.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₅), 6.72 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₇), 6.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H₈), 5.21 (m, 1H, H₄), 5.16 (s, 2H, H_{5'}), 4.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.53 (m, 1H, H₂), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.44 (m, 1H, H₃), 1.90 (m, 1H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 152.6 (C_q), 141.7 (C_q), 138.8 (C_q), 136.4 (C_q), 133.4 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 122.5 (C_q), 116.0 (C₈), 115.0 (C₇), 112.3 (C₅), 67.0 (C_{5'}), 55.8 (C OMe), 55.7 (C₂), 48.6 (C₄), 39.2 (C₃)

IR (neat) 3336, 3015, 1710, 1503, 1215, 1043, 770 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{23}ClN_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 445.1295, **found** 445.1301

[2-(4-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid benzyl ester

81

The product was prepared according to general procedure A.

yield 76%

ee 99% HPLC (Chiralcel OD-H, Heptane/iPrOH 75/25, flow rate = 0.75 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 18.55$ min; minor isomer : $t_R = 22.89$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{23}FN_2O_3$

M 406.45 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 139-140 °C

[α]_D²⁵ -29 (c = 0.90, CHCl₃)

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.33-7.43 (m, 7H, H Ph + H2'), 7.03-7.08 (m, 2H, H3'), 6.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.73 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.21 (m, 1H, H4), 5.16 (s, 2H, H5'), 4.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.54 (m, 1H, H2), 3.83 (br. s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.47 (m, 1H, 3), 1.90 (m, 1H, H3)

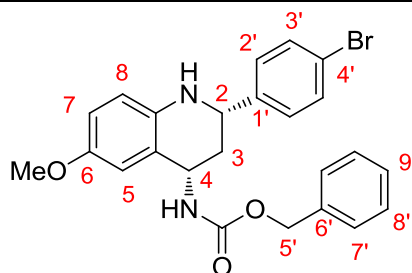
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.5 (C=O), 152.6 (C_q), 138.8 (C_q), 136.4 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 122.5 (C_q), 115.9 (C8), 115.4 (C3'), 115.0 (C7), 112.2 (C5), 66.7 (C5'), 55.8 (C OMe), 55.8 (C2), 48.6 (C4), 39.4 (C3)

IR (neat) 3305, 3017, 2926, 1710, 1503, 1215, 1040, 750 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{23}FN_2O_3Na$ ([M + Na]⁺) **requires** 429.1591, **found** 429.1601

[2-(4-Bromo-phenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid benzyl ester

82



The product was prepared according to general procedure A.

yield 72%

ee >99% HPLC (Chiralcel OD-H, Heptane/iPrOH 75/25, flow rate = 0.75 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 24.32$ min; minor isomer : $t_R = 31.25$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{23}BrN_2O_3$

M 467.36 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 175-176 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -15 (c = 1.06, CHCl₃)

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H3'), 7.27-7.46 (m, 7H, H Ph + H2'), 6.81 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.72 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.21 (m, 1H, H4), 5.16 (s, 2H, H5'), 4.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.51 (m, 1H, H2), 3.75 (br. s, 1H, NH), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.44 (m, 1H, H3), 1.89 (m, 1H, H3)

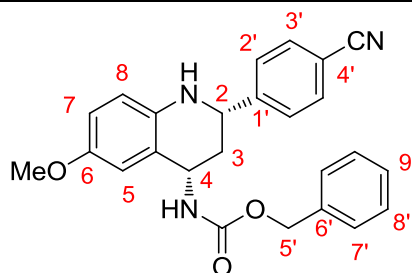
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.5 (C=O), 152.6 (C_q), 142.0 (C_q), 138.8 (C_q), 136.5 (C_q), 131.8 (C3'), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 122.7 (C_q), 121.6 (C_q), 116.0 (C8), 115.1 (C7), 112.2 (C5), 66.9 (C5'), 55.8 (C OMe), 55.7 (C2), 48.6 (C4), 39.1 (C3)

IR (neat) 3019, 2925, 1711, 1503, 1215, 753 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{23}BrN_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 489.0790, **found** 489.0793

[2-(4-Cyano-phenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid benzyl ester

83



The product was prepared according to general procedure A.

yield 75%

ee >99% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 0.75 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 51.07$ min; minor isomer : $t_R = 65.57$ min

Physical data:

Formula $C_{25}H_{23}N_3O_3$

M 413.47 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 144-145 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -12 (c = 1.07, CHCl₃)

Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H3'), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H2'), 7.33-7.39 (m, 5H, H Ph), 6.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.73 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H8), 5.21 (m, 1H, H4), 5.15 (s, 2H, H5'), 4.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, NH), 4.61 (m, 1H, H2), 3.84 (br. s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.46 (m, 1H, H3), 1.90 (m, 1H, H3)

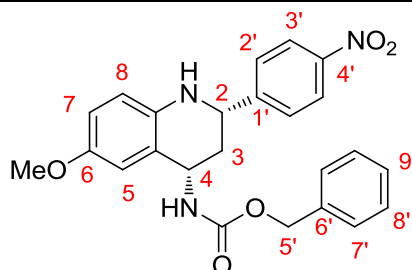
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.3 (C=O), 152.8 (C_q), 148.8 (C_q), 138.4 (C_q), 136.3 (C_q), 132.6 (C3'), 128.6 (C2'), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 122.4 (C_q), 118.7 (CN), 116.2 (C8), 115.2 (C7), 112.2 (C5), 111.6 (C_q), 66.9 (C5'), 55.9 (C OMe), 55.8 (C2), 48.4 (C4), 38.9 (C3)

IR (neat) 3336, 2925, 2234, 1710, 1503, 1215, 1046, 770, 667 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{25}H_{23}N_3O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 436.1637, **found** 436.1645

[6-Methoxy-2-(4-nitro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid benzyl ester

84



The product was prepared according to general procedure A.

yield 80%

ee >99% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 61.23$ min; minor isomer : $t_R = 77.53$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{23}N_3O_5$

M 433.46 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 129-130 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -7 (c = 0.97, CHCl₃)

Spectroscopic data:

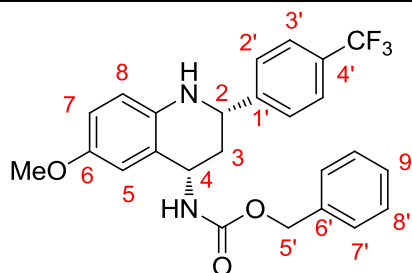
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H3'), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H2'), 7.35-7.38 (m, 5H, H Ph), 6.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H5), 6.74 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H7), 6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.21 (m, 1H, H4), 5.15 (s, 2H, H5'), 4.87 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.67 (m, 1H, H2), 3.87 (br. s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.44 (m, 1H, H3), 1.94 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.3 (C=O), 152.9 (C_q), 150.7 (C_q), 147.5 (C_q), 138.3 (C_q), 136.3 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 124.0 (C3'), 122.4 (C_q), 116.3 (C8), 115.2 (C7), 112.2 (C5), 67.0 (C5'), 55.8 (C OMe), 55.8 (C2), 48.4 (C4), 39.0 (C3)

IR (neat) 3347, 3017, 2952, 1703, 1517, 1503, 1344, 1230, 1045, 752 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{27}H_{30}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 456.1535, **found** 456.1547

[6-Methoxy-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid
benzyl ester **85**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 79%

ee >99% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 60.51$ min; minor isomer : $t_R = 73.01$ min

Physical data:

Formula $C_{25}H_{23}F_3N_2O_3$

M 456.46 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 159-160 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -25 (c = 0.84, CHCl₃)

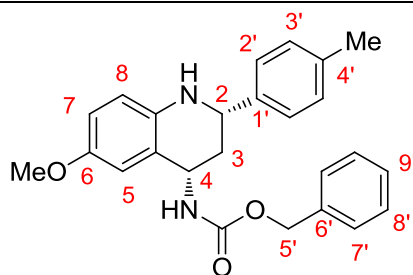
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H3'), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H2'), 7.34-7.38 (m, 5H, H Ph), 6.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.73 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H8), 5.21 (m, 1H, H4), 5.16 (s, 2H, H5'), 4.90 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, NH), 4.52 (m, 1H, H2), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.48 (m, 1H, H3), 1.92 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 152.7 (C_q), 147.2 (C_q), 138.6 (C_q), 136.3 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 125.7 (C_q), 122.5 (C_q), 116.1 (C8), 115.1 (C7), 112.2 (C5), 67.0 (C5'), 56.0 (C2), 55.8 (C OMe), 48.5 (C4), 39.1 (C3)

IR (neat) 3331, 3014, 1703, 1619, 1503, 1324, 1218, 1164, 1124, 1066, 1042, 771 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{25}H_{23}F_3N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 479.1559, **found** 479.1558

(6-Methoxy-2-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **86**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 64%

ee >99% HPLC (Chiralcel OD-H, Heptane/iPrOH 75/25, flow rate = 0.75 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 17.96$ min; minor isomer : $t_R = 25.87$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₂₆N₂O₃

M 402.49 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 114-115 °C

[α]_D²⁵ -19 (c = 0.47, CHCl₃)

Spectroscopic data:

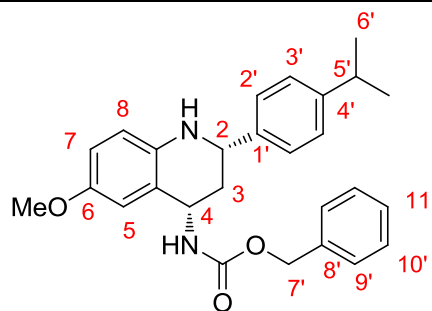
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.34-7.39 (m, 5H, H Ph), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H2'), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H3'), 6.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H5), 6.71 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H7), 6.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H8), 5.21 (m, 1H, H4), 5.17 (s, 2H, H5'), 4.90 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NH), 4.52 (m, 1H, H2), 3.81 (br. s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.46 (m, 1H, H3), 2.37 (s, 3H, Me), 1.92 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.5 (C=O), 152.4 (C_q), 140.3 (C_q), 139.3 (C_q), 137.5 (C_q), 136.5 (C_q), 129.4 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 122.5 (C_q), 115.8 (C8), 115.1 (C7), 112.3 (C5), 66.9 (C5'), 56.0 (C2), 55.9 (C OMe), 48.7 (C4), 39.2 (C3), 21.1 (C Me)

IR (neat) 3372, 3015, 1711, 1503, 1216, 1043, 753 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₂₆N₂O₃Na ([M +Na]⁺) **requires** 425.1841, **found** 425.1858

[2-(4-Isopropyl-phenyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid benzyl ester **87**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 69%

ee >99% HPLC (Chiralcel OD-H, Heptane/iPrOH 75/25, flow rate = 0.75 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 14.35$ min; minor isomer : $t_R = 17.30$ min

Physical data:

Formula C₂₇H₃₀N₂O₃

M 430.54 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 164-165 °C

[α]_D²⁵ -4 (c = 0.20, CHCl₃)

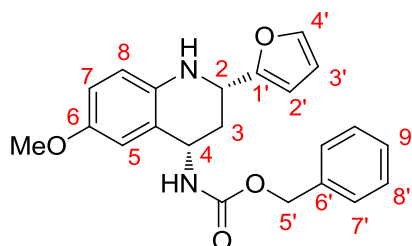
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.35-7.39 (m, 7H, H Ph + H3'), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H2'), 6.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H5), 6.71 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H7), 6.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H8), 5.21-5.35 (m, 1H, H4), 5.16 (s, 2H, C7'), 4.52 (m, 1H, H2), 3.85 (br. s, 1H, NH), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.93 (m, 1H, H5'), 2.48 (m, 1H, H3), 1.94 (m, 1H, H3), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H6')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 152.4 (C_q), 148.6 (C_q), 140.6 (C_q), 139.3 (C_q), 136.5 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 122.3 (C_q), 115.8 (C8), 115.0 (C7), 112.3 (C5), 66.8 (C7'), 56.0 (C OMe), 55.9 (C2), 48.6 (C4), 39.1 (C3), 33.8 (C5'), 24.0 (C6')

IR (neat) 3333, 2958, 1704, 1503, 1218, 1043, 771 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₇H₃₀N₂O₃Na ([M + Na]⁺) **requires** 453.2154, **found** 453.2163

(2-Furyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **88**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 85%

ee 97% HPLC (Chiralpak OD-H, Hexane/iPrOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 14.65$ min; minor isomer : $t_R = 18.36$ min

Physical data:

Formula $C_{22}H_{22}N_2O_4$

M 378.42 g.mol⁻¹

Aspect amorphous solid

$[\alpha]_D^{25}$ +15 (c = 0.80, CHCl₃)

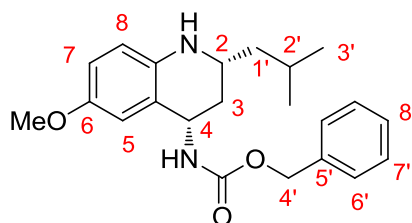
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.14-7.20 (m, 6H, H Ph + H4'), 6.59 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H5), 6.51 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, H7), 6.35 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H8), 6.13 (m, 1H, H3'), 6.01 (d, $J = 3.3$ Hz, H2'), 4.97 (s, 2H, H5'), 4.92 (m, 1H, H4), 4.68 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, NH), 4.41 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 2.7$ Hz, H2), 3.51 (s, 3H, OMe), 2.35 (m, 1H, H3), 1.92 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.3 (C=O), 155.6 (C_q), 152.6 (C_q), 141.9 (C4'), 138.1 (C_q), 136.5 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 122.3 (C_q), 116.2 (C8), 115.3 (C7), 112.6 (C5), 110.2 (C3'), 105.5 (C2'), 66.8 (C5'), 55.8 (C OMe), 49.1 (C2), 47.6 (C4), 34.7 (C3)

IR (neat) 3294, 2955, 1698, 1682, 1501, 1324, 1241, 1038, 809, 741, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{22}H_{22}N_2O_4Na$ ([M + Na]⁺) **requires** 401.1477, **found** 401.1487

(2-Isobutyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **89**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 85%

ee 92% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254nm)

major isomer : $t_R = 7.39$ min; minor isomer : $t_R = 18.87$ min

Physical data:

Formula $C_{22}H_{28}N_2O_3$

M 368.47 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect white solid

m.p. 87-88 °C

$[\alpha]_D^{25}$ +30 ($c = 0.90$, $CHCl_3$)

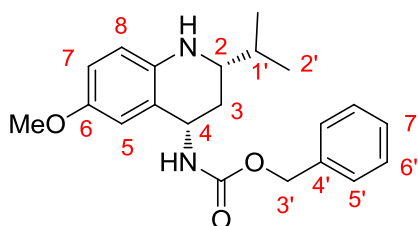
Spectroscopic data:

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.35-7.43 (m, 5H, H Ph), 6.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.67 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H8), 5.20 (s, 2H, H4'), 5.06 (m, 1H, H4), 4.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, NH), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.43 (m, 1H, H2), 2.32 (m, 1H, H3), 1.76 (m, 1H, H3), 1.40 (m, 3H, H1' + H2'), 0.97 (m, 6H, H3')

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.5 (C=O), 152.3 (C_q), 139.1 (C_q), 136.5 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 123.2 (C_q), 115.8 (C8), 114.8 (C7), 112.2 (C5), 66.9 ($C4'$), 55.8 (C OMe), 49.2 (C2), 48.4 (C4), 45.7 ($C1'$), 37.3 (C3), 24.3 ($C2'$), 23.2 ($C3'$), 22.4 ($C3'$)

IR (neat) 3327, 2954, 1707, 1503, 1218, 1038, 769, 754 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{22}H_{28}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 391.1995, **found** 391.1990

(2-Isopropyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **90**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 77%

ee 95% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254nm)

major isomer : $t_R = 7.25$ min; minor isomer : $t_R = 11.21$ min

Physical data:

Formula $C_{21}H_{26}N_2O_3$

M 354.44 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 127-128 °C

$[\alpha]_D^{25}$ +27 (c = 0.55, CHCl₃)

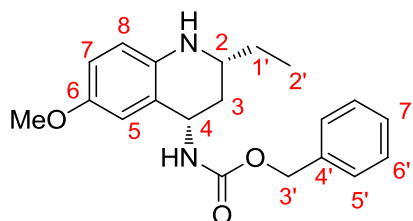
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.35-7.44 (m, 5H, H Ph), 6.76 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.67 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.19 (s, 2H, H3'), 5.04 (m, 2H, H4 + NH), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.49 (br. s, 1H, NH), 3.18 (m, 1H, H2), 2.27 (m, 1H, H3), 1.71 (m, 1H, H3), 1.47 (m, 1H, H1'), 0.98 (m, 6H, H2')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.5 (C=O), 152.2 (C_q), 139.5 (C_q), 136.5 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 123.0 (C_q), 115.7 (C8), 114.8 (C7), 112.1 (C5), 66.9 (C3'), 56.9 (C2), 55.9 (C OMe), 48.8 (C4), 33.3 (C3), 32.6 (C1'), 18.2 (C2'), 18.1 (C2')

IR (neat) 3333, 2957, 2830, 1703, 1503, 1468, 1454, 1267, 1232, 1043, 748, 697 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{21}H_{26}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 377.1841, **found** 377.1835

(2-Ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **91**

The product was prepared according to general procedure A, with the difference that *the reaction was carried out* at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

yield 90%

ee 92% HPLC (Chiralpak OD-H, Hexane/iPrOH 95/5, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_{\text{R}} = 40.35$ min; minor isomer : $t_{\text{R}} = 47.45$ min

Physical data:

Formula $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

M $340.42\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect amorphous solid

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +19$ ($c = 1.43$, CHCl_3)

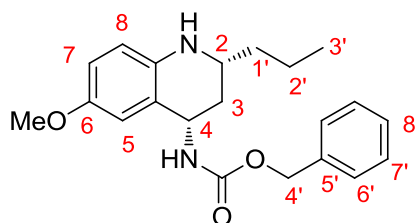
Spectroscopic data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.25-7.32 (m, 5H, H Ph), 6.67 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H5), 6.56 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, H7), 6.38 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H8), 5.10 (s, 2H, H3'), 4.96 (m, 1H, H4), 4.86 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, NH), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.19 (m, 1H, H2), 2.26 (m, 1H, H3), 1.43 (m, 2H, H1'), 1.35 (m, 1H, H3), 0.90 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H2')

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156.5 (C=O), 152.3 (C_q), 139.2 (C_q), 136.5 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 123.1 (C_q), 115.8 (C8), 114.8 (C7), 112.2 (C5), 66.9 (C3'), 55.9 (C OMe), 52.9 (C2), 48.5 (C4), 36.3 (C3), 29.2 (C1'), 9.8 (C2')

IR (neat) 3312, 3031, 2931, 1701, 1541, 1503, 1247, 1056, 805, 738, 699 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 363.1685, **found** 363.1684

(6-Methoxy-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **92**

The product was prepared according to general procedure A, with the difference that *the reaction was carried out at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.*

yield 90%

ee 92% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 20.69$ min; minor isomer : $t_R = 55.07$ min

Physical data:

Formula $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$

M $354.44\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect white solid

m.p. $99\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25}$ $+10$ ($c = 0.80$, CHCl_3)

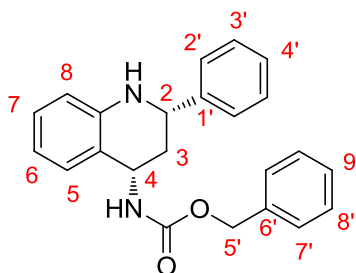
Spectroscopic data:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.34-7.43 (m, 5H, H Ph), 6.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.67 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.19 (s, 2H, H4'), 5.04 (m, 1H, H4), 4.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.37 (m, 1H, H2), 2.33 (m, 1H, H3), 1.45 (m, 5H, H3 + H1' + H2'), 0.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H3')

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156.5 (C=O), 152.4 (C_q), 139.1 (C_q), 136.5 (C_q), 28.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 123.2 (C_q), 115.8 (C8), 114.8 (C7), 113.7 (C5), 66.9 (C4'), 55.8 (C OMe), 51.2 (C2), 48.5 (C4), 38.6 (C1'), 36.7 (C3), 18.7 (C2'), 14.1 (C3')

IR (neat) 3015, 2957, 1709, 1503, 1217, 1041, 754 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 377.1841, **found** 377.1848

(2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **94**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 72%

ee 99% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 25.05$ min; minor isomer : $t_R = 29.47$ min

Physical data:

Formula $C_{23}H_{22}N_2O_2$

M 358.43 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 122-123 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -33 (c = 1.07, CHCl₃)

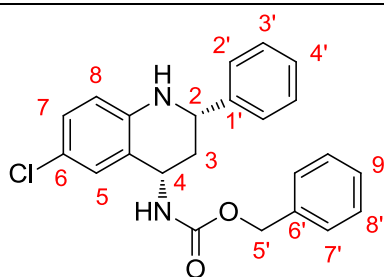
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, d-Methanol) δ (ppm) = 7.27-7.45 (m, 10H, H Ph), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H5), 6.98 (m, 1H, H7), 6.61 (m, 2H, H6 + H8), 5.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H5'), 5.12 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H5'), 5.09 (m, 1H, H4), 4.54 (m, 1H, H2), 2.23 (m, 1H, H3), 1.95 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 145.0 (C_q), 143.1 (C_q), 136.5 (C_q), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 121.3 (C_q), 118.0 (C6), 114.5 (C8), 66.8 (C5'), 56.0 (C2), 48.3 (C4), 39.0 (C3)

IR (neat) 3373, 3027, 2922, 1703, 1494, 1310, 1216, 748, 698 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{23}H_{22}N_2O_2Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 381.1579, **found** 381.1571

(6-Chloro-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **95**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 66%

ee >99% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 21.35$ min; major isomer : $t_R = 33.42$ min

Physical data:

Formula $C_{23}H_{21}N_2O_2Cl$

M 392.88 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 134-135 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -22 (c = 0.52, CHCl₃)

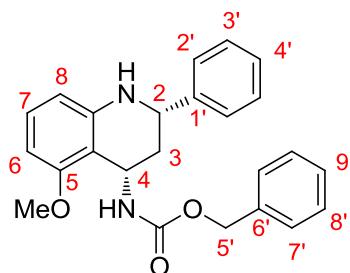
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31-7.42 (m, 10H, H Ph), 7.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H5), 7.03 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H7), 6.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H8), 5.20 (m, 1H, H4), 5.17 (s, 2H, H5'), 4.86 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, NH), 4.60 (dd, $J = 11.0$ Hz and $J = 2.5$ Hz, 1H, H2), 4.02 (br. s, 1H, NH), 2.46 (m, 1H, H3), 1.93 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.3 (C=O), 143.5 (C_q), 142.6 (C_q), 136.3 (C_q), 129.8 (C_q), 129.0 (C8), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.2 (C_q), 122.8 (C_{Ar}), 122.5 (C7), 119.9 (C_q), 115.6 (C5), 67.0 (C5'), 56.0 (C2), 48.3 (C4), 38.6 (C3)

IR (neat) 3340, 3020, 2923, 1698, 1598, 1488, 1453, 1301, 1234, 811, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{23}H_{21}N_2O_2ClNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 415.1189, **found** 415.1192

(5-Methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **96-a**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 61%

ee 97% HPLC (Chiralpak OD-H, Hexane/iPrOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 19.09$ min; minor isomer : $t_R = 39.83$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{24}N_2O_3$

M 388.46 g.mol⁻¹

Aspect amorphous solid

$[\alpha]_D^{25}$ -33 (c = 1.25, CHCl₃)

Spectroscopic data:

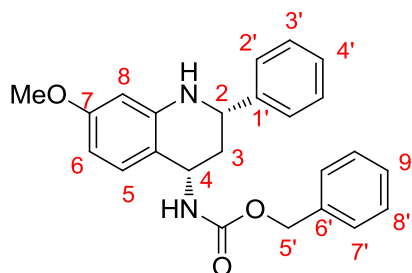
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.12-7.27 (m, 10H, H Ph), 7.02 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, H7), 6.21 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H6), 6.15 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H8), 5.00 (m, 1H, H4), 4.97 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz, H5'), 4.79 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz, H5'), 4.52 (m, 1H, NH), 4.20 (m, 1H, H2), 3.60 (s, 3H, OMe), 2.35 (m, 2H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.0 (C_q), 155.5 (C=O), 146.1 (C_q), 144.0 (C_q), 137.1 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.1 (C7), 125.9 (C_{Ar}), 108.5 (C_q), 107.5 (C8), 99.7 (C6), 66.0 (C5'), 55.3 (C OMe), 53.1 (C2), 43.1 (C4), 36.7 (C3)

IR (neat) 3306, 3031, 2931, 1681, 1492, 1241, 1050, 741, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{24}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 411.1685, **found** 411.1696

(7-Methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **96-b**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 15%

ee 97% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 7.39$ min; minor isomer : $t_R = 18.87$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{24}N_2O_3$

M 388.46 g.mol⁻¹

Aspect amorphous solid

$[\alpha]_D^{25}$ -13 (c = 0.27, CHCl₃)

Spectroscopic data:

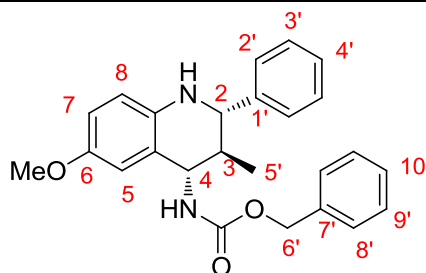
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30-7.43 (m, 10H, H Ph), 7.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H5), 6.32 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H6), 6.12 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H8), 5.15 (s, 2H, H5'), 5.14 (m, 1H, H4), 4.82 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, NH), 4.60 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, H2), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.48 (m, 1H, 1H), 1.93 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.1 (C7), 156.3 (C=O), 146.1 (C_q), 143.1 (C_q), 136.5 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.1 (C5), 127.9 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 114.1 (C_q), 104.1 (C6), 99.4 (C8), 66.8 (C5'), 55.9 (OMe), 55.2 (C2), 48.1 (C4), 39.2 (C3)

IR (neat) 3304, 2956, 1682, 1620, 1504, 1313, 1228, 1044, 741, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{24}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 411.1685, **found** 411.1678

(6-Methoxy-3-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester

97

The product was prepared according to general procedure A.

yield 94%

ee 96% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer: $t_R = 13.79$ min; minor isomer: $t_R = 17.41$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₂₆N₂O₃

M 402.49 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 120-122 °C

[α]_D²⁵ -49 (c = 1.35, CHCl₃)

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.22-7.30 (m, 10H, H Ph), 6.67 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.59 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.10 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H6'), 5.06 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H6'), 4.72-4.74 (m, 2H, H4 + NH), 4.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H2), 3.79 (br s, 1H, NH), 3.60 (s, 3H, OMe), 1.85-1.95 (m, 1H, H3), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H5')

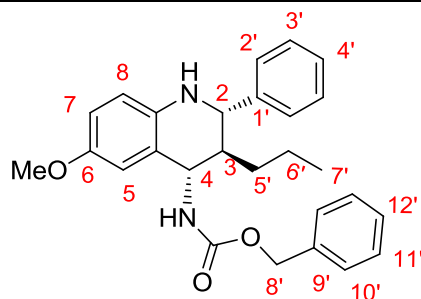
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.0 (C=O), 152.4 (C_q), 142.0 (C_q), 138.9 (C_q), 136.7 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 123.0 (C_q), 115.2 (C8), 115.0 (C7), 112.9 (C5), 66.9 (C6'), 63.0 (C4), 55.8 (C OMe), 54.8 (C2), 41.3 (C3), 15.6 (C5')

IR (neat) 3335, 3033, 2968, 1693, 1525, 1496, 1236, 1212, 1026, 818, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₂₆N₂O₃Na ([M +Na]⁺) **requires** 425.1841, **found** 425.1854

(6-Methoxy-2-phenyl-3-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester

98



The product was prepared according to general procedure A.

yield 84%

ee 96% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 6.60$ min; minor isomer : $t_R = 11.13$ min

Physical data:

Formula $C_{27}H_{30}N_2O_3$

M 430.54 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect white solid

m.p. 143-145 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -47 ($c = 1.40$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

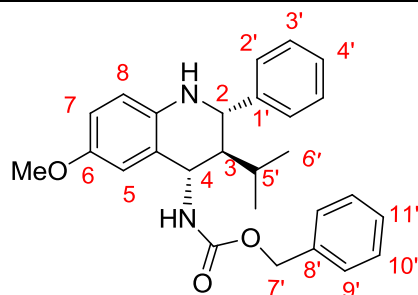
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.13-7.29 (m, 10H, H Ph), 6.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.62 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.00 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H8'), 4.96 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H8'), 4.73 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H4), 4.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 4.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H2), 3.87 (br s, 1H, NH), 3.60 (s, 3H, OMe), 2.05-2.13 (m, 1H, H3), 1.14-1.33 (m, 4H, H5' + H6'), 0.70 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H7')

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.2 (C=O), 152.2 (C_q), 143.0 (C_q), 138.1 (C_q), 136.8 (C_q), 128.7, 128.4, 128.0, 127.8, 127.5, 127.0, 122.2 (C_q), 115.6 (C8), 115.2 (C7), 113.9 (C5), 66.5 (C8'), 59.1 (C2), 55.8 (C OMe), 52.0 (C4), 45.0 (C3), 32.8 (C5'), 19.6 (C6'), 14.4 (C7')

IR (neat) 3321, 3243, 3036, 2930, 1713, 1504, 1241, 1216, 1032, 739, 696 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{27}H_{30}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 453.2154, **found** 453.2144

(3-Isopropyl-6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **99**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 48%

ee 87% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 14.66$ min; minor isomer : $t_R = 22.23$ min

Physical data:

Formula $C_{27}H_{30}N_2O_3$

M 430.54 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 136-138 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -51 (c = 1.14, CHCl₃)

Spectroscopic data:

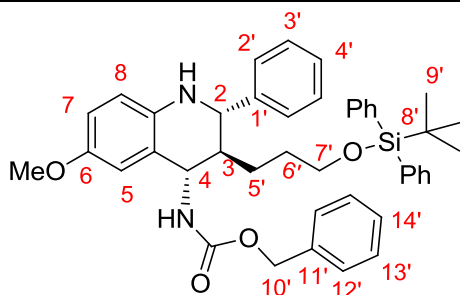
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.14-7.28 (m, 10H, H Ph), 6.66-6.68 (m, 1H, H5), 6.65 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 4.92 (s, 2H, H7'), 4.80-4.85 (m, 1H, H4), 4.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H2), 4.30-4.37 (m, 1H, NH), 3.90 (br s, 1H, NH), 3.61 (s, 3H, OMe), 2.01-2.07 (m, 1H, H3), 1.53-1.62 (m, 1H, H5'), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H6'), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H6')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.6 (C=O), 136.8 (C_q), 128.8 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 115.9 (C7), 115.2 (C8), 114.4 (C5), 66.2 (C7'), 56.5 (C2), 55.8 (C OMe), 51.4 (C2), 49.4 (C3), 28.4 (C5'), 20.9 (C6'), 20.0 (C6')

IR (neat) 3374, 3031, 2956, 1704, 1503, 1218, 1026, 735, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{27}H_{30}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 453.2154, **found** 453.2144

(3-(3-((*Tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)-6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **100**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 97%

ee 93% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/iPrOH 98/2, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 29.39$ min; minor isomer : $t_R = 47.31$ min

Physical data:

Formula C₄₃H₄₈N₂O₄Si

M 684.94 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 54-56 °C

[α]_D²⁵ -26 (c = 2.00, CHCl₃)

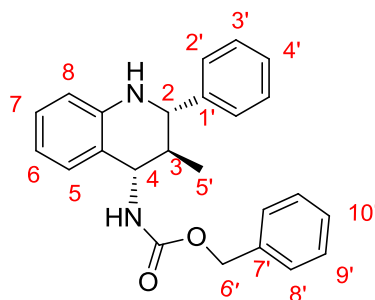
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.62-7.66 (m, 4H, H Ph), 7.27-7.44 (m, 16H, H Ph), 6.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H5), 6.73 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H7), 6.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H8), 5.12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H10'), 5.05 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H10'), 4.86 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H4), 4.63 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH), 4.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H2), 3.95 (br s, 1H, NH), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.51-3.58 (m, 2H, H7'), 2.16-2.24 (m, 1H, H3), 1.42-1.58 (m, 4H, H5' + H6'), 1.02 (s, 9H, H9')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.3 (C=O), 152.3 (C_q), 142.7 (C_q), 138.1 (C_q), 136.8 (C_q), 135.6 (C_{Ar}), 134.1 (C_q), 134.0 (C_q), 129.5 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 122.3 (C_q), 115.6 (C7), 115.2 (C8), 113.7 (C5), 66.5 (C10'), 64.1 (C7'), 59.4 (C2), 55.8 (C OMe), 52.1 (C4), 44.8 (C3), 29.3 (C6'), 26.9 (C5'), 26.8 (C8'), 19.2 (C9')

IR (neat) 3364, 3030, 2930, 2856, 1713, 1503, 1219, 1106, 1027, 738, 698 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₄₃H₄₈N₂O₄SiNa ([M +Na]⁺) **requires** 707.3281, **found** 707.3271

(3-Methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **101**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 85%

ee 96% HPLC (Chiralpak OD-H, Hexane/iPrOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 major isomer : $t_R = 10.28$ min; minor isomer : $t_R = 13.65$ min

Physical data:

Formula C₂₄H₂₄N₂O₂

M 372.46 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 114-116 °C

[α]_D²⁵ -47 (c = 1.67, CHCl₃)

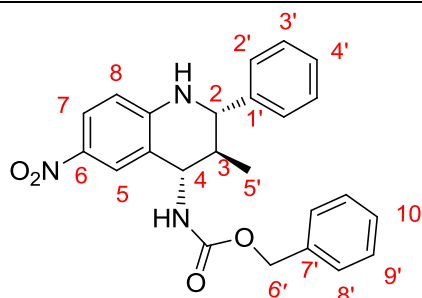
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.20-7.30 (m, 10H, H Ph), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H5), 6.97 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, H6), 6.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H7), 6.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H8), 5.09 (s, 2H, H6'), 4.67-4.78 (m, 2H, H4 + NH), 4.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H2), 3.95 (br s, 1H, NH), 1.87-2.00 (m, 1H, H3), 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H5')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.1 (C=O), 144.7 (C_q), 142.0 (C_q), 136.6 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 121.7 (C_q), 117.8 (C7), 113.9 (C8), 66.9 (C6'), 62.6 (C2), 54.5 (C4), 41.0 (C3), 15.5 (C5')

IR (neat) 3037, 2945, 1714, 1504, 1455, 1217, 1114, 736, 692 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₄H₂₄N₂O₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 395.1735, **found** 395.1737

(3-Methyl-6-nitro-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **102**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 76%

ee >99% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

minor isomer : $t_R = 7.89$ min; major isomer : $t_R = 22.19$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{23}N_3O_4$

M 417.46 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 169-171 °C

$[\alpha]_D^{25}$ +54 (c = 0.50, CHCl₃)

Spectroscopic data:

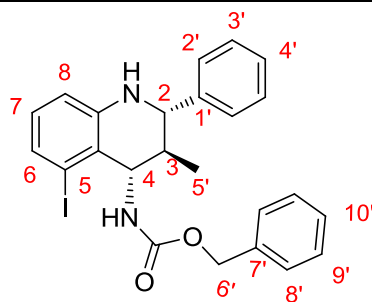
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H5), 7.90 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H7), 7.25-7.35 (m, 10H, H Ph), 6.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H8), 5.13 (s, 2H, H6'), 4.72-4.77 (m, 3H, H4 + NH + NH), 4.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H2), 1.93-1.97 (m, 1H, H3), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H5')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.8 (C=O), 149.7 (C_q), 143.0 (C_q), 140.4 (C_q), 138.4 (C_q), 129.1 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 125.4 (C7), 124.1 (C5), 120.9 (C_q), 112.6 (C8), 67.3 (C6'), 62.5 (C2), 53.7 (C4), 39.5 (C3), 14.9 (C5')

IR (neat) 3305, 2934, 1689, 1589, 1506, 1453, 1303, 1240, 1039, 745, 697 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{23}N_3O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 440.1586, **found** 440.1580

(5-Iodo-3-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester
103-a



The product was prepared according to general procedure A.

yield 66%

ee 92% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 8.31$ min; major isomer : $t_R = 13.53$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{23}N_2O_2I$

M 498.36 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 152-154 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -3 (c = 1.35, CHCl₃)

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.11-7.27 (m, 8H, H Ph), 7.05-7.10 (m, 3H, H Ph + H6), 6.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H7), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H8), 4.81 (s, 2H, H6'), 4.33-4.42 (m, 3H, H4 + H2 + NH), 3.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 2.72-2.79 (m, 1H, H3), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H5')

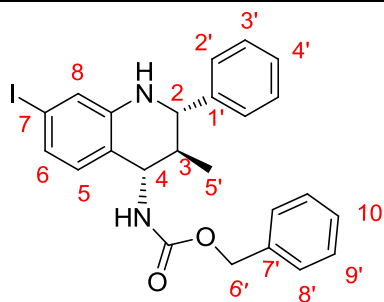
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.8 (C=O), 144.6 (C_q), 143.9 (C_q), 130.8 (C_q), 130.5 (C7), 129.0 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 119.5 (C_q), 114.2 (C8), 104.0 (C5), 66.0 (C6'), 57.8 (C2), 56.8 (C4), 39.2 (C3), 18.7 (C5')

IR (neat) 3360, 3287, 2961, 1721, 1538, 1455, 1238, 1017, 757, 698 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{23}N_2O_2INa$ ([M + Na]⁺) **requires** 521.0702, **found** 521.0721

(7-Iodo-3-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester

103-b



The product was prepared according to general procedure A.

yield 15%

ee 98% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 10.90$ min; minor isomer : $t_R = 12.41$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{23}N_2O_2I$

M 498.36 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect white solid

m.p. 160-162 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -38 ($c = 0.60$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

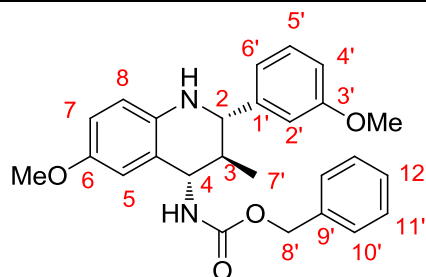
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.21-7.28 (m, 10H, H Ph), 6.89 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H6), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H5), 6.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H8), 5.00-5.11 (m, 3H), 4.55-4.68 (m, 3H, H4 + NH + NH), 4.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H2), 1.81-1.94 (m, 1H, H3), 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H5')

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.9 (C=O), 145.8 (C_q), 141.5 (C_q), 129.4 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 126.6 (C6), 122.2 (C8), 93.5 (C7), 67.0 ($C6'$), 62.3 (C2), 54.1 (C4), 40.5 (C3), 15.4 ($C5'$)

IR (neat) 3306, 3272, 2940, 1681, 1537, 1454, 1254, 1027, 747, 696 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{23}N_2O_2INa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 521.0702, **found** 521.0699

(6-Methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid
benzyl ester **104**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 87%

ee 96% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
minor isomer : $t_R = 18.17$ min; major isomer : $t_R = 36.47$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{28}N_2O_4$

M 432.51 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 130-132 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -28 (c = 0.70, CHCl₃)

Spectroscopic data:

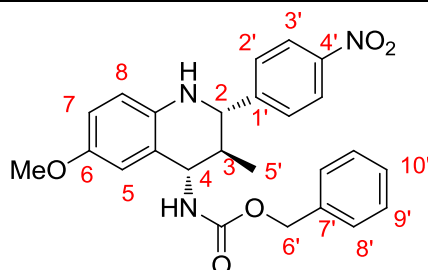
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.32-7.41 (m, 6H, H Ph + H5'), 6.95-6.98 (m, 2H, H2' + H6'), 6.86 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H4'), 6.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.69 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H, H8'), 4.78-4.86 (m, 2H, H4 + NH), 4.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H2), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 1.97-2.04 (m, 1H, H3), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H7')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.9 (C3'), 157.0 (C=O), 136.6 (C_q), 135.6 (C_q), 129.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 120.1 (C6'), 115.0 (C7), 113.4 (C4'), 113.0 (C5), 113.0 (C2'), 66.9 (C8'), 63.0 (C2), 55.9 (C OMe), 55.3 (C OMe), 54.8 (C4), 41.2 (C3), 15.6 (C7')

IR (neat) 3351, 3300, 2961, 1693, 1503, 1229, 1021, 739, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{28}N_2O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 455.1947, **found** 455.1958

[6-Methoxy-3-methyl-2-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid
benzyl ester **105**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 78%

ee 92% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 22.99$ min; minor isomer : $t_R = 59.06$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₂₅N₃O₅

M 447.48 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 177-179 °C

[α]_D²⁵ -18 (c = 1.15, CHCl₃)

Spectroscopic data:

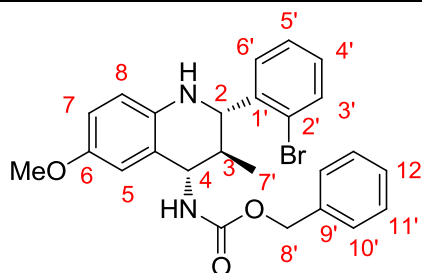
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H3'), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H2'), 7.25-7.29 (m, 5H, H Ph), 6.67 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.62 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.06 (s, 2H, H6'), 4.66-4.75 (m, 2H, H4 + NH), 4.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H2), 3.86 (br s, 1H, NH), 3.61 (s, 3H, OMe), 1.92-2.05 (m, 1H, H3), 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H5')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.8 (C=O), 152.8 (C_q), 149.8 (C_q), 147.6 (C_q), 138.0 (C_q), 136.4 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 123.9 (C3'), 122.7 (C_q), 115.6 (C8), 115.2 (C7), 113.0 (C5), 67.0 (C6'), 62.2 (C2), 55.8 (C OMe), 54.4 (C4), 41.1 (C3), 15.6 (C5')

IR (neat) 3315, 3030, 2928, 1691, 1600, 1502, 1341, 1246, 1026, 750, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₂₅N₃O₅Na ([M +Na]⁺) **requires** 470.1692, **found** 470.1675

[2-(2-Bromophenyl)-6-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid
benzyl ester **106**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 78%

ee 95% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
minor isomer : $t_R = 12.19$ min; major isomer : $t_R = 14.28$ min

Physical data:

Formula $C_{25}H_{25}N_2O_3Br$

M 481.38 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect white solid

m.p. 58-60 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -78 ($c = 1.23$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

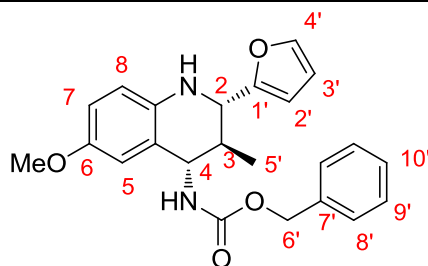
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.47 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H3'), 7.43 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H5'), 7.21-7.30 (m, 6H, H6' + H Ph), 7.06 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H4'), 6.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.61 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1, H8), 5.07 (s, 2H, H8'), 4.77 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H4), 4.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H2), 3.62 (s, 3H, OMe), 1.99-2.12 (m, 1H, H3), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H7')

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.8 (C=O), 152.5 (C_q), 141.2 (C_q), 138.7 (C_q), 136.6 (C_q), 133.1 ($C3'$), 129.2 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 124.4 (C_q), 122.7 (C_q), 115.4 (C8), 115.2 (C7), 113.1 (C5), 66.8 ($C8'$), 60.1 (C2), 55.8 (C OMe), 54.5 (C4), 41.1 (C3), 15.1 ($C7'$)

IR (neat) 3330, 3030, 2930, 1694, 1503, 1223, 1021, 751, 695 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{25}H_{25}N_2O_3^{79}BrNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 503.0946, **found** 503.0931

[2-(Furan-2-yl)-6-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid benzyl ester **107**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 69%

ee 97% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 20.26$ min; minor isomer : $t_R = 22.87$ min

Physical data:

Formula $C_{23}H_{24}N_2O_4$

M 392.45 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 125-127 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -50 (c = 1.05, CHCl₃)

Spectroscopic data:

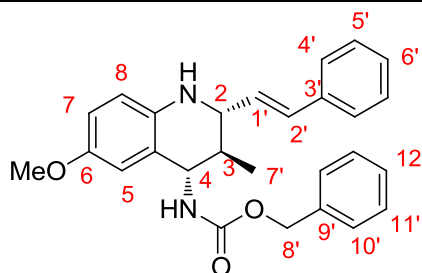
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.32-7.38 (m, 6H, H4' + H Ph), 6.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.69 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 6.31-6.33 (m, 1H, H3'), 6.22 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H2'), 5.16 (s, 2H, H6'), 4.79 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, NH), 4.67-4.73 (m, 1H, H4), 4.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H2), 3.69 (s, 3H, OMe), 2.23-2.33 (m, 1H, H3), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H5')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.7 (C=O), 155.3 (C_q), 152.6 (C_q), 142.1 (C4'), 137.6 (C_q), 136.7 (C_q), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 122.1 (C_q), 115.7 (C8), 115.3 (C7), 113.4 (C5), 110.1 (C3'), 107.0 (C2'), 66.7 (C6'), 55.7 (C OMe), 55.3 (C2), 53.8 (C4), 38.7 (C3), 15.9 (C5')

IR (neat) 3339, 3273, 2958, 1704, 1523, 1503, 1241, 1021, 742, 701 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{23}H_{24}N_2O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 415.1634, **found** 415.1642

(6-Methoxy-3-methyl-2-((*E*)-styryl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **108**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 71%

ee 95% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 27.85$ min; minor isomer : $t_R = 41.96$ min

Physical data:

Formula $C_{27}H_{28}N_2O_3$

M 428.52 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 156-158 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -11 (c = 1.13, CHCl₃)

Spectroscopic data:

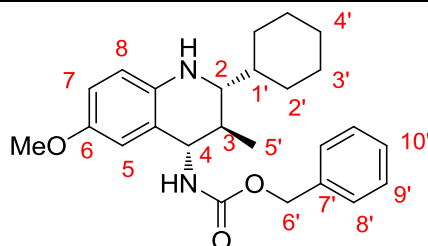
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.25-7.42 (m, 10H, H Ph), 6.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.69 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.63 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H), 6.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H2'), 6.18 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, H1'), 5.20 (s, 2H, H8'), 4.91 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, NH), 4.73 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H4), 3.73-3.77 (m, 1H, H2), 3.70 (s, 3H, OMe), 1.76-1.89 (m, 1H, H3), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H7')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.9 (C=O), 152.4 (C_q), 138.0 (C_q), 136.6 (C_q), 136.5 (C_q), 132.4 (C2'), 130.8 (C1'), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 122.8 (C_q), 116.5 (C_q), 115.4 (C8), 115.0 (C7), 112.9 (C), 66.9 (C7'), 60.5 (C2), 55.8 (C OMe), 54.3 (C4), 39.7 (C3), 15.8 (C7')

IR (neat) 3352, 3315, 2960, 1690, 1530, 1503, 1236, 1022, 966, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{27}H_{28}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 451.1998, **found** 451.2002

(2-Cyclohexyl-6-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **109**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 89%

ee 91% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 96/4, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 35.55$ min; minor isomer : $t_R = 42.28$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₃₂N₂O₃

M 408.53 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 117-119 °C

[α]_D²⁵ -5 (c = 1.35, CHCl₃)

Spectroscopic data:

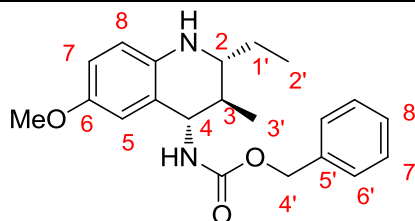
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.33-7.43 (m, 5H, H Ph), 6.70 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.65 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.20 (s, 2H, H6'), 4.95 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, NH), 4.64 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H4), 3.68 (s, 3H, OMe), 2.90 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H2), 1.58-1.85 (m, 7H, H3 + H1' + H2' + H3' + H4'), 1.14-1.35 (m, 5H, H2' + H3' + H4'), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H5')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.1 (C=O), 152.2 (C_q), 139.0 (C_q), 136.7 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 123.0 (C_q), 115.5 (C8), 114.9 (C7), 113.0 (C5), 66.8 (C8'), 61.5 (C2), 55.8 (C OMe), 54.8 (C2), 39.1 (C3), 36.6 (C1'), 30.7 (C2'), 26.8, 26.6, 26.4, 25.5, 15.0 (C5')

IR (neat) 3328, 2986, 2930, 1691, 1523, 1503, 1285, 1222, 1039, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₃₂N₂O₃Na ([M +Na]⁺) **requires** 431.2311, **found** 431.2303

(2-Ethyl-6-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester

110

The product was prepared according to general procedure A.

yield 82%

ee 96% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

minor isomer : $t_R = 21.61$ min; major isomer : $t_R = 23.10$ min

Physical data:

Formula $C_{21}H_{26}N_2O_3$

M 354.44 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 111-113 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -11 (c = 1.25, CHCl₃)

Spectroscopic data:

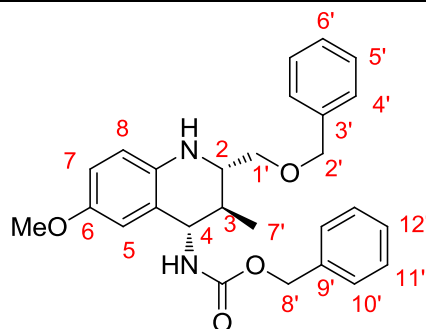
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.28-7.38 (m, 5H, H Ph), 6.67 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.61 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.16 (s, 2H, H4'), 4.81 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, NH), 4.62 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H4), 3.64 (s, 3H, OMe), 2.95-3.02 (m, 1H, H2), 1.58-1.73 (m, 2H, H3 + H1'), 1.41-1.53 (m, 1H, H1'), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H3'), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H2')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.1 (C=O), 152.3 (C_q), 138.7 (C_q), 136.7 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 123.2 (C_q), 115.5 (C8), 114.9 (C7), 112.9 (C5), 66.8 (C4'), 57.7 (C2), 55.8 (C OMe), 54.6 (C4), 38.9 (C3), 26.0 (C1'), 14.9 (C3'), 8.8 (C2')

IR (neat) 3349, 3240, 3034, 2960, 1702, 1503, 1236, 1018, 815, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{21}H_{26}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 377.1841, **found** 377.1832

(2-((Benzyloxy)methyl)-6-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid
benzyl ester **111**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 72%

ee 96% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 31.87$ min; minor isomer : $t_R = 50.13$ min

Physical data:

Formula C₂₇H₃₀N₂O₄

M 446.54 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 87-89 °C

[α]_D²⁵ -10 (c = 0.40, CHCl₃)

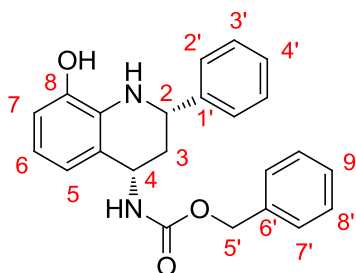
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.19-7.30 (m, 10H, H Ph), 6.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H5), 6.56 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H8), 5.10 (s, 2H, H8'), 4.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 4.52-4.57 (m, 1H, H4), 4.48 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, H2'), 4.21 (br. s, 1H, NH), 3.61-3.67 (m, 1H, H2), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.31 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H1'), 3.22 (td, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H1'), 1.47-1.56 (m, 1H, H3), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H7')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.1 (C=O), 152.4 (C_q), 138.3 (C_q), 137.9 (C_q), 136.7 (C_q), 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 123.0 (C_q), 115.7 (C8), 114.9 (C7), 112.8 (C5), 73.4 (C2'), 72.4 (C1'), 62.9 (C8'), 56.3 (C2), 55.8 (C OMe), 54.3 (C4), 37.4 (C3), 14.8 (C7')

IR (neat) 3351, 3299, 3040, 2930, 1687, 1499, 1260, 1236, 1023, 742, 693 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₇H₃₀N₂O₄Na ([M +Na]⁺) **requires** 469.2103, **found** 469.2115

(8-Hydroxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester **112**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 66%

ee 71% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 39.90$ min; minor isomer : $t_R = 46.13$ min

Physical data:

Formula $C_{23}H_{22}N_2O_3$

M 374.43 g.mol⁻¹

Aspect amorphous solid

$[\alpha]_D^{25}$ -18 (c = 0.63, CHCl₃)

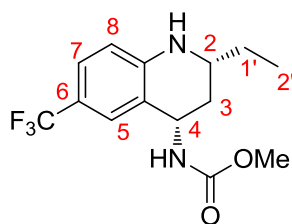
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.32-7.37 (m, 2H, H7'), 7.21-7.30 (m, 8H, H2', H3', H4', H8', H9'), 6.77 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H5), 6.52 (m, 2H, H6, H7), 5.14 (m, 1H, H4), 5.06 (s, 2H, H5'), 4.81 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, NH), 4.49 (dd, 1H, $J = 10.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H2), 2.40 (m, 1H, H3), 1.89 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 143.0 (C_q), 142.2 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.6 (C5), 119.3 (C6), 113.8 (C7), 66.9 (C5'), 55.7 (C2), 48.5 (C4), 38.9 (C3)

IR (neat) 3300, 3031, 2925, 1692, 1590, 1494, 1454, 1235, 1040, 697 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{23}H_{22}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 397.1528, **found** 397.1533

(2-Ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid methyl ester **113**

The product was prepared according to general procedure A, with the difference that *the reaction was carried out at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.*

yield 25%

ee 85% HPLC (Chiralpak OD-H, Hexane/iPrOH 97/3, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 16.89$ min; major isomer : $t_R = 22.25$ min

Physical data:

Formula $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$

M $302.29\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect amorphous solid

$[\alpha]_D^{25}$ $+13$ ($c = 0.70$, CHCl_3)

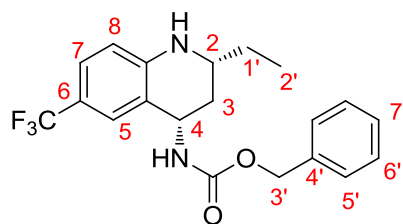
Spectroscopic data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.32 (s, 1H, H5), 7.17 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H7), 6.42 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H8), 4.94 (m, 1H, H4), 4.72 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, NH), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.36 (m, 1H, H2), 2.25 (m, 1H, H3), 1.50 (m, 2H, H1'), 1.40 (m, 1H, H3), 0.93 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H2')

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157.1 (C=O), 147.5 (C_q), 125.5 (C_q), 124.8 (q, $J = 272.1$ Hz, CF_3), 123.9 (q, $J = 3.9$ Hz, C5), 121.2 (C7), 119.3 (q, $J = 33.2$ Hz, C6), 113.5 (C8), 52.4 (C OMe), 52.2 (C2), 47.9 (C4), 35.3 (C3), 29.1 (C1'), 9.7 (C2')

IR (neat) 3293, 2990, 1693, 1620, 1539, 1308, 1246, 1146, 1081, 816, 659 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 325.1140, **found** 325.1131

(2-Ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid methyl ester **114**

The product was prepared according to general procedure A, with the difference that *the reaction was carried out at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight.*

yield 72%

ee 93% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 10.83$ min; minor isomer : $t_R = 13.12$ min

Physical data:

Formula $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$

M $378.39\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect amorphous solid

$[\alpha]_D^{25}$ $+23$ ($c = 1.27$, CHCl_3)

Spectroscopic data:

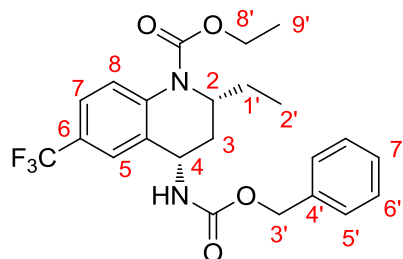
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.34-7.44 (m, 6H, H Ph + H5), 7.25 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H7), 6.49 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H8), 5.21 (s, 2H, H3'), 5.05 (m, 1H, H4), 4.92 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, NH), 3.43 (m, 1H, H2), 2.35 (m, 1H, H3), 1.57 (m, 2H, H1'), 1.48 (m, 1H, H3), 1.01 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H2')

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 147.4 (C_q), 136.3 (C_q), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 125.5 (q, $J = 3.2$ Hz, C7), 124.4 (q, $J = 273.2$ Hz, CF_3), 123.9 (q, $J = 3.4$ Hz, C5), 121.2 (C_q), 118.9 (q, $J = 31.7$ Hz, C6), 113.5 (C8), 67.1 (C3'), 52.3 (C2), 48.0 (C4), 35.2 (C3), 29.1 (C1'), 9.7 (C2')

IR (neat) 3347, 3282, 2921, 1682, 1621, 1517, 1303, 1242, 1141, 1082, 815, 695 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 401.1453, **found** 401.1449

(2*R*,4*S*)-4-Benzoxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester **115**



A round-bottom flask was charged with (2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)-carbamic acid methyl ester (0.55 mmol), anhydrous pyridine (3.0 mmol) and dry CH₂Cl₂ (8 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C, and a solution of ethyl chloroformate (2.78 mmol) was added dropwise. Stirring was continued at 0 °C for 30 min, and then at r.t. for a further 2 hours. Excess chloroformate was destroyed by the addition of 1 N aqueous NaOH (3 mL) at 0 °C. The aqueous layer was then extracted with CH₂Cl₂ (10 mL). The organic extracts were washed with dilute HCl, brine, and dried over MgSO₄. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the required product.

yield 88%

Physical data:

Formula C₂₃H₂₅N₂O₄F₃

M 450.45 g.mol⁻¹

Aspect amorphous solid

[α]_D²⁵ +23 (c = 1.27, CHCl₃)

Spectroscopic data:

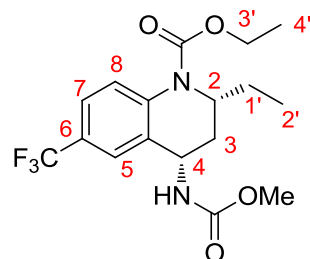
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.58-7.62 (m, 1H, H8), 7.50-7.54 (m, 1H, H7), 7.49 (s, 1H, H5), 7.36-7.43 (m, 5H, H Ph), 5.21 (s, 2H, H3'), 4.98 (m, 1H, NH), 4.83 (m, 1H, H4), 4.50 (m, 1H, H2), 4.25 (m, 2H, H8'), 2.56 (m, 1H, H3), 1.55 (m, 3H, H3 + H1'), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H9'), 0.86 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H2')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.8 (C=O), 154.4 (C=O), 139.4 (C_q), 136.1 (C_q), 134.1 (C_q), 128.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 126.3 (C8), 124.3 (q, J = 3.5 Hz, C7), 120.7 (q, J = 3.2 Hz, C5), 115.9 (C_q), 67.4 (C3'), 62.3 (C8'), 53.4 (C2), 46.8 (C4), 37.9 (C3), 28.3 (C1'), 14.5 (C9'), 9.9 (C2')

IR (neat) 3347, 3293, 2929, 1682, 1620, 1523, 1501, 1303, 1236, 1156, 1114, 1050, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₃H₂₅N₂O₄F₃Na ([M + Na]⁺) **requires** 473.1664, **found** 473.1654

(2*R*,4*S*)-2-Ethyl-4-methoxycarbonylamino-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester **116**



A tube was charged with a catalytic amount of palladium on charcoal and ^tBuOH (0.4 mL) under hydrogen atmosphere at 35 °C. Then (2*R*,4*S*)-4-benzoxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (0.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 4 h at 35 °C. Then pyridine (0.54 mmol) and methyl chloroformate (0.5 mmol) were added dropwise and the resulting reaction mixture was stirred a further 1 h at 35 °C and then filtered through a Celite pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue purified by preparative TLC to afford the required product.

yield 81%

Physical data:

Formula C₁₇H₂₁N₂O₄F₃

M 374.35 g.mol⁻¹

Aspect amorphous solid

[α]_D²⁵ -98 (c = 1.07, CHCl₃)

Spectroscopic data:

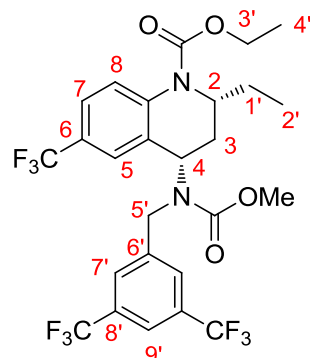
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.60 (m, 1H, H7), 7.52 (m, 1H, H8), 7.50 (s, 1H, H5), 4.92 (m, 1H, NH), 4.81 (m, 1H, H4), 4.50 (m, 1H, H2), 4.25 (m, 2H, H3'), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.56 (m, 1H, H3), 1.56 (m, 3H, H3 + H1'), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H4'), 0.87 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H2')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C=O), 154.4 (C=O), 139.5 (C_q), 134.2 (C_q), 126.3 (q, *J* = 56.4 Hz, CF₃), 126.4 (q, *J* = 33.2 Hz, C6), 126.2 (C8), 124.3 (q, *J* = 3.2 Hz, C7), 124.0 (q, *J* = 273.5 Hz, CF₃), 120.7 (C5), 62.3 (C3'), 53.4 (C2), 52.6 (C OMe), 46.7 (C4), 38.0 (C3), 28.3 (C1'), 14.5 (C4'), 9.9 (C2')

IR (neat) 3296, 2977, 1699, 1548, 1335, 1302, 1160, 1111, 838, 683 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₇H₂₁N₂O₄F₃Na ([M + Na]⁺) **requires** 397.1351, **found** 397.1349

(2*R*,4*S*)-4-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]methoxycarbonylamino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (Torcetrapib®) **117**



A round-bottom flask was charged with (2*R*,4*S*)-2-ethyl-4-methoxycarbonylamino-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (0.05 mmol), potassium hydride (0.1 mmol) and dry THF (0.4 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min at r.t. before the addition of 3,5-*bis*(trifluoromethyl)benzyl bromide (0.05 mmol). Stirring was continued for 4 h, then water and CH₂Cl₂ were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by preparative TLC to afford the required product.

yield 79%

Physical data:

Formula C₂₆H₂₅N₂O₄F₉

M 600.47 g.mol⁻¹

Aspect amorphous solid

[α]_D²⁵ -74 (c = 1.65, CH₃OH)

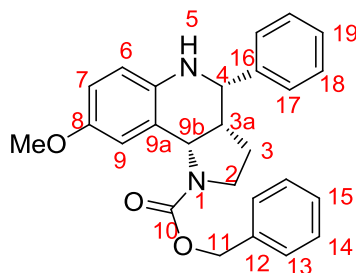
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 55°C) δ (ppm) = 7.81 (s, 1H, H9'), 7.75 (s, 2H, H7'), 7.59 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H7), 7.52 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H8), 7.15 (s, 1H, H5), 4.75-5.25 (m, 2H, H5' + H4), 4.36 (m, 1H, H2), 4.18-4.30 (m, 3H, H3' + H5'), 3.82 (s, 3H, OMe), 2.28 (br. s, 1H, H3), 1.67 (m, 1H, H1'), 1.45 (m, 1H, H3), 1.32 (m, 1H, H1'), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H4'), 0.74 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H2')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.7 (C=O), 154.4 (C=O), 141.7 (C_q), 140.2 (C_q), 137.7 (C_q), 132.1 (q, *J* = 33.8 Hz, C8'), 128.6 (C_q), 127.3 (C7'), 126.9 (C7), 126.7 (q, *J* = 33.2 Hz, C6), 124.4 (C8), 124.1 (q, *J* = 274.5 Hz, CF₃), 123.2 (q, *J* = 274.5 Hz, CF₃), 121.3 (C9'), 119.2 (C5), 62.3 (C3'), 54.4 (C2), 53.7 (C OMe), 53.1 (C5'), 46.7 (C4), 37.1 (C3), 29.1 (C1'), 14.4 (C4'), 9.3 (C2')

IR (neat) 2924, 1698, 1620, 1276, 1118, 681 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₆H₂₅N₂O₄F₉Na ([M + Na]⁺) **requires** 623.1568, **found** 623.1561

Benzyl 8-methoxy-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carboxylate **119**


The product was prepared according to general procedure A.

yield 30%

ee 25% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer: $t_R = 21.96$ min; minor isomer: $t_R = 29.14$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{26}N_2O_3$

M 414.50 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 47-49 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -6 (c = 0.64, CHCl₃)

Spectroscopic data:

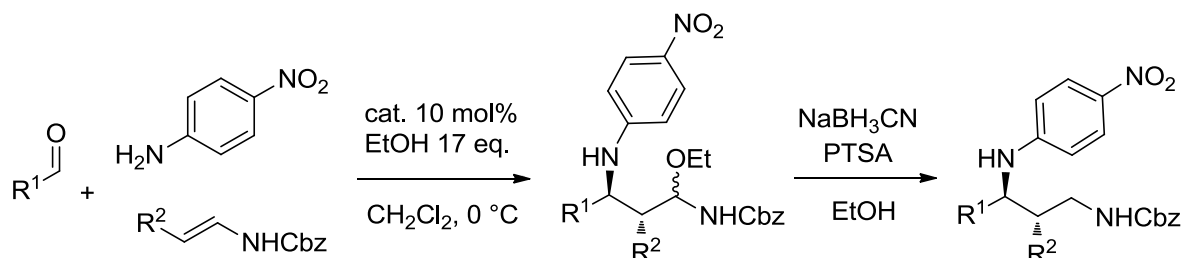
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30-7.53 (m, 11H, H Ph + H9), 6.74 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H7), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 5.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H9b), 5.27 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H11), 5.19 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H11), 4.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H4), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.38-3.552 (m, 3H, H2 + NH), 2.55-2.64 (m, 1H, H3a), 2.21-2.31 (m, 1H, H3), 1.54-1.66 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.8 (C10), 153.0 (C8), 141.9 (C16), 137.8 (C5a), 128.6 (C14), 128.5 (C18), 128.2 (C13), 127.9 (C17), 127.8 (C15), 126.7 (C19), 123.5 (C9a), 116.0 (C7), 115.8 (C6), 114.1 (C9), 66.9 (C11), 57.3 (C9b), 57.0 (C4), 55.7 (C OMe), 45.2 (C2), 44.6 (C3a), 22.6 (C3)

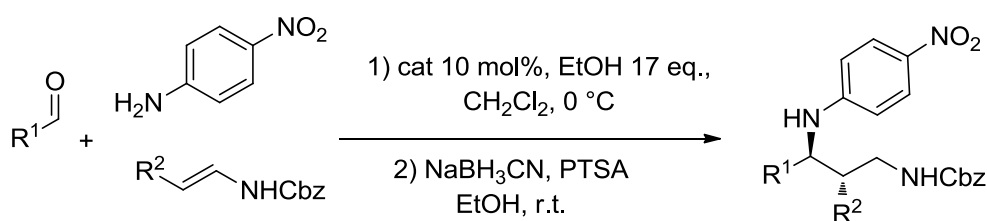
IR (neat) 3329, 3030, 2935, 1683, 1502, 1409, 1228, 1103, 697 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{26}N_2O_3Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 437.1841, **found** 437.1853

Synthesis of 1-3-diamines

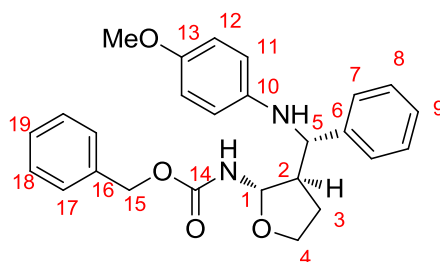
General two-step procedure A

To a solution of the corresponding aldehyde (0.11 mmol) in dried CH_2Cl_2 (0.4 mL) at r.t., aniline (0.1 mmol) and ethanol (1.7 mmol) were added. After being stirred at r.t. for 30 min, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of phosphoric acid catalyst (0.01 mmol) and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of *N*-vinyl benzyl carbamate (0.15 mmol) were added successively. The resulting solution was stirred under argon atmosphere at 0 °C for 24 h. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding aminoether. In the second step, the resulting aminoether (0.1 mmol) was dissolved in ethanol and then $NaBH_3CN$ (2 mmol) and paratoluenesulfonic acid (1 mmol) were added successively at 0 °C. The resulting solution was stirred at r.t. overnight. Saturated aqueous $NaHCO_3$ was added, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined and dried over $MgSO_4$. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding pure 1,3-diamine.

General one-pot procedure B

To a solution of the corresponding aldehyde (0.11 mmol) in dried CH_2Cl_2 (0.4 mL) at r.t., aniline (0.1 mmol) and ethanol (1.7 mmol) were added. After being stirred for 30 min, the

reaction mixture was cooled down to 0 °C and a CH₂Cl₂ (0.3 mL) solution of phosphoric acid catalyst (0.01 mmol) and a CH₂Cl₂ (0.3 mL) solution of corresponding carbamate (0.15 mmol) were successively added. The reaction was then stirred at 0 °C for 24 h. Then, a solution of NaBH₃CN (2 mmol) in ethanol (1 mL) was added followed by a slow addition of para-toluenesulfonic acid (1 mmol) and the mixture was stirred at r.t. overnight. Saturated aqueous NaHCO₃ was added, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were combined and dried over MgSO₄. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding pure 1,3-diamine.

N*-(((4-methoxyphenylamino)(phenyl)methyl)tetrahydrofuran-2-yl) benzyl carbamate **140*

The product was prepared according to general procedure B.

yield 58%

ee 77% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/iPrOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 14.37$ min; minor isomer : $t_R = 11.40$ min

Physical data:

Formula C₂₆H₂₈N₂O₄

M 432.51 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 41-43 °C

[α]_D²⁵ = +15 (c = 1.08, CHCl₃)

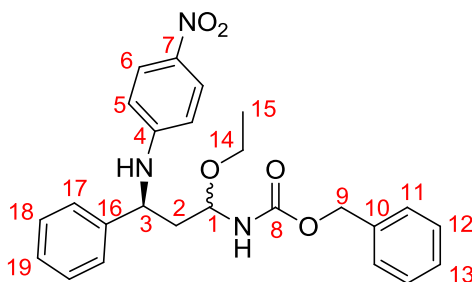
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.24-7.37 (m, 10H, H Ph), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H12), 6.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H11), 5.56 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H1), 5.37 (br s, 1H, NHCbz), 5.16 (s, 2H, H15), 4.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H5), 3.86-3.94 (m, 2H, H4), 3.69 (s, 3H, OMe), 2.44 (br s, 1H, H2), 1.70-1.84 (m, 2H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.4 (C14), 152.2 (C13), 142.1 (C10), 141.1 (C6), 136.1 (C16), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 115.0 (C11), 114.7 (C12), 86.2 (C1), 67.1 (C15), 66.8 (C4), 61.4 (C5), 55.7 (C OMe), 52.4 (C2), 29.1 (C3)

IR (neat) 3322, 2937, 1701, 1508, 1452, 1230, 1022, 818, 737, 697 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₆H₂₈N₂O₄Na ([M +Na]⁺) **requires** 455.1947, **found** 455.1947

***N*-1-Ethoxy-3-(4-nitrophenylamino)-3-phenylpropyl benzyl carbamate 164**

To a solution of benzaldehyde (0.11 mmol) in dried CH_2Cl_2 (0.4 mL) at r.t., *p*-nitroaniline (0.1 mmol) and ethanol (1.7 mmol) were added. After being stirred at r.t. for 30 min, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of phosphoric acid catalyst (0.01 mmol) and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of *N*-vinyl benzyl carbamate (0.15 mmol) were added successively. The resulting solution was stirred under argon atmosphere at 0 °C for 24 h. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding aminoether.

yield 90% (d.r. = 1.6:1)

First diastereomer :

Physical data:

Formula $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$

M 449.50 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect yellow solid

m.p. 39-41 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -53$ ($c = 1.00$, EtOH)

Spectroscopic data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.24-7.40 (m, 10H, H Ph), 6.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 6.04 (d, $J = 6.3$ Hz, NH), 4.97-5.14 (m, 4H, H9 + H1 + NH), 4.69-4.75 (m, 1H, H3), 3.64-3.74 (m, 1H, H14), 3.39-3.49 (m, 1H, H14), 2.04-2.27 (m, 2H, H2), 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H15)

Partie expérimentale

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.5 (C8), 152.3 (C4), 140.6 (C16), 138.0 (C7), 135.9 (C10), 129.1 (C17), 128.6 (C12), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 127.8 (C19), 126.3 (C6), 126.0 (C18), 111.7 (C5), 79.8 (C1), 67.1 (C9), 63.8 (C14), 54.4 (C3), 43.1 (C2), 15.3 (C15)

IR (neat) 3349, 2972, 1698, 1597, 1504, 1301, 1108, 831, 752, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₂₇N₃O₅Na ([M +Na]⁺) **requires** 472.1848, **found** 472.1852

Second diastereomer :

Physical data:

Formula C₂₅H₂₇N₃O₅

M 449.50 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 38-41 °C

[α]_D²⁵ = -98 (c = 1.00, EtOH)

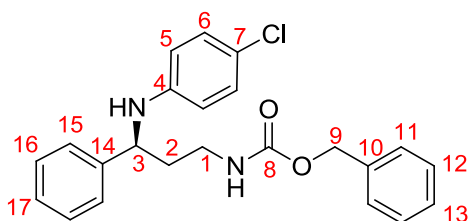
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H6), 7.25-7.38 (m, 10H, H Ph), 6.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H5), 5.74 (br. s, NH), 5.03-5.12 (m, 4H, H9 + H1 + NH), 4.52-4.65 (m, 1H, H3), 3.62-3.80 (m, 1H, H14), 3.40-3.58 (m, 1H, H14), 2.05-2.22 (m, 2H, H2), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H15)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.5 (C8), 152.4 (C4), 141.6 (C16), 138.3 (C7), 135.9 (C10), 129.2 (C17), 128.6 (C12), 128.4 (C13), 128.1 (C11), 127.9 (C19), 126.2 (C6), 126.0 (C18), 112.1 (C5), 81.0 (C1), 67.1 (C9), 63.7 (C14), 56.3 (C3), 43.9 (C2), 15.3 (C15)

IR (neat) 3349, 2972, 1698, 1597, 1504, 1301, 1109, 831, 752, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₂₇N₃O₅Na ([M +Na]⁺) **requires** 472.1848, **found** 472.1852

N-3-(4-Chlorophenylamino)-3-phenylpropyl benzyl carbamate **165**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 82%

ee 92% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 21.79$ min; major isomer : $t_R = 24.58$ min

Physical data:

Formula $C_{23}H_{23}N_2O_2Cl$

M 394.89 g.mol⁻¹

Aspect colourless oil

$[\alpha]_D^{25} = -16$ ($c = 2.41$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.12-7.25 (m, 10H, H Ph), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H6), 6.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H5), 5.01 (s, 2H, H9), 4.76-4.84 (m, 1H, NH), 4.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H3), 4.18 (br. s, 1H, NH), 3.13-3.25 (m, 2H, H1), 1.88-1.95 (m, 2H, H2)

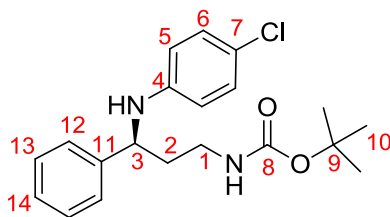
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C8), 145.6 (C4), 142.7 (C14), 136.5 (C10), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.2 (C6), 122.2 (C7), 114.7 (C5), 66.8 (C9), 56.3 (C3), 38.6 (C2), 38.4 (C1)

IR (neat) 3348, 2940, 1694, 1494, 1241, 815, 697 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion)

$C_{23}H_{23}N_2O_2^{35}ClNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 417.1346, **found** 417.1337

$C_{23}H_{23}N_2O_2^{37}ClNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 419.1316, **found** 419.1356

N*-3-(4-Chlorophenylamino)-3-phenylpropyl tert-butyl carbamate **166*

The product was prepared according to general procedure A, with *N*-vinyl *tert*-butyl carbamate instead of *N*-vinyl benzyl carbamate.

yield 61%

ee 90% HPLC (Chiralpak AD-H, Hexane/iPrOH 98/2, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 15.13$ min; major isomer : $t_R = 29.03$ min

Physical data:

Formula C₂₀H₂₅N₂O₂Cl

M 360.88 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 102-104 °C

$[\alpha]_D^{25} = -18$ (c = 2.19, CHCl₃)

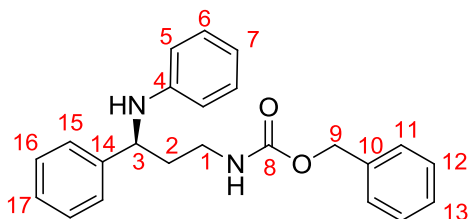
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.13-7.26 (m, 5H, H Ph), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H₆), 6.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H₅), 4.54 (s, 1H, NH), 4.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H₃), 4.21 (br. s, 1H, NH), 3.03-3.20 (m, 2H, H₁), 1.87-1.95 (m, 2H, H₂), 1.36 (s, 9H, H₁₀)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.0 (C₈), 145.7 (C₄), 142.8 (C₁₁), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 127.3 (C₁₄), 126.2 (C₆), 122.1 (C₇), 114.6 (C₅), 79.5 (C₉), 56.3 (C₃), 38.8 (C₂), 37.9 (C₁), 28.4 (C₁₀)

IR (neat) 3445, 3334, 2973, 2938, 1682, 1597, 1504, 1268, 1152, 812, 696 cm⁻¹

MS (positive ion) C₂₀H₂₅N₂O₂ClNa ([M + Na]⁺) **found** 383.2

N-3-Phenyl-3-phenylaminopropyl benzyl carbamate **167**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 51%

ee 91% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 23.35$ min; major isomer : $t_R = 33.33$ min

Physical data:

Formula $C_{23}H_{24}N_2O_2$

M 360.45 g.mol⁻¹

Aspect colourless oil

$[\alpha]_D^{25} = -23$ (c = 0.66, CHCl₃)

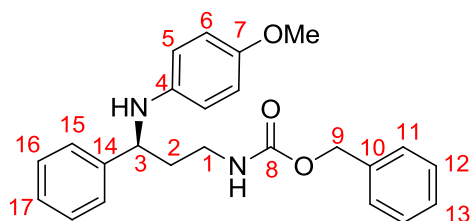
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.14-7.31 (m, 10H, H Ph), 7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H6), 6.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H7), 6.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H5), 5.02 (s, 2H, H9), 4.75-4.84 (m, 1H, NH), 4.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H3), 4.25 (br. s, 1H, NH), 3.16-3.25 (m, 2H, H1), 1.93-2.00 (m, 2H, H2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C8), 143.0 (C4), 136.5 (C10), 129.1 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 117.9 (C7), 113.7 (C5), 66.8 (C9), 56.3 (C3), 38.6 (C2), 38.5 (C1)

IR (neat) 3336, 2941, 1693, 1600, 1504, 1242, 745, 691 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{23}H_{24}N_2O_2Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 383.1735, **found** 383.1735

N*-3-(4-Methoxyphenylamino)-3-phenylpropyl benzyl carbamate **168*

The product was prepared according to general procedure A.

yield 32%

ee 45% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 65/35, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 19.93$ min; major isomer : $t_R = 23.18$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{26}N_2O_3$

M 390.47 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 70-72 °C

$[\alpha]_D^{25} = -5$ (c = 0.81, CHCl₃)

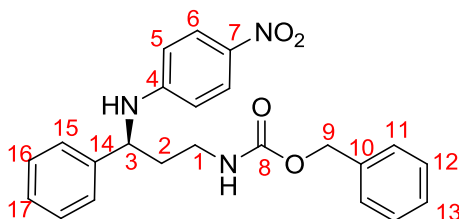
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.14-7.29 (m, 10H, H Ph), 6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H6), 6.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H5), 5.02 (s, 2H, H9), 4.82-4.87 (m, 1H, NH), 4.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H3), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.17-3.27 (m, 2H, H1), 1.91-1.99 (m, 2H, H2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C8), 146.0 (C7), 143.0 (C4), 136.5 (C10), 130.0 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 115.3 (C5), 114.8 (C6), 66.7 (C9), 57.5 (C3), 55.7 (C OMe), 38.5 (C2), 38.4 (C1)

IR (neat) 3333, 2930, 1687, 1509, 1232, 1035, 816, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{26}N_2O_3Na$ ([M +Na]⁺) **requires** 413.1841, **found** 413.1838

N-3-(4-Nitrophenylamino)-3-phenylpropyl benzyl carbamate **169**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 86%

ee 96% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 18.90$ min, major isomer : $t_R = 23.45$ min

Physical data:

Formula $C_{23}H_{23}N_3O_4$

M 405.45 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 128-132 °C

$[\alpha]_D^{25} = -54$ (c = 1.0, CHCl₃)

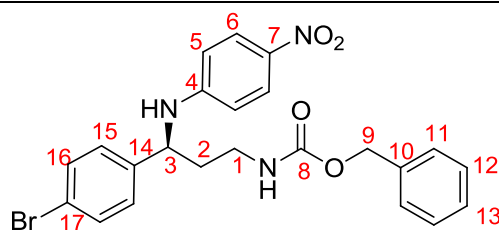
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.27-7.35 (m, 10H, H Ph), 6.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.37 (br. s, NH), 5.10 (s, 2H, H9), 4.91 (br. s, NH), 4.44-4.50 (m, 1H, H3), 3.23-3.30 (m, 2H, H1), 2.05-2.12 (m, 2H, H2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.6 (C8), 152.5 (C4), 141.5 (C14), 138.2 (C7), 136.3 (C10), 129.1 (C15), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 128.1 (2C11), 127.8 (C17), 126.2 (C6), 126.0 (C16), 112.0 (C5), 66.9 (C9), 55.8 (C3), 38.5 (C2), 38.1 (C1)

IR (neat) 3341, 2934, 1695, 1596, 1503, 1454, 1300, 1276, 1181, 1108, 832, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{23}H_{23}N_3O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 428.1586, **found** 428.1588

N-3-(4-Bromophenyl)-3-(4-nitrophenylamino)propyl benzyl carbamate **170**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 79%

ee 91% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 32.77$ min, major isomer : $t_R = 38.79$ min

Physical data:

Formula $C_{23}H_{22}BrN_3O_4$

M 484.34 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 106-110 °C

$[\alpha]_D^{25} = -102$ (c = 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H16), 7.32-7.39 (m, 5H, H11 + H12 + H13), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H15), 6.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.46 (br. s, NH), 5.10 (s, 2H, H9), 4.98 (br. s, NH), 4.40-4.46 (m, 1H, H3), 3.18-3.37 (m, 2H, H1), 2.02-2.09 (m, 2H, H2)

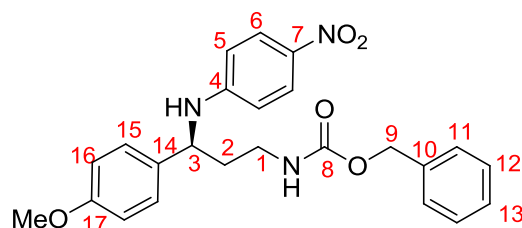
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.6 (C8), 152.2 (C4), 140.6 (C14), 138.4 (C7), 136.2 (C10), 132.2 (C16), 128.6 (C12), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 127.8 (C15), 126.2 (C6), 121.5 (C17), 112.0 (C5), 67.0 (C9), 55.3 (C3), 38.5 (C2), 38.0 (C1)

IR (neat) 3352, 3313, 2944, 1692, 1599, 1534, 1501, 1474, 1309, 1256, 1111, 834, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion)

$C_{23}H_{22}^{79}BrN_3O_4Na$ ([M + Na]⁺) **requires** 506.0691, **found** 506.0696

$C_{23}H_{22}^{81}BrN_3O_4Na$ ([M + Na]⁺) **requires** 508.0671, **found** 508.0680

N-3-(4-Methoxyphenyl)- 3-(4-nitrophenylamino)-propyl benzyl carbamate **171**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 74%

ee 94% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 38.41$ min, major isomer : $t_R = 50.99$ min

Physical data:

Formula C₂₄H₂₅N₃O₅

M 435.47 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 38-41 °C

[α]²⁵_D = -92 (c = 1.0, CHCl₃)

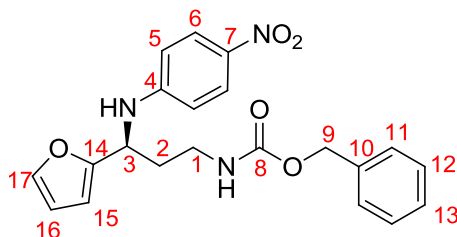
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.32-7.37 (m, 5H, H11 + H12 + H13), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H15), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H16), 6.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.30 (br. s, NH), 5.10 (s, 2H, H9), 4.89 (br. s, NH), 4.35-4.50 (m, 1H, H3), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.13-3.38 (m, 2H, H1), 1.97-2.13 (m, 2H, H2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.1 (C17), 156.5 (C8), 152.4 (C4), 138.2 (C7), 136.3 (C10), 133.2 (C14), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 128.1 (C11), 127.2 (C15), 126.2 (C6), 114.4 (C16), 112.0 (C5), 66.9 (C9), 55.3 (C OMe), 55.2 (C3), 38.4 (C2), 38.1 (C1)

IR (neat) 3349, 2932, 2833, 1695, 1595, 1503, 1454, 1299, 1241, 1176, 1108, 830, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₄H₂₅N₃O₅Na ([M + Na]⁺) **requires** 458.1692, **found** 458.1685

N-3-(Furan-2-yl)-3-(4-nitrophenylamino)propyl benzyl carbamate **172**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 86%

ee 83% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

minor isomer : $t_R = 24.95$ min, major isomer : $t_R = 28.51$ min

Physical data:

Formula C₂₁H₂₁N₃O₅

M 395.41 g.mol⁻¹

Aspect yellow gum

$[\alpha]_D^{25} = -122$ (c = 1.0, CHCl₃)

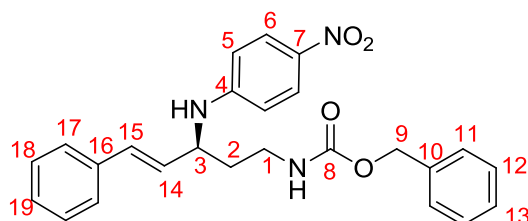
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.30-7.37 (m, 6H, H11 + H12 + H13 + H17), 6.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 6.29-6.31 (m, 1H, H16), 6.19-6.20 (m, 1H, H15), 5.09-5.13 (m, 3H, NH + H9), 4.92 (br. s, NH), 4.61-4.66 (m, 1H, H3), 3.26-3.33 (m, 2H, H1), 2.04-2.20 (m, 2H, H2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.6 (C8), 153.5 (C14), 152.2 (C4), 142.3 (C17), 138.6 (C7), 136.3 (C10), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 128.2 (C11), 126.3 (C6), 111.9 (C5), 110.4 (C16), 106.8 (C15), 66.9 (C9), 49.4 (C3), 37.7 (C1), 34.7 (C2)

IR (neat) 3332, 2930, 1694, 1596, 1520, 1503, 1454, 1301, 1277, 1110, 832, 750, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₁H₂₁N₃O₅Na ([M + Na]⁺) **requires** 418.1379, **found** 418.1377

N-(*E*)-3-(4-Nitrophenylamino)-5-phenylpent-4-enyl benzyl carbamate **173**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 92%

ee 75% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 44.97$ min, major isomer : $t_R = 74.45$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₂₅N₃O₄

M 431.48 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 72-76 °C

$[\alpha]_D^{25} = -142$ (c = 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data:

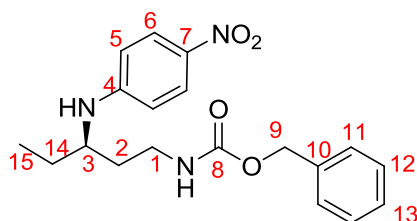
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.26-7.35 (m, 10H, H Ph), 6.53-6.58 (m, 3H, H5 + H15), 6.06-6.11 (m, 1H, H14), 5.06-5.10 (m, 3H, H9 + NH), 5.03 (br. s, NH), 4.10-4.21 (m, 1H, H3), 3.22-3.45 (m, 2H, H1), 1.96-2.05 (m, 2H, H2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.6 (C8), 151.6 (C4), 137.1 (C7), 135.2 (C10), 135.0 (C16), 130.3 (C15), 127.9 (C14), 127.6 (C17), 127.6 (C18), 127.2 (C19), 127.1 (C12), 126.9 (C13), 125.4 (C6), 125.3 (C11), 110.8 (C5), 65.9 (C9), 52.1 (C3), 36.7 (C1), 34.9 (C2)

IR (neat) 3368, 3302, 2924, 1695, 1594, 1531, 1500, 1305, 1263, 1111, 831, 747, 693 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₂₅N₃O₄Na ([M + Na]⁺) **requires** 454.1743, **found** 454.1748

N-3-(4-Nitrophenylamino)pentyl benzyl carbamate **174**



The product was prepared according to general procedure B.

yield 97%

ee 88% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 12.35$ min, minor isomer : $t_R = 14.66$ min

Physical data:

Formula C₁₉H₂₃N₃O₄

M 357.40 g.mol⁻¹

Aspect yellow oil

$[\alpha]_D^{25} = +15$ (c = 1.0, CHCl₃)

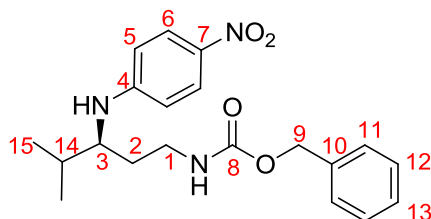
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.30-7.37 (m, 5H, H11 + H12 + H13), 6.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.08 (s, 2H, H9), 4.92-5.00 (m, NH), 4.61 (br. s, NH), 3.44-3.49 (m, 1H, H3), 3.21-3.31 (m, 2H, H1), 1.80-1.94 (m, 1H, H2), 1.50-1.76 (m, 3H, H2 + H14), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H15)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.5 (C8), 153.2 (C4), 137.6 (C7), 136.4 (C10), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 128.1 (C11), 126.6 (C6), 111.2 (C5), 66.8 (C9), 52.2 (C3), 38.1 (C1), 34.5 (C2), 27.6 (C14), 10.1 (C15)

IR (neat) 3341, 3064, 2931, 1695, 1596, 1525, 1503, 1469, 1280, 1108, 830, 752, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₉H₂₃N₃O₄Na ([M + Na]⁺) **requires** 380.1586, **found** 380.1585

N-4-Methyl-3-(4-nitrophenylamino)pentyl benzyl carbamate **175**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 76%

ee 90% HPLC (Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 11.25$ min, minor isomer : $t_R = 13.23$ min

Physical data:

Formula C₂₀H₂₅N₃O₄

M 371.43 g.mol⁻¹

Aspect yellow oil

[α]_D²⁵ = +15 (c = 1.0, CHCl₃)

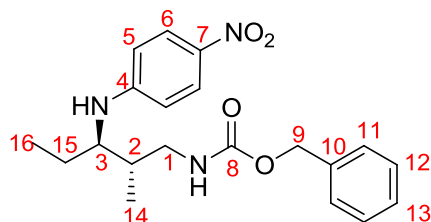
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.30-7.37 (m, 5H, H11 + H12 + H13), 6.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.07 (s, 2H, H9), 4.90 (br. s, NH), 4.54 (br. s, NH), 3.28-3.41 (m, 2H, H1), 3.16-3.25 (m, 1H, H3), 1.80-1.98 (m, 2H, H2), 1.50-1.68 (m, 1H, H14), 0.90-0.95 (m, 6H, H15)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.5 (C8), 153.6 (C4), 137.5 (C7), 136.4 (C10), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 128.1 (C11), 126.6 (C6), 111.2 (C5), 66.8 (C9), 56.1 (C3), 38.5 (C1), 31.9 (C2), 31.8 (C14), 18.4 (C15)

IR (neat) 3341, 3064, 2958, 1697, 1596, 1525, 1503, 1470, 1294, 1108, 831, 752, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₀H₂₅N₃O₄Na ([M + Na]⁺) **requires** 394.1743, **found** 394.1743

N-2-Methyl-3-(4-nitrophenylamino)pentyl benzyl carbamate 176

The product was prepared according to general procedure B.

yield 79%

ee 91% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 6.47$ min; minor isomer : $t_R = 7.57$ min

Physical data:

Formula $C_{20}H_{25}N_3O_4$

M 371.43 g.mol⁻¹

Aspect yellow oil

$[\alpha]_D^{25} = +28$ (c = 1.75, CHCl₃)

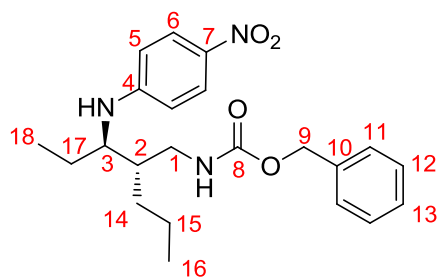
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.34-7.40 (m, 5H, H Ph), 6.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.13 (s, 2H, H9), 5.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, NH), 3.34-3.41 (m, 2H, H3 + H1), 3.01-3.07 (m, 1H, H1), 1.91-1.96 (m, 1H, H2), 1.72-1.78 (m, 1H, H15), 1.43-1.49 (m, 1H, H15), 0.92-0.98 (m, 6H, H14 + H16)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.8 (C8), 153.7 (C4), 137.4 (C7), 136.3 (C10), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 128.2 (C11), 126.6 (C6), 111.1 (C5), 67.0 (C9), 56.9 (C3), 44.0 (C1), 37.6 (C2), 24.6 (C15), 14.6 (C14), 10.5 (C16)

IR (neat) 3341, 2964, 1697, 1595, 1503, 1301, 1282, 1106, 830, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{20}H_{25}N_3O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 394.1743, **found** 394.1742

N-3-(4-Nitrophenylamino)-2-propylpentyl benzyl carbamate **177**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 95%

ee 90% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 4.19$ min; major isomer : $t_R = 4.74$ min

Physical data:

Formula $C_{22}H_{29}N_3O_4$

M 399.48 g.mol⁻¹

Aspect yellow oil

$[\alpha]_D^{25} = +42$ (c = 1.12, CHCl₃)

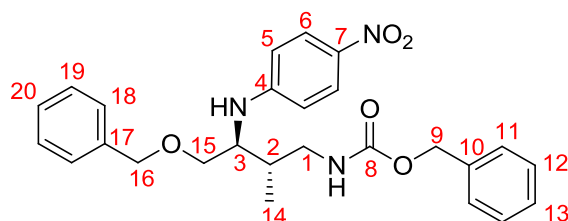
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.34-7.40 (m, 5H, H Ph), 6.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.15 (s, 2H, H9), 5.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, NH), 4.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 3.45-3.49 (m, 1H, H3), 3.30-3.35 (m, 1H, H1), 3.22-3.27 (m, 1H, H1), 1.67-1.80 (m, 2H, H2 + H17), 1.47-1.54 (m, 1H, H17), 1.23-1.40 (m, 4H, H14 + H15), 0.89-0.94 (m, 6H, H16 + H18)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.9 (C8), 154.0 (C4), 137.2 (C7), 136.3 (C10), 128.6 (C12), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 126.7 (C6), 110.9 (C5), 67.0 (C9), 55.8 (C3), 42.3 (C1), 41.5 (C2), 31.5 (C14), 25.7 (C17), 20.6 (C15), 14.3 (C16), 11.1 (C18)

IR (neat) 3344, 3065, 2959, 1697, 1596, 1503, 1282, 1107, 831, 752, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{22}H_{29}N_3O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 422.2056, **found** 422.2057

N-4-(Benzyloxy)-2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)butyl benzyl carbamate **178**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 70%

ee 89% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 8.75$ min; major isomer : $t_R = 18.11$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{29}N_3O_5$

M 463.53 g.mol⁻¹

Aspect yellow oil

$[\alpha]_D^{25} = -55$ ($c = 1.23$, $CHCl_3$)

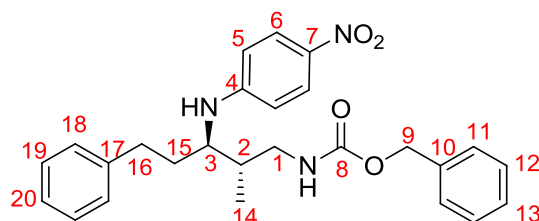
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.28-7.40 (m, 10H, H Ph), 6.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.02-5.16 (m, 4H, H9 + 2NH), 4.50 (s, 2H, H16), 3.53-3.65 (m, 3H, H3 + H15), 3.36-3.42 (m, 1H, H1), 3.08-3.14 (m, 1H, H1), 2.09-2.18 (m, 1H, H2), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.7 (C8), 153.1 (C4), 137.9 (C17), 137.6 (C7), 136.4 (C10), 128.6 (C12), 128.5 (C19), 128.3 (C13), 128.2 (C11), 128.0 (C20), 127.8 (C18), 126.5 (C6), 111.5 (C5), 73.5 (C16), 69.3 (C15), 66.9 (C9), 55.2 (C3), 44.1 (C1), 35.9 (C2), 15.1 (C14)

IR (neat) 3342, 2924, 1698, 1596, 1503, 1302, 1108, 832, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{29}N_3O_5Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 486.2005, **found** 486.2010

***N*-2-Methyl-3-(4-nitrophenylamino)-5-phenylpentyl benzyl carbamate 179**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 89%

ee 97% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

minor isomer : $t_R = 5.81$ min; major isomer : $t_R = 8.13$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{29}N_3O_4$

M 447.53 g.mol⁻¹

Aspect yellow oil

$[\alpha]_D^{25} = +36$ (c = 2.38, CHCl₃)

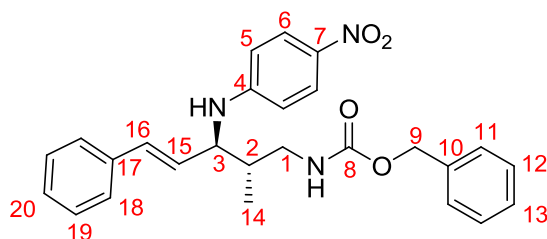
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.34-7.45 (m, 5H, H Ph), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H19), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H20), 7.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H18), 6.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.10-5.16 (m, 2H, H9), 4.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, NH), 3.44-3.49 (m, 1H, H3), 3.28-3.34 (m, 1H, H1), 3.04-3.10 (m, 1H, H1), 2.72-2.78 (m, 1H, H16), 2.58-2.64 (m, 1H, H16), 1.96-2.02 (m, 2H, H15 + H2), 1.75-1.81 (m, 1H, H15), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.8 (C8), 153.5 (C4), 141.2 (C17), 137.5 (C7), 136.3 (C10), 128.6 (C12), 128.6 (C19), 128.4 (C18), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 126.6 (C6), 126.2 (C20), 111.1 (C5), 67.0 (C9), 54.5 (C3), 43.9 (C1), 37.8 (C2), 33.4 (C15), 32.4 (C16), 14.3 (C14)

IR (neat) 3342, 2932, 1697, 1503, 1283, 1108, 751, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{29}N_3O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 470.2056, **found** 470.2053

***N*-2-Methyl-3-(4-nitrophenylamino)-5-phenylpent-4-enyl benzyl carbamate 180**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 81%

ee >99% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

minor isomer : $t_R = 19.03$ min; major isomer : $t_R = 26.94$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{27}N_3O_4$

M 445.51 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect yellow oil

$[\alpha]_D^{25} = -160$ ($c = 2.00$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

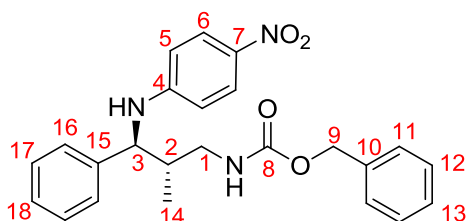
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.13-7.29 (m, 10H, H Ph), 6.42-6.51 (m, 3H, H5 + H16), 6.01 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, H15), 5.30 (br. s, 1H, NH), 4.90-5.05 (m, 3H, H9 + NH), 3.91-3.96 (m, 1H, H3), 3.35-3.42 (m, 1H, H1), 2.91-3.00 (m, 1H, H1), 1.97-2.02 (m, 1H, H2), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H14)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.9 (C8), 153.1 (C4), 137.9 (C7), 136.2 (C10), 132.0 (C16), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 128.2 (C11), 127.9 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 126.4 (C6), 111.8 (C5), 67.1 (C9), 57.9 (C3), 44.2 (C1), 39.3 (C2), 15.2 (C14)

IR (neat) 3340, 2931, 1697, 1594, 1503, 1297, 1109, 749, 692 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{27}N_3O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 468.1899, **found** 468.1891

N-2-Methyl-3-(4-nitrophenylamino)-3-phenylpropyl benzyl carbamate 181



The product was prepared according to general procedure B.

yield 80%

ee 84% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 29.08$ min; minor isomer : $t_R = 37.88$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{25}N_3O_4$

M 419.47 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 47-49 °C

$[\alpha]_D^{25} = -40$ (c = 1.19, CHCl₃)

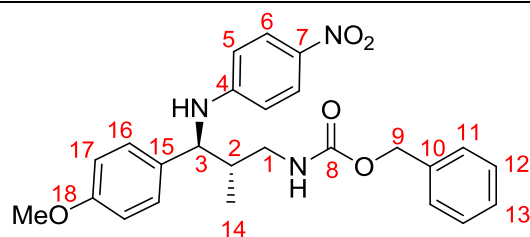
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.11-7.27 (m, 10H, H Ph), 6.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.69 (br s, 1H, NH), 5.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H9), 4.98 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H9), 4.92 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 4.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H3), 3.39-3.48 (m, 1H, H1), 2.83-2.92 (m, 1H, H1), 1.97-2.07 (m, 1H, H2), 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.9 (C8), 152.8 (C4), 140.2 (C15), 138.1 (C7), 136.2 (C10), 128.8 (C16), 128.6 (C12), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 127.8 (C18), 127.0 (C17), 126.2 (C6), 111.9 (C5), 67.1 (C9), 60.9 (C3), 44.7 (C1), 40.8 (C2), 15.9 (C14)

IR (neat) 3344, 2966, 1695, 1595, 1503, 1300, 1108, 830, 752, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{25}N_3O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 442.1743, **found** 442.1737

N-3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)-propyl benzyl carbamate **182**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 70%

ee 85% HPLC (Chiralpak OJ-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 22.76$ min; minor isomer : $t_R = 41.83$ min

Physical data:

Formula $C_{25}H_{27}N_3O_5$

M 449.50 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 131-132 °C

$[\alpha]_D^{25} = -84$ (c = 0.81, CHCl₃)

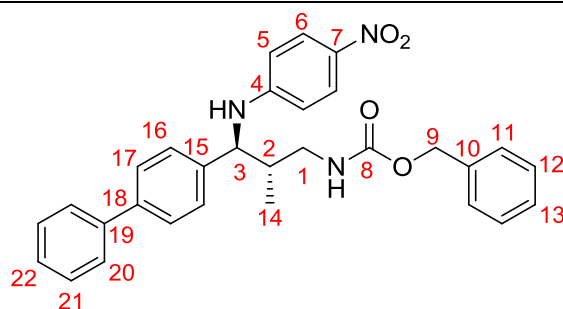
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.25-7.32 (m, 5H, H Ph), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H16), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H17), 6.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.65 (br s, 1H, NH), 4.93-5.09 (m, 3H, H9 + NH), 4.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H3), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.41-3.50 (m, 1H, H1), 2.85-2.94 (m, 1H, H1), 1.97-2.06 (m, 1H, H2), 0.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.0 (C18), 156.9 (C8), 152.8 (C4), 138.0 (C7), 136.2 (C10), 132.0 (C15), 128.6 (C12), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 128.0 (C16), 126.2 (C6), 114.1 (C17), 112.0 (C5), 67.1 (C9), 60.3 (C3), 55.3 (C OMe), 44.8 (C1), 40.8 (C2), 15.8 (C14)

IR (neat) 3326, 2932, 1698, 1597, 1538, 1504, 1303, 1244, 1110, 832, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{25}H_{27}N_3O_5Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 472.1848, **found** 472.1838

N-3-(Biphenyl-4-yl)-2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)propyl benzyl carbamate **183**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 78%

ee 82% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

minor isomer : $t_R = 55.00$ min; major isomer : $t_R = 63.48$ min

Physical data:

Formula $C_{30}H_{29}N_3O_4$

M 495.57 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 54-56 °C

$[\alpha]_D^{25} = -158$ (c = 1.45, CHCl₃)

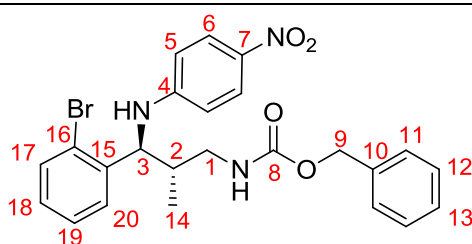
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.44-7.49 (m, 4H, H20 + H21), 7.32-7.37 (m, 2H, H Ph), 7.23-7.29 (m, 8H, H Ph), 6.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 4.95-5.06 (m, 3H, H9 + NH), 4.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H3), 3.4-3.51 (m, 1H, H1), 2.91-2.99 (m, 1H, H1), 2.08-2.15 (m, 1H, H2), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.9 (C8), 152.6 (C4), 140.6 (C_q), 140.4 (C_q), 139.1 (C_q), 138.2 (C7), 136.2 (C10), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C12), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 127.5 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.2 (C6), 112.1 (C5), 67.1 (C9), 60.7 (C3), 44.7 (C1), 40.7 (C2), 16.0 (C14)

IR (neat) 3348, 3031, 2932, 1695, 1596, 1504, 1301, 1109, 830, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{30}H_{29}N_3O_4Na$ ($[M + Na]^+$) **requires** 518.2056, **found** 518.2049

N*-3-(2-Bromophenyl)-2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)propyl benzyl carbamate **184*

The product was prepared according to general procedure B.

yield 55%

ee 84% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

major isomer : $t_R = 14.35$ min; minor isomer : $t_R = 22.55$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{24}N_3O_4Br$

M 498.37 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 53-55 °C

$[\alpha]_D^{25} = +68$ (c = 1.08, CHCl₃)

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.49 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H17), 7.25-7.33 (m, 5H, H Ph), 7.13-7.21 (m, 2H, H19 + H20), 7.04 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H18), 6.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.93 (br. s, 1H, NH), 4.99-5.11 (m, 3H, H9 + NH), 4.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H3), 3.46-3.55 (m, 1H, H1), 2.98-3.03 (m, 1H, H1), 2.05-2.14 (m, 1H, H2), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H14)

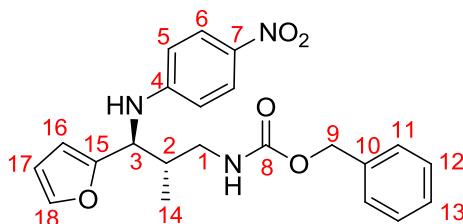
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.1 (C8), 152.4 (C4), 139.7 (C15), 138.3 (C7), 136.2 (C10), 133.2 (C17), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C12), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 128.1 (C_{Ar}), 126.2 (C6), 124.0 (C16), 112.0 (C5), 67.1 (C9), 59.4 (C3), 44.4 (C1), 40.6 (C2), 15.5 (C14)

IR (neat) 3344, 2932, 1697, 1597, 1501, 1303, 1108, 751, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion)

$C_{24}H_{24}N_3O_4^{79}BrNa$ ([M + Na]⁺) **requires** 520.0848, **found** 520.0840

$C_{24}H_{24}N_3O_4^{81}BrNa$ ([M + Na]⁺) **requires** 522.0827, **found** 522.0823

N-3-(Furan-2-yl)-2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)propyl benzyl carbamate **185**

The product was prepared according to general procedure B.

yield 72%

ee 84% HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 35.17$ min; major isomer : $t_R = 47.89$ min

Physical data:

Formula C₂₂H₂₃N₃O₅

M 409.44 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 42-44 °C

[α]²⁵_D = -74 (c = 1.08, CHCl₃)

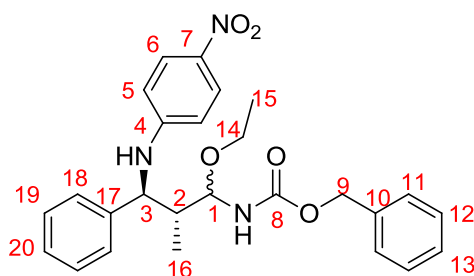
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.30-7.42 (m, 6H, H Ph + H18), 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 6.28-6.37 (m, 1H, H17), 6.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H16), 5.45 (br. s, 1H, NH), 5.01-5.11 (m, 3H, H9 + NH), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H3), 3.38-3.48 (m, 1H, H1), 3.05-3.15 (m, 1H, H1), 2.35-2.44 (m, 1H, H2), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.8 (C8), 152.8 (C4), 152.7 (C15), 142.1 (C18), 138.4 (C7), 136.2 (C10), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 128.2 (C11), 126.3 (C6), 111.9 (C5), 110.4 (C17), 107.3 (C16), 67.0 (C9), 54.2 (C3), 44.0 (C1), 38.3 (C2), 14.9 (C14)

IR (neat) 3331, 2933, 1698, 1595, 1503, 1301, 1109, 1007, 832, 732, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₂H₂₃N₃O₅Na ([M +Na]⁺) **requires** 432.1535, **found** 432.1528

***N*-1-Ethoxy-2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)-3-phenylpropyl benzyl carbamate 186**

To a solution of benzaldehyde (0.11 mmol) in dried CH_2Cl_2 (0.4 mL) at r.t., *p*-nitroaniline (0.1 mmol) and ethanol (1.7 mmol) were added. After being stirred at r.t. for 30 min, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of phosphoric acid catalyst (0.01 mmol) and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of *N*-vinyl benzyl carbamate (0.15 mmol) were added successively. The resulting solution was stirred under argon atmosphere at 0 °C for 24 h. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding aminoether.

yield 83% (d.r. = 4:1)

First diastereomer :

Physical data:

Formula $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$

M 463.53 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect yellow solid

m.p. 59-61 °C

Spectroscopic data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H6), 7.16-7.29 (m, 10H, H Ph), 6.40 (d, J = 6.3 Hz, NH), 6.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H5), 5.13 (d, J = 10.2 Hz, 1H, NH), 4.93-4.99 (m, 3H, H9 + H1), 4.36 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H3), 3.56-3.62 (m, 1H, H14), 3.35-3.41 (m, 1H, H14), 2.14-2.20 (m, 1H, H2), 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H15), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H16)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.7 (C8), 152.6 (C4), 140.3 (C17), 137.8 (C7), 135.9 (C10), 129.0 (C18), 128.6 (C12), 128.4 (C13), 128.2 (C11), 127.8 (C20), 126.6 (C6), 126.3 (C19), 111.5 (C5), 82.5 (C1), 67.2 (C9), 63.7 (C14), 60.6 (C3), 43.9 (C2), 15.4 (C15), 12.2 (C16)

IR (neat) 3355, 2974, 1704, 1597, 1503, 1302, 1110, 752, 695 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) requires 486.2005, found 486.2000

Second diastereomer :

Physical data:

Formula $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$

M 463.53 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect yellow solid

m.p. 48-50 $^\circ\text{C}$

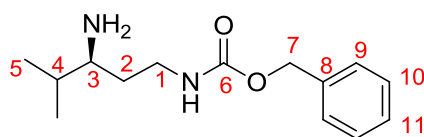
Spectroscopic data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H6), 7.27-7.39 (m, 10H, H Ph), 6.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H5), 5.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.95-5.06 (m, 3H, H9 + H1), 4.83 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, NH), 4.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H3), 3.65-3.73 (m, 1H, H14), 3.46-3.52 (m, 1H, H14), 2.25-2.32 (m, 1H, H2), 1.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H15), 1.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H16)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.7 (C8), 152.6 (C4), 140.1 (C17), 138.1 (C7), 136.1 (C10), 129.0 (C18), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 127.9 (C11), 127.7 (C20), 127.0 (C19), 126.3 (C6), 111.8 (C5), 84.8 (C1), 66.9 (C9), 63.8 (C14), 60.3 (C3), 43.9 (C2), 15.2 (C15), 14.3 (C16)

IR (neat) 3358, 2975, 1703, 1596, 1503, 1300, 1110, 752, 695 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) requires 486.2005, found 486.2000

***N*-3-Amino-4-methylpentyl benzyl carbamate 188**

To a solution of *N*-4-methyl-3-(4-nitrophenylamino)pentyl benzyl carbamate (37.1 mg, 0.1 mmol) in a mixture of acetone/H₂O (5/1, 2 mL), were added NH₄Cl (80.3 mg, 1.5 mmol) and activated Zn powder (65.3 mg, 1.0 mmol) successively, and the reaction was stirred for 1 min. Then the mixture was filtered and the filtrate was diluted with EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃. The organic layer was dried over NaSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was then dissolved in MeCN (1 mL) and PhI(OAc)₂ (64.4 mg, 0.2 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min, and the solvents were removed by rotary evaporation. Purification of the crude mixture by preparative TLC (*n*-Heptane/EtOAc) afforded the required free amine.

yield 40%

Physical data:

Formula C₁₄H₂₂N₂O₂

M 250.34 g.mol⁻¹

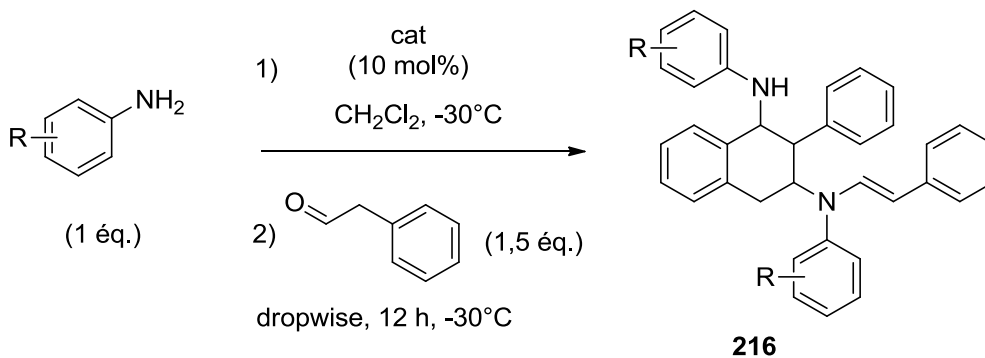
Aspect brown oil

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.26-7.38 (m, 5H, H Ph), 6.50-6.60 (m, 2H, NH₂), 5.07 (s, 2H, H7), 4.79 (br.s, 1N, NH), 3.66-3.72 (m, 1H, H3), 3.05-3.15 (m, 2H, H1), 1.88-2.00 (m, 3H, H2 + H4), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H5), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H5)

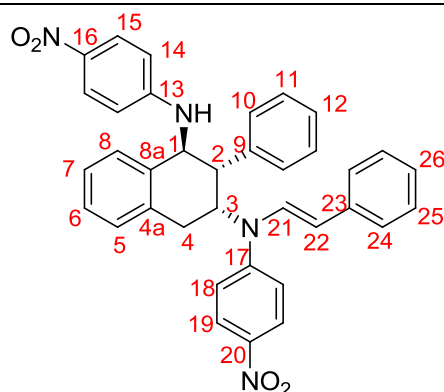
ESI-HRMS (positive ion) C₁₄H₂₂N₂O₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 273.1579, **found** 273.1584

Synthesis of 1,3-diaminotetralines

General procedure A

To a solution of aniline (0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) at -30 °C was added phosphoric acid (0.01 mmol). Then a solution of phenylacetaldehyde (0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) was added slowly with a syringe pump during 12 hours at this temperature. Solvents were then removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding 1,3-diaminotetraline.

(E)-*N*¹,*N*³-Bis(4-nitrophenyl)-2-phenyl-*N*³-styryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,3-diamine
216



The product was prepared according to general procedure A.

yield 85%

ee 88% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/iPrOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
minor isomer : $t_R = 14.43$ min; major isomer : $t_R = 16.72$ min

Physical data:

Formula C₃₆H₃₀N₄O₄

M 582.65 g.mol⁻¹

Aspect orange solid

m.p. 100-102 °C

[α]_D²⁵ -344 (c = 0.43, CHCl₃)

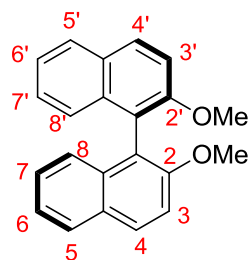
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H19), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H15), 7.13-7.38 (m, 11H), 6.97-7.04 (m, 3H), 6.86-6.89 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H18), 6.11 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H14), 5.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H1), 4.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H3), 3.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH), 3.54 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H2), 3.34 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, H4), 3.06 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.2 (C13), 149.8 (C17), 140.8 (C20), 138.7 (C16), 138.3 (C_q), 136.7 (C_q), 136.7 (C_q), 129.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 126.5 (C15), 126.4 (C19), 126.0 (C_{Ar}), 117.4 (C_q), 114.1 (C18), 111.3 (C14), 62.1 (C3), 47.1 (C1), 42.2 (C2), 38.4 (C4)

IR (neat) 3387, 3070, 2940, 1602, 1512, 1350, 1267 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₆H₃₀N₄O₄Na ([M +Na]⁺) **requires** 605.2165, **found** 605.2180

(R)-2,2'-Dimethoxy-[1,1']binaphthalenyl **227**

This product was synthesized according to the same procedure than the one used for the synthesis of (R)-2,2'-Dimethoxy-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1']binaphthalenyl **44**.

yield 96%

Physical data:

Formula C₂₂H₁₈O₂

M 314.38 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 198-200 °C

[α]_D²⁵ +55 (c = 0.87, CHCl₃)

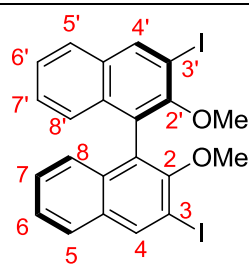
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₈ + H_{8'}), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₅ + H_{5'}), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₄ + H_{4'}), 7.28-7.32 (m, 2H, H₇ + H_{7'}), 7.20-7.25 (m, 2H, H₆ + H_{6'}), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₃ + H_{3'}), 3.75 (s, 6H, OMe)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.9 (C₂ + C_{2'}), 133.9 (C_q), 129.3 (C_q), 129.2 (C₃ + C_{3'}), 127.8 (C₅ + C_{5'}), 126.2 (C₈ + C_{8'}), 125.2 (C₇ + C_{7'}), 123.4 (C₆ + C_{6'}), 119.5 (C_q), 114.1 (C₃ + C_{3'}), 56.8 (C OMe)

IR (neat) 2837, 1590, 1460, 1248, 1063, 809 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₂H₁₈O₂Na ([M + H]⁺) **requires** 337.1197, **found** 337.1202

(R)-3,3'-Diiido-2,2'-dimethoxy-[1,1']binaphthalenyl **228**

To a mixture of (*R*)-2,2'-dimethoxy-[1,1']binaphthalenyl (5.0 g, 15.9 mmol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA, 7.16 mL, 47.8 mmol) in diethyl ether (200 mL) at -78°C , *n*-BuLi (34.8 mL, 1.6 M in hexane, 55.7 mmol) was added slowly. After stirring for 4 h at r.t., the mixture was cooled to -78°C , and a solution of I_2 (14.1 g, 55.7 mmol) in 200 ml THF was added. The mixture was stirred for 5 h at -78°C , and then quenched with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and stirred for 30 min. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to give the (*R*)-3,3'-Diiido-2,2'-dimethoxy-[1,1']binaphthalenyl as a white solid.

yield 62%

Physical data:

Formula $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{I}_2$

M $566.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect white solid

m.p. $123\text{-}125^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -17 ($c = 1.05$, CHCl_3)

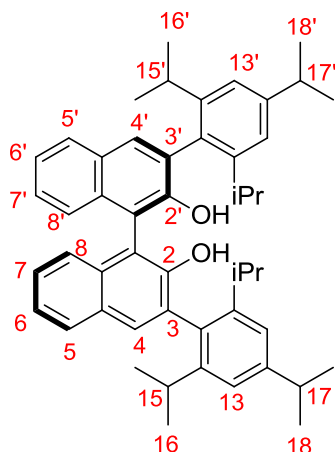
Spectroscopic data:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.56 (s, 2H, H4 + H4'), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H8 + H8'), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H6 + H6'), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H7 + H7'), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H5 + H5'), 3.44 (s, 6H, OMe)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.6 (C2 + C2'), 139.8 (C4 + C4'), 133.9 (C_q), 132.1 (C_q), 127.3 (C7 + C7'), 127.1 (C5 + C5'), 125.8 (C8 + C8'), 125.8 (C6 + C6'), 125.5 (C_q), 92.5 (C3 + C3'), 61.0 (C OMe)

IR (neat) 3060, 1565, 1492, 1454, 1387, 1231, 1153, 1022 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{I}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) **requires** 566.9318, **found** 566.9312

(R)-3,3'-Bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-[1,1']binaphthalenyl-2,2'-diol **230**

n-BuLi (3.15 mL, 1.6 M in hexane, 5.04 mmol) was added to a solution of 2,4,6-triisopropylphenylbromide (1.28 mL, 5.04 mmol) in THF (2.5 mL) at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 20 min, a solution of ZnBr_2 (5.04 mL, 1 M in THF, 5.04 mL) was added. The reaction was allowed to warm to r.t., and the solvents were evaporated in vacuo. The residue was dried in vacuo for 3 h to remove all *n*-BuBr. Then, THF (7.5 mL), (*R*)-3,3'-Diiodo-2,2'-dimethoxy-[1,1']binaphthalenyl (0.95 g, 1.68 mmol) and $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (8.5 mg, 17 μmol) were added, and the resulting mixture was heated to $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight. Then, HCl 1 M and Et_2O were added and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered through silica gel. The solvents were evaporated and the crude product was then dissolved in dry CH_2Cl_2 (7.5 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. BBr_3 (0.49 mL, 5.04 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred overnight at r.t., then cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and quenched with water. The organic layer was separated and dried over MgSO_4 . The solvents were removed by rotary evaporation and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/ EtOAc) to give the (*R*)-3,3'-Bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-[1,1']binaphthalenyl-2,2'-diol as a white solid.

yield 82%

Physical data:

Formula $\text{C}_{50}\text{H}_{58}\text{O}_2$

M 690.99 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect white solid

$[\alpha]_D^{25}$ +86 ($c = 0.96$, CHCl_3)

Partie expérimentale

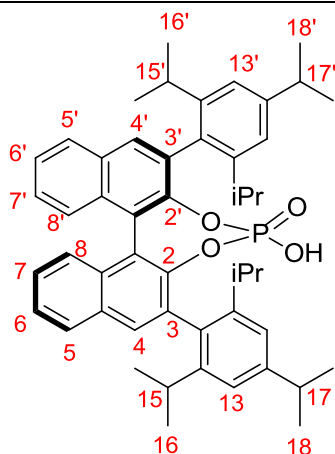
Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H8 + H8'), 7.79 (s, 2H, H4 + H4'), 7.28-7.42 (m, 6H, H5 + H5' + H6 + H6' + H7 + H7'), 7.15-7.18 (m, 4H, H13 + H13'), 4.94 (s, 2H, OH), 2.99 (sept, *J* = 7.0 Hz, 2H, CHMe₂), 2.88 (sept, *J* = 7.0 Hz, 2H, CHMe₂), 2.72 (sept, *J* = 7.0 Hz, 2H, CHMe₂), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, CH iPr), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH iPr), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH iPr), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH iPr), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH iPr)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.6 (C3 + C3'), 149.1 (C_q), 147.8 (C_q), 147.7 (C_q), 133.4 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 124.5 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 121.2 (C_{Ar}), 121.1 (C_{Ar}), 113.1 (C13 + C13'), 34.3 (C17 + C17'), 30.9 (CHMe₂), 30.8 (CHMe₂), 24.3 (C iPr), 24.3 (C iPr), 24.1 (C iPr), 24.0 (C iPr), 23.9 (C iPr), 23.7 (C iPr)

IR (neat) 3502, 2959, 1599, 1420, 1236, 938, 874, 747 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₅₀H₅₈O₂Na ([M + H]⁺) **requires** 713.4333, **found** 713.4329

(R)- 3,3'-Bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-[1,1']-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate 231

This product was synthesized according to the same procedure as the one used for the synthesis of (R)-2,6-bis-(4-chlorophenyl)-4-oxo-3,5-dioxo-4,15-phospha-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphthalen-4-ol.

yield 84%

Physical data:

Formula C₅₀H₅₇O₄P

M 752.96 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 222-224 °C

[α]_D²⁵ -57 (c = 0.96, CHCl₃)

Spectroscopic data:

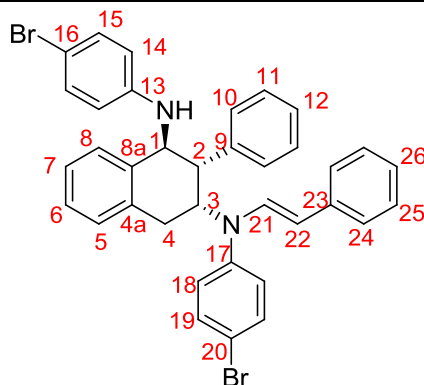
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H8 + H8'), 7.80 (s, 2H, H4 + H4'), 7.25-7.44 (m, 6H, H5 + H5' + H6 + H6' + H7 + H7'), 7.00-7.05 (m, 4H, H13 + H13'), 5.90 (br. s, 1H, OH), 2.91 (sept, *J* = 7.0 Hz, 2H, CHMe₂), 2.85 (sept, *J* = 7.0 Hz, 2H, CHMe₂), 2.68 (sept, *J* = 7.0 Hz, 2H, CHMe₂), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, CH iPr), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH iPr), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH iPr), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH iPr), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH iPr)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.1 (C3 + C3'), 147.6 (C_q), 147.5 (C_q), 147.3 (C_q), 142.2 (C_q), 132.9 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 120.8 (C_{Ar}), 119.9 (C13 + C13'), 34.1 (C17 + C17'), 30.9 (CHMe₂), 30.7 (CHMe₂), 26.3 (C iPr), 24.9 (C iPr), 24.1 (C iPr), 24.0 (C iPr), 23.5 (C iPr), 23.3 (C iPr)

IR (neat) 3558, 2959, 1605, 1408, 1278, 1198, 1018, 899, 749 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₅₀H₅₇O₄PNa ([M + H]⁺) **requires** 775.3892, **found** 775.3894

(*E*)-*N*¹,*N*³-Bis(4-bromophenyl)-2-phenyl-*N*³-styryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,3-diamine
232



The product was prepared according to general procedure A.

yield 95%

ee 94% HPLC (Chiralcel OD-H, Hexane/iPrOH 97/3, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 major isomer : $t_R = 18.61$ min; minor isomer : $t_R = 22.34$ min

Physical data:

Formula C₃₆H₃₀Br₂N₂

M 650.44 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 93-95 °C

[α]_D²⁵ -94 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.28-7.44 (m, 11H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 5H), 7.03-7.06 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H18), 6.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H14), 5.03-5.07 (m, 1H, H1), 4.35-4.39 (m, 1H, H3), 3.55 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, H2), 3.31 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, H4), 3.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH), 3.08 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, H4)

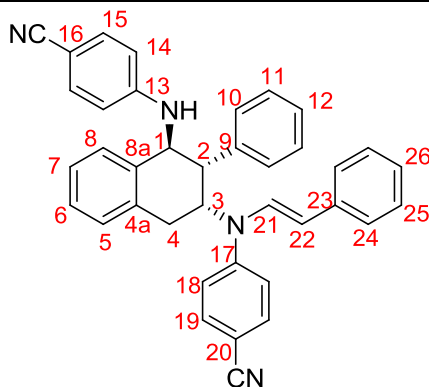
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 146.3 (C_q), 144.7 (C_q), 139.9 (C_q), 137.5 (C_q), 132.4 (C19), 131.9 (C15), 129.7 (C_q), 129.2 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 118.5 (C18), 114.6 (C14), 113.5 (C_q), 108.6 (C_q), 62.0 (C3), 47.2 (C1), 41.7 (C2), 38.5 (C4)

IR (neat) 3252, 2919, 1583, 1326, 1227 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₆H₃₁⁷⁹Br₂N₂ ([M + H]⁺) **requires** 647.0697, **found** 647.0702

C₃₆H₃₁⁸¹Br₂N₂ ([M + H]⁺) **requires** 651.0657, **found** 651.0640

(E)-*N*¹,*N*³-Bis(4-cyanophenyl)-2-phenyl-*N*³-styryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,3-diamine
233



The product was prepared according to general procedure A.

yield 83%

ee 63% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/iPrOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
minor isomer : $t_R = 14.78$ min; major isomer : $t_R = 31.06$ min

Physical data:

Formula C₃₈H₃₀N₄

M 542.67 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 118-120 °C

[α]_D²⁵ -119 (c = 0.47, CHCl₃)

Spectroscopic data:

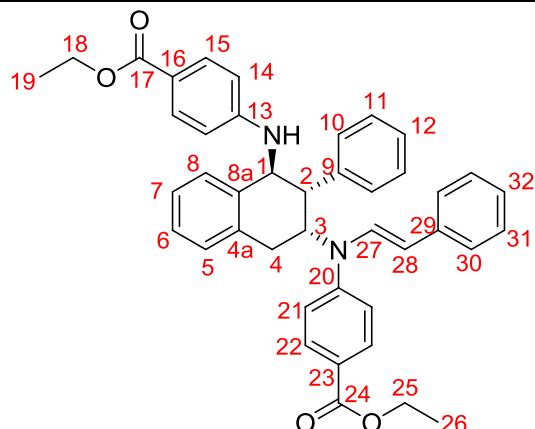
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H19), 7.23-7.49 (m, 11H), 7.12-7.17 (m, 3H), 6.98-7.02 (m, 4H), 6.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H14), 5.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H1), 4.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H3), 3.60-3.63 (m, 1H, H2 + NH), 3.42 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, H4), 3.15 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.3 (C13), 148.2 (C17), 139.0 (C_q), 137.1 (C_q), 136.9 (C_q), 133.8 (C19), 133.7 (C15), 129.2 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 120.2 (CN), 119.3 (CN), 116.4 (C_q), 115.2 (C18), 112.4 (C14), 103.3 (C20), 99.2 (C16), 61.8 (C3), 46.8 (C1), 41.9 (C2), 38.4 (C4)

IR (neat) 3356, 3027, 2921, 1638, 1594, 1507, 1334, 1255, 1172 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₈H₃₀N₄Na ([M + Na]⁺) **requires** 565.2368, **found** 565.2366

(*E*)-Ethyl 4-((3-((4-(ethoxycarbonyl)phenyl)(styryl)amino)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amino)benzoate **234**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 99%

ee 90% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/iPrOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 9.81$ min; major isomer : $t_R = 17.77$ min

Physical data:

Formula C₄₂H₄₀N₂O₄

M 636.78 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 92-94 °C

[α]_D²⁵ -164 (c = 0.20, CHCl₃)

Spectroscopic data:

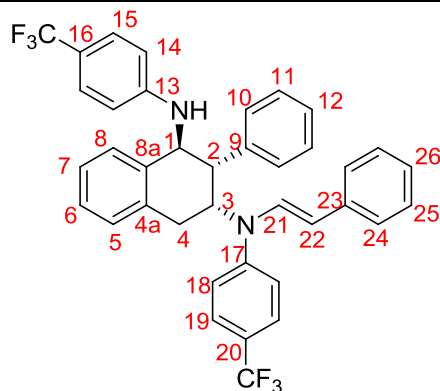
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H22), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H15), 7.30-7.51 (m, 9H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 7H), 6.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H14), 5.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H1), 4.50-4.55 (m, 1H, H3), 4.31-4.41 (m, 4H, H18 + H25), 3.64 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H2), 3.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 3.42 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, H4), 3.16 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H, H4), 1.37-1.44 (m, 6H, H19 + H26)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.8 (C=O), 166.3 (C=O), 151.0 (C13), 148.6 (C20), 139.5 (C_q), 137.7 (C_q), 137.2 (C_q), 131.5 (C15), 131.5 (C22), 129.2 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 122.6 (C_q), 118.8 (C_q), 115.4 (C_q), 114.6 (C21), 111.7 (C14), 61.6 (C3), 60.7 (CH₂O), 60.2 (CH₂O), 46.8 (C1), 41.6 (C2), 38.5 (C4), 14.5 (CH₃), 14.4 (CH₃)

IR (neat) 3282, 2973, 1591, 1495, 1241, 1076 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₄₂H₄₀N₂O₄Na ([M + Na]⁺) **requires** 659.2886, **found** 659.2838

(E)-2-Phenyl-*N*³-styryl-*N*¹,*N*³-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,3-diamine **235**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 95%

ee 84% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 97/3, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 3.95$ min; minor isomer : $t_R = 6.68$ min

Physical data:

Formula C₃₈H₃₀F₆N₂

M 628.65 g.mol⁻¹

Aspect pale yellow solid

m.p. 80-82 °C

[α]_D²⁵ -50 (c = 0.96, CHCl₃)

Spectroscopic data:

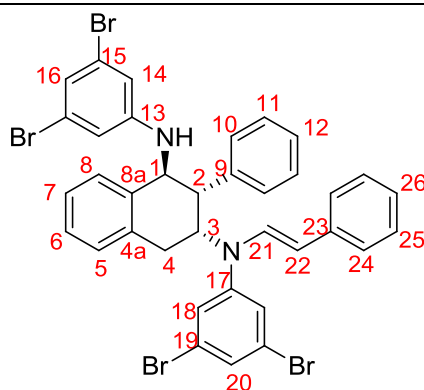
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H19), 7.32-7.50 (m, 10H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.03-7.16 (m, 7H), 6.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H14), 5.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H1), 4.48-4.54 (m, 1H, H3), 3.63 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H2), 3.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NH), 3.40 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H4), 3.15 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.7 (C_q), 147.8 (C_q), 139.6 (C_q), 137.7 (C_q), 137.2 (C_q), 130.1 (C_q), 129.4 (C_q), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 115.4 (C18), 114.9 (C_q), 112.0 (C14), 61.8 (C3), 46.9 (C1), 41.6 (C2), 38.5 (C4)

IR (neat) 3414, 3027, 2925, 1609, 1520, 1314, 1102, 1063, 821 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₈H₃₄F₆N₃ ([M + NH₄]⁺) **requires** 646.2651, **found** 646.2552

(E)-*N*¹,*N*³-Bis(3,5-dibromophenyl)-2-phenyl-*N*³-styryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,3-diamine **236**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 90%

ee 75% HPLC (Chiralcel OD-H, Hexane/iPrOH 99.5/0.5, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 7.48$ min; major isomer : $t_R = 8.52$ min

Physical data:

Formula C₃₆H₂₈Br₄N₂

M 808.24 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 107-109 °C

[α]_D²⁵ -44 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

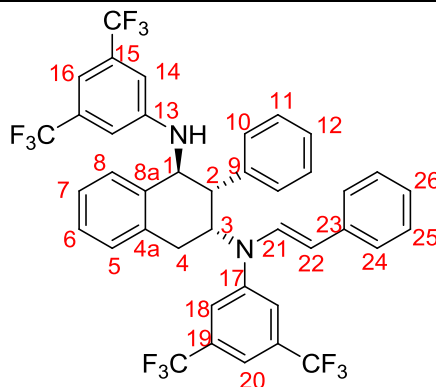
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.22-7.42 (m, 9H), 7.07-7.13 (m, 4H), 6.90-6.97 (m, 5H), 6.81 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H20), 6.51 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H18), 4.90-4.96 (m, 1H, H1), 4.18-4.23 (m, 1H, H3), 3.45 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H2), 3.21 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H4), 3.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH), 2.99 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.1 (C_q), 147.3 (C_q), 139.3 (C_q), 137.0 (C_q), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 123.9 (C_q), 123.7 (C_q), 123.5 (C_q), 123.2 (C_q), 122.5 (C20), 117.8 (C_{Ar}), 116.5 (C_q), 115.0 (C_q), 114.2 (C18), 62.1 (C3), 47.1 (C1), 41.7 (C2), 38.5 (C4)

IR (neat) 3250, 3041, 2917, 1571, 1494, 1308, 1230, 693 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₆H₂₈Br₄N₂Na ([M + Na]⁺) **requires, found**

(E)-*N*¹,*N*³-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-phenyl-*N*³-styryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,3-diamine **237**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 51%

ee 12% HPLC (Chiralcel OD-H, Hexane/iPrOH 99.5/0.5, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 3.77$ min; major isomer : $t_R = 5.23$ min

Physical data:

Formula C₄₀H₂₈F₁₂N₂

M 764.64 g.mol⁻¹

Aspect yellow solid

m.p. 58-60 °C

[α]_D²⁵ -9 (c = 0.28, CHCl₃)

Spectroscopic data:

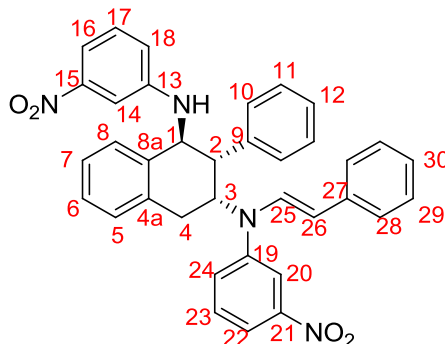
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.16-7.34 (m, 13H), 7.04-7.08 (m, 4H), 7.02 (s, 1H, H16), 6.90-6.93 (m, 2H), 6.55 (s, 2H, H14), 5.08-5.14 (m, 1H, H1), 4.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H3), 3.56 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H2), 3.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 3.24 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H4), 3.07 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147.9 (C13), 146.3 (C17), 138.9 (C_q), 137.1 (C_q), 136.7 (C_q), 133.0 (q, $J = 32.9$ Hz, CCF₃), 132.5 (q, $J = 32.9$ Hz, CCF₃), 129.4 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 125.3 (C_q), 123.4 (q, $J = 273.7$ Hz, CF₃), 123.2 (q, $J = 273.7$ Hz, CF₃), 116.2 (C_q), 115.3 (C18), 114.2 (C20), 112.3 (C14), 110.6 (C16), 62.6 (C3), 47.6 (C1), 42.5 (C2), 38.6 (C4)

IR (neat) 3402, 3091, 2933, 1602, 1512, 1348, 1268, 1171 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₄₀H₂₈F₁₂N₂Na ([M + Na]⁺) **requires** 765.2139, **found** 765.1982

(E)-*N*¹,*N*³-Bis(3-nitrophenyl)-2-phenyl-*N*³-styryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,3-diamine
238



The product was prepared according to general procedure A.

yield 85%

ee 81% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/iPrOH 97/3, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
minor isomer : $t_R = 5.75$ min; major isomer : $t_R = 7.17$ min

Physical data:

Formula C₃₆H₃₀N₄O₄

M 582.65 g.mol⁻¹

Aspect orange solid

m.p. 96-98 °C

[α]_D²⁵ -126 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

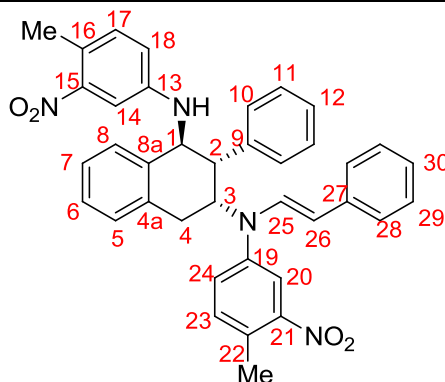
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.85 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.52 (m, 13H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.03-7.07 (m, 2H), 6.43 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.24-5.30 (m, 1H, H1), 4.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H3), 3.70 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H2), 3.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NH), 3.40 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H4), 3.21 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.6 (C_q), 149.4 (C_q), 148.0 (C_q), 146.2 (C_q), 139.4 (C_q), 137.4 (C_q), 137.0 (C_q), 130.3 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 121.2 (C_{Ar}), 119.7 (C_{Ar}), 115.5 (C_q), 115.5 (C_{Ar}), 112.2 (C_{Ar}), 110.3 (C_{Ar}), 105.8 (C_{Ar}), 62.5 (C3), 47.3 (C1), 42.0 (C2), 38.5 (C4)

IR (neat) 3388, 2917, 1611, 1518, 1335, 1248 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₆H₃₁N₄O₄ ([M +H]⁺) **requires** 583.2345, **found** 583.2349

(*E*)-*N*¹,*N*³-Bis(4-methyl-3-nitrophenyl)-2-phenyl-*N*³-styryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,3-diamine **239**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 68%

ee 89% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/iPrOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)

minor isomer : $t_R = 4.67$ min; major isomer : $t_R = 6.95$ min

Physical data:

Formula C₃₈H₃₄N₄O₄

M 610.70 g.mol⁻¹

Aspect orange solid

m.p. 91-93 °C

[α]_D²⁵ -121 (c = 0.68, CHCl₃)

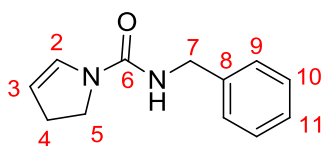
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H14), 7.21-7.37 (m, 9H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.01-7.08 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H20), 6.91-6.94 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H23), 6.18 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H24), 5.03-5.09 (m, 1H, H1), 4.27 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H3), 3.53 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H2), 3.24 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, H4), 3.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH), 3.04 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, H4), 2.43 (s, 3H, Me), 2.35 (s, 3H, Me)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.8 (C_q), 146.0 (C_q), 144.2 (C_q), 139.5 (C_q), 137.7 (C_q), 137.1 (C_q), 133.8 (C23), 133.2 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 120.4 (C_{Ar}), 118.8 (C24), 114.6 (C_q), 111.8 (C14), 107.0 (C20), 62.3 (C3), 47.3 (C1), 41.9 (C2), 38.5 (C4), 19.7 (C Me), 19.6 (C Me)

IR (neat) 3324, 3065, 2967, 1602, 1496, 1449, 1350, 1267 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₃₈H₃₅N₄O₄ ([M + H]⁺) **requires** 611.2658, **found** 611.2470

N-Benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxamide **244**

A solution of *N*-benzyl-2-oxopyrrolidine-1-carboxamide (654 mg, 3.0 mmol) in toluene (7 mL) was cooled to -70°C under argon atmosphere. Then super-hydride® (3.3 mL, 1 M in THF, 3.3 mmol) was slowly added and the reaction was stirred for 30 min at -70°C . Then, DMAP (7.5 mg, 0.06 mmol), Et_3N (2.28 mL, 16.4 mmol), and trifluoroacetic anhydride (0.51 mL, 3.6 mmol) were added and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. for 2 h. Then, water was added, and the organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the *N*-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxamide.

yield 54%

Physical data:

Formula $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

M $202.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect sticky colourless gum

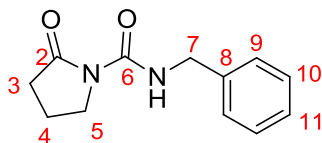
Spectroscopic data:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.27-7.36 (m, 5H, H Ph), 6.70-6.73 (m, 1H, H2), 5.01-5.04 (m, 1H, H3), 4.66 (br. s, 1H, NH), 4.47 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, H7), 3.69 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H, H5), 2.72-2.77 (m, 2H, H4)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 151.8 (C6), 139.2 (C8), 128.6 (C10), 128.4 (C2), 127.7 (C9), 127.4 (C11), 109.0 (C3), 45.3 (C5), 44.2 (C7), 30.2 (C4)

IR (neat) 3300, 2926, 1709, 1629, 1531, 1255, 696 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{ONa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 225.1004, **found** 225.1000

N-Benzyl-2-oxopyrrolidine-1-carboxamide **249**

To a stirred solution of pyrrolidin-2-one (1 mL, 13.2 mmol) in THF (60 mL) at 0 °C, was added portionwise NaH (0.79 mg, 60%, 19.8 mmol). After stirring at 0 °C for 30 min, benzyl isocyanate (2.44 mL, 19.8 mmol) was slowly added at –78 °C and the reaction was stirred and allowed to warm to r.t. overnight. Then a solution of saturated NH₄Cl was added to quench the reaction, and the mixture was extracted with EtOAc, and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the *N*-benzyl-2-oxopyrrolidine-1-carboxamide.

yield 56%

Physical data:

Formula C₁₂H₁₄N₂O₂

M 218.25 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 60-62 °C

Spectroscopic data:

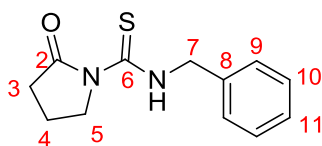
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (br. s, 1H, NH), 7.24-7.35 (m, 5H, H Ph), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H7), 3.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H5), 2.61 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H3), 1.99-2.09 (m, 2H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 177.1 (C2), 153.0 (C6), 138.3 (C8), 128.6 (C10), 127.6 (C9), 127.4 (C11), 45.7 (C5), 43.8 (C7), 33.4 (C3), 17.1 (C4)

IR (neat) 3316, 2961, 1694, 1530, 1256, 756, 698 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₂H₁₄N₂O₂Na ([M +Na]⁺) **requires** 241.0953, **found** 241.0944

N*-Benzyl-2-oxopyrrolidine-1-carbothioamide **250*



The procedure used was the same as that described for the synthesis of the *N*-benzyl-2-oxopyrrolidine-1-carboxamide **249**. Benzyl isothiocyanate (2.64 mL) was used instead of benzyl isocyanate.

yield 97%

Physical data:

Formula C₁₂H₁₄N₂OS

M 234.32 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 81-83 °C

Spectroscopic data:

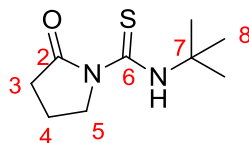
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.05 (br. s, 1H, NH), 7.29-7.37 (m, 5H, H Ph), 4.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H7), 4.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H5), 2.71 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H3), 1.99-2.09 (m, 2H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180.7 (C6), 176.7 (C2), 136.6 (C8), 128.8 (C10), 127.9 (C9), 127.7 (C11), 51.2 (C5), 49.5 (C7), 34.5 (C3), 16.9 (C4)

IR (neat) 3157, 2954, 1684, 1519, 1235, 1133, 674 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₂H₁₄N₂OSNa ([M +Na]⁺) **requires** 257.0725, **found** 257.0732

N-(*Tert*-butyl)-2-oxopyrrolidine-1-carbothioamide **251**



The procedure used was the same as that described for the synthesis of the *N*-benzyl-2-oxopyrrolidine-1-carboxamide **249**. *Tert*-butyl isothiocyanate (2.51 mL) and KH (2.6 g) were used instead of benzyl isocyanate and NaH.

yield 27%

Physical data:

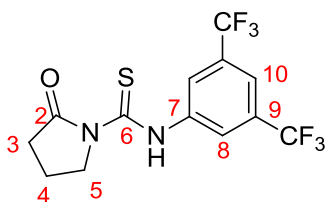
Formula C₉H₁₆N₂OS

M 200.30 g.mol⁻¹

Aspect white solid

Spectroscopic data:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.92 (br. s, 1H, NH), 4.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H5), 2.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H3), 1.96-2.02 (m, 2H, H4), 1.56 (s, 9H, H8)

N-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxopyrrolidine-1-carbothioamide **252**

The procedure used was the same as that described for the synthesis of the *N*-benzyl-2-oxopyrrolidine-1-carboxamide **249**. 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (3.6 mL) was used instead of benzyl isocyanate.

yield 50%

Physical data:

Formula C₁₃H₁₀F₆N₂OS

M 356.29 g.mol⁻¹

Aspect pale yellow solid

m.p. 97-99 °C

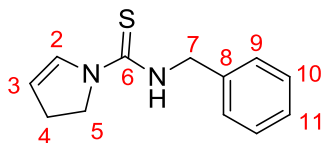
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.89 (br. s, 1H, NH), 8.21 (s, 2H, H8), 7.76 (s, 1H, H10), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H5), 2.87 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H3), 2.10-2.20 (m, 2H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 179.4 (C6), 177.2 (C2), 139.6 (C7), 131.9 (q, *J* = 33.0 Hz, C9), 124.8 (q, *J* = 270.5 Hz, CF₃), 124.8 (q, *J* = 270.5 Hz, CF₃), 124.3 (C8), 119.7 (C10), 51.3 (C5), 34.6 (C3), 16.5 (C4)

IR (neat) 3160, 2984, 1690, 1521, 1373, 1275, 1108, 886, 677 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₃H₁₀F₆N₂OSNa ([M +Na]⁺) **requires** 379.0316, **found** 379.0319

N-Benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carbothioamide **253**

The procedure used was the same as that described for the synthesis of the *N*-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxamide **244**.

yield 32%

Physical data:

Formula C₁₂H₁₄N₂S

M 218.32 g.mol⁻¹

Aspect pale yellow solid

m.p. 108-110 °C

Spectroscopic data:

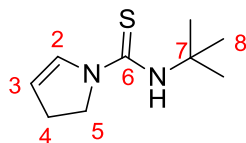
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.19-7.29 (m, 6H, H Ph + H2), 5.39 (br. s, 1H, NH), 5.24 (dt, *J* = 4.5 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H3), 4.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H7), 3.75 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H5), 2.73 (tt, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 2H, H4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.2 (C6), 137.9 (C8), 128.8 (C10), 128.1 (C9), 127.8 (C2), 127.8 (C11), 111.3 (C3), 49.5 (C5), 47.1 (C7), 30.0 (C4)

IR (neat) 3239, 2921, 1650, 1529, 1335, 693 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₂H₁₄N₂SNa ([M +Na]⁺) **requires** 241.0776, **found** 241.0770

N-(*Tert*-butyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carbothioamide **254**



The procedure used was the same as that described for the synthesis of the *N*-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxamide **244**.

yield 36%

Physical data:

Formula C₉H₁₆N₂S

M 184.30 g.mol⁻¹

Aspect pale yellow solid

m.p. 91-93 °C

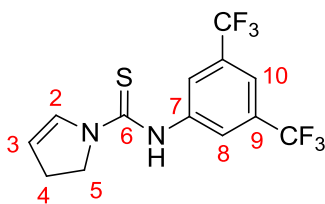
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.72 (dt, *J* = 4.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H2), 5.76 (dt, *J* = 4.2 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H3), 4.10-4.16 (m, 2H, H5), 2.81-2.88 (m, 2H, H4), 1.56 (s, 9H, H8)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.5 (C6), 130.9 (C2), 119.8 (C3), 63.2 (C7), 52.3 (C5), 29.2 (C4), 26.9 (C8)

IR (neat) 3099, 296, 1696, 1486, 1222, 1132, 741, 708 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₉H₁₆N₂SNa ([M +Na]⁺) **requires** 207.0932, **found** 207.0938

N*-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carbothioamide **255*

The procedure used was the same as that described for the synthesis of the *N*-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxamide **244**.

yield 31%

Physical data:

Formula C₁₃H₁₀F₆N₂S

M 340.29 g.mol⁻¹

Aspect pale yellow solid

m.p. 36-38°C

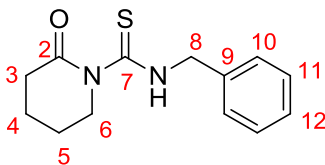
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.93 (s, 2H, H8), 7.68 (s, 1H, H10), 7.12 (m, 1H, H2), 5.51-5.58 (m, 1H, H3), 4.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H5), 2.84-2.92 (m, 2H, H4)

IR (neat) 3240, 2956, 1694, 1453, 1370, 1272, 1121, 680 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₃H₁₀F₆N₂SNa ([M +Na]⁺) **requires** 363.0367, **found** 363.0378

<i>N</i> -Benzyl-2-oxopiperidine-1-carbothioamide 256
--



The procedure used was the same as that described for the synthesis of the *N*-benzyl-2-oxopyrrolidine-1-carbothioamide **249** starting from piperidin-2-one (1.3 g) instead of pyrrolidin-2-one.

yield 60%

Physical data:

Formula C₁₃H₁₆N₂OS

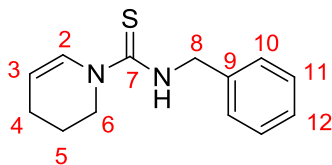
M 248.34 g.mol⁻¹

Aspect white solid

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.04 (br. s, 1H, NH), 7.30-7.37 (m, 5H, H Ph), 4.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H8), 4.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H6), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H3), 1.82-1.93 (m, 4H, H4 + H5)

ESI-HRMS (positive ion) C₁₃H₁₆N₂OSNa ([M +Na]⁺) **requires** 271.0881, **found** 271.0886

N-Benzyl-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carbothioamide **257**

The procedure used was the same than for the synthesis of the *N*-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxamide **244**.

yield 56%

Physical data:

Formula C₁₃H₁₆N₂S

M 232.34 g.mol⁻¹

Aspect pale yellow solid

m.p. 78-80 °C

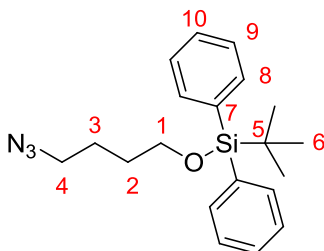
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31-7.40 (m, 5H, H Ph), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H2), 5.82 (br. s, 1H, NH), 5.11-5.17 (m, 1H, H3), 4.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H8), 3.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H6), 2.11-2.17 (m, 2H, H4), 1.89-1.98 (m, 2H, H5),

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 175.9 (C6), 137.9 (C8), 128.9 (C11), 128.2 (C10), 127.9 (C12), 126.3 (C2), 110.3 (C3), 50.3 (C6), 46.3 (C8), 22.3 (C5), 21.8 (C4)

IR (neat) 3333, 2932, 1649, 1529, 1388, 1324, 1067, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₁₃H₁₆N₂SNa ([M +Na]⁺) **requires** 255.0932, **found** 255.0919

(4-Azidobutoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane **258**

To a solution of 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)butan-1-ol (6.5 g, 19.8 mmol) and Et₃N (4.16 mL, 29.8 mmol) in CH₂Cl₂ (75 mL) at 0 °C, was added methanesulfonyl chloride (MsCl, 29.8 mmol). The reaction was allowed to warm to r.t. for 1 h. Then, water was added, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated by rotary evaporation. The residue was then dissolved in DMF (75 mL), and sodium azide (NaN₃, 2.18 g, 33.5 mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. overnight, and then was quenched with addition of water. The reaction was extracted with EtOAc (three times) and the combined organic phase was washed with water and brine. The organic layer was then dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the (4-azidobutoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane.

yield 82%

Physical data:

Formula C₂₀H₂₇N₃OSi

M 353.53 g.mol⁻¹

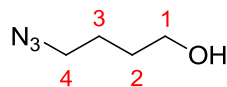
Aspect colourless oil

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.66-7.70 (m, 4H, H8), 7.37-7.45 (m, 6H, H9 + H10), 3.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H1), 3.29 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H4), 1.61-1.77 (m, 4H, H2 +H3), 1.08 (s, 9H, H6)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135.6 (C8), 133.8 (C7), 129.6 (C10), 127.8 (C9), 63.2 (C1), 51.3 (C4), 29.6 (C2), 26.9 (C6), 25.5 (C3), 19.2 (C5)

ESI-HRMS (positive ion) C₂₀H₂₇N₃OSiNa ([M +Na]⁺) **requires** 376.1821, **found** 376.1812

4-Azidobutan-1-ol **259**

To a solution of (4-azidobutoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (3.8 g, 10.8 mmol) in THF (60 mL) at 0 °C, was added tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 16.1 mL, 1 M in THF, 16.1 mmol). The reaction was allowed to warm to r.t. for 4 h. Then water was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) afforded the 4-azidobutan-1-ol.

yield 86%

Physical data:

Formula C₄H₉N₃O

M 115.13 g.mol⁻¹

Aspect colourless oil

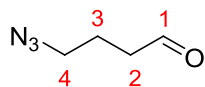
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H1), 3.34 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H4), 1.61-1.76 (m, 4H, H2 +H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 62.2 (C1), 51.3 (C4), 29.8 (C2), 25.4 (C3)

IR (neat) 3340, 2935, 2870, 2091 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₄H₉N₃ONa ([M +Na]⁺) **requires** 138.0644, **found** 138.0649

4-Azidobutanal **260**

To a solution of 4-azidobutan-1-ol (230 mg, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) at r.t., was added Dess-Martin Periodinane (DMP, 1.02 g, 2.4 mmol). After being stirred at r.t. for 1 h, the solution was diluted with Et_2O and filtered through a short pad of silica. Solvents were removed by rotary evaporation and the crude aldehyde was used without any purification for the following step.

Nota bene : The aldehyde is not stable during chromatography on silica gel.

yield 72%

Physical data:

Formula $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$

M 113.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect colourless oil

Spectroscopic data:

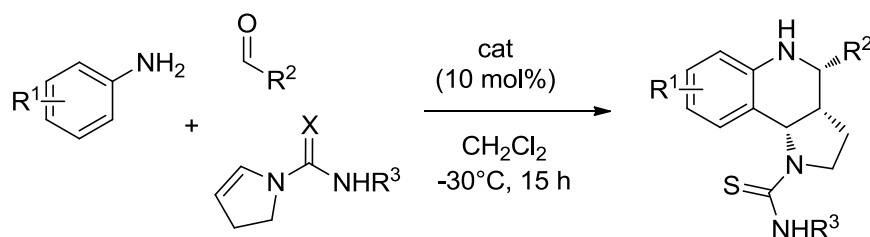
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.28 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, H1), 3.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H4), 2.59 (td, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 2H, H2), 1.88-1.98 (m, 2H, H3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 200.5 (C1), 50.7 (C4), 40.7 (C2), 21.5 (C3)

IR (neat) 2934, 2834, 2091, 1709 cm^{-1}

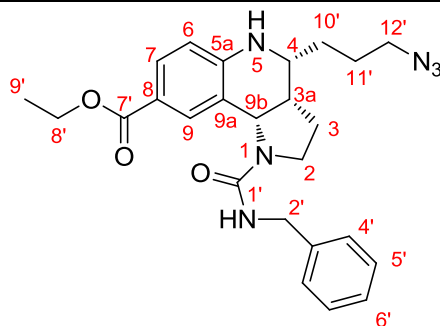
ESI-HRMS (positive ion) $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{ONa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) **requires** 136.0487, **found** 138.0672

Three-component Povarov reaction using ene-urea derivatives
--

General procedure A

To a solution of aldehyde (0.1 mmol) in dried CH₂Cl₂ (0.4 mL) at r.t., aniline (0.1 mmol) was added. After being stirred at r.t. for 30 min, the reaction mixture was cooled down to -30 °C and a CH₂Cl₂ (0.3 mL) solution of phosphoric acid (0.01 mmol) and a CH₂Cl₂ (0.3 mL) solution of corresponding ene-urea derivative (0.15 mmol) were added. The resulting solution was stirred under argon atmosphere at -30 °C for 15 h. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding pure hexahydroindoloquinoline.

Ethyl 4-(3-azidopropyl)-1-(benzylcarbamoyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-8-carboxylate **261**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 72%

d.r. 5:1

ee 88% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : t_R = 8.75 min; minor isomer : t_R = 16.65 min

Physical data:

Formula C₂₅H₃₀N₆O₃

M 462.54 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 93-95 °C

[α]_D²⁵ -50 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

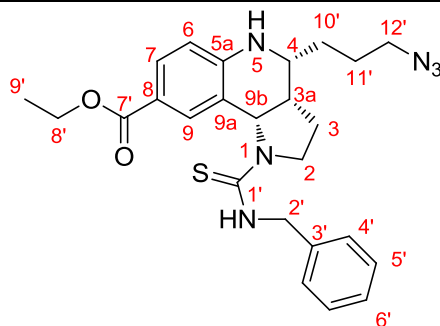
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H9), 7.71 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H7), 7.28-7.40 (m, 5H, H Ph), 6.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H6), 5.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H9b), 4.59-4.66 (m, 2H, NH + H2'), 4.45-4.52 (m, 1H, H2'), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H8'), 4.08 (br. s, 1H, NH), 3.59 (td, *J* = 6.6 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, H4), 3.30-3.41 (m, 4H, H2 + H12'), 2.37-2.47 (m, 1H, H3a), 1.94-2.02 (m, 2H, H3), 1.59-1.75 (m, 4H, H10' + H11'), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H9')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.7 (C7'), 157.8 (C1'), 146.9 (C5a), 139.8 (C3'), 132.6 (C9), 129.8 (C7), 128.6 (C5'), 127.8 (C4'), 127.3 (C6'), 121.7 (C9a), 120.5 (C8), 113.5 (C6), 60.3 (C8'), 55.4 (C9b), 51.2 (C12'), 50.6 (C4), 44.9 (C2'), 44.4 (C2), 40.5 (C3a), 31.3 (C10'), 25.3 (C11'), 22.9 (C3), 14.5 (C9')

IR (neat) 3309, 2959, 2162, 1690, 1606, 1516, 1277, 1255, 1094, 698 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₃₀N₆O₃Na ([M + Na]⁺) **requires** 485.2277, **found** 485.2201

Ethyl 4-(3-azidopropyl)-1-(benzylcarbamothioyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-8-carboxylate **262**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 81%

d.r. >95:5

ee 92% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 7.17$ min; minor isomer : $t_R = 12.16$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₃₀N₆O₂S

M 478.61 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 80-82 °C

[α]_D²⁵ -144 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

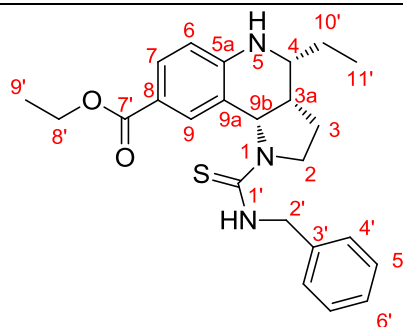
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.56 (s, 1H, H9), 7.75 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H7), 7.31-7.46 (m, 5H, H Ph), 6.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.23 (br. s, 1H, H9b), 5.60 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.06 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, H2'), 4.94 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, H2'), 4.34 (qd, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 2H, H8'), 4.16 (br. s, 1H, NH), 3.46-3.69 (m, 3H, H4 + H2), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H12'), 2.48-2.58 (m, 1H, H3a), 2.02-2.11 (m, 2H, H3), 1.60-1.76 (m, 4H, H10' + H11'), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H9')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.2 (C1'), 166.7 (C7'), 146.8 (C5a), 138.2 (C3'), 132.0 (C9), 130.2 (C7), 128.8 (C5'), 128.1 (C4'), 127.7 (C6'), 122.3 (C9a), 120.2 (C8), 113.5 (C6), 60.3 (C8'), 59.9 (C9b), 51.2 (C12'), 50.2 (C4), 50.1 (C2'), 46.4 (C2), 39.6 (C3a), 31.3 (C10'), 25.3 (C11'), 22.8 (C3), 14.5 (C9')

IR (neat) 3346, 2926, 2160, 1683, 1606, 1513, 1254, 768, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₃₀N₆O₂SNa ([M + Na]⁺) **requires** 501.2049, **found** 501.2047

Ethyl 1-(benzylcarbamothioyl)-4-ethyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-8-carboxylate **263**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 84%

d.r. 10:1

ee 91% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 15.37$ min; minor isomer : $t_R = 25.25$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{29}N_3O_2S$

M 423.57 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 207-209 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -193 (c = 1.00, CHCl₃)

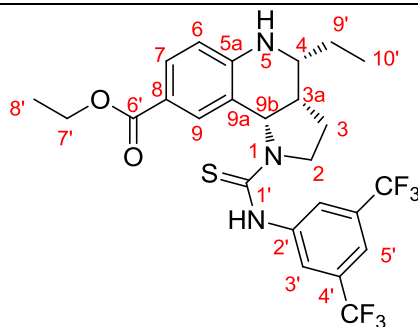
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.45 (s, 1H, H₉), 7.62 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H₇), 7.21-7.35 (m, 5H, H Ph), 6.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H₆), 6.08 (br. s, 1H, H_{9b}), 5.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 4.95 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_{2'}), 4.84 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_{2'}), 4.22 (qd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, H_{8'}), 4.05 (br. s, 1H, NH), 3.34-3.51 (m, 3H, H₄ + H₂), 2.39-2.49 (m, 1H, H_{3a}), 1.90-1.97 (m, 2H, H₃), 1.48 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{10'}), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_{9'}), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_{11'})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.1 (C_{1'}), 166.7 (C_{7'}), 147.1 (C_{5a}), 138.3 (C_{3'}), 132.0 (C₉), 130.1 (C₇), 128.8 (C_{5'}), 128.1 (C_{4'}), 127.7 (C_{6'}), 119.8 (C_{9a}), 119.0 (C₈), 113.3 (C₆), 60.3 (C_{8'}), 60.0 (C_{9b}), 51.9 (C₄), 50.1 (C_{2'}), 46.5 (C₂), 39.3 (C_{3a}), 26.9 (C_{10'}), 22.7 (C₃), 14.5 (C_{9'}), 10.1 (C_{11'})

IR (neat) 3336, 2930, 1681, 1604, 1515, 1255, 1104, 769, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{29}N_3O_2SNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 446.1878, **found** 446.1884

Ethyl 1-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)carbamothioyl)-4-ethyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-8-carboxylate **265**


The product was prepared according to general procedure A.

yield 79%

d.r. 10:1

ee 75% HPLC (Chiralcel OD-H, Hexane/iPrOH 97/3, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 39.15$ min; major isomer : $t_R = 47.51$ min

Physical data:

Formula $C_{25}H_{25}F_6N_3O_2S$

M 545.54 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect white solid

m.p. 103-105 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -118 ($c = 1.00$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

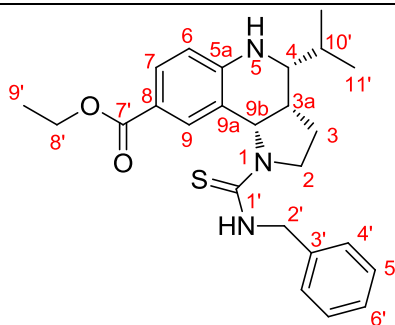
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.44 (s, 1H, H9), 8.02 (s, 2H, H3'), 7.69-7.73 (m, 2H, H7 + H5'), 7.49 (br. s, 1H, NH), 6.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.22 (br. s, 1H, H9b), 4.20-4.39 (m, 3H, H7' + NH), 3.82-3.87 (m, 1H, H2), 3.65-3.72 (m, 1H, H2), 3.55 (td, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H4), 2.56-2.66 (m, 1H, H3a), 2.07-2.14 (m, 2H, H3), 1.61 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H, H9'), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H8'), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H10')

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 180.0 (C1'), 166.7 (C6'), 147.2 (C5a), 141.0 (C2'), 131.5 (C9), 131.9 (C9), 131.7 (q, $J = 34.3$ Hz, C4'), 130.4 (C7), 125.3 (q, $J = 2.9$ Hz, C3'), 123.1 (q, $J = 274.3$ Hz, CF_3), 119.7 (C9a), 118.8 (hept, $J = 3.7$ Hz, C5'), 118.8 (C8), 113.6 (C6), 60.4 (C7'), 60.3 (C9b), 51.8 (C2), 39.4 (C3a), 26.8 (C9'), 14.3 (C8'), 10.1 (C10')

IR (neat) 3308, 2940, 1669, 1613, 1517, 1263, 1115, 698 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{25}H_{25}F_6N_3O_2SNa$ ($[M+Na]^+$) **requires** 568.1470, **found** 568.1481

Ethyl 1-(benzylcarbamothioyl)-4-isopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-8-carboxylate **266**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 64%

d.r. 11:1

ee 98% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 major isomer : $t_R = 6.85$ min; minor isomer : $t_R = 14.60$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₃₁N₃O₂S

M 437.60 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 246-248 °C

[α]_D²⁵ -106 (c = 1.00, CHCl₃)

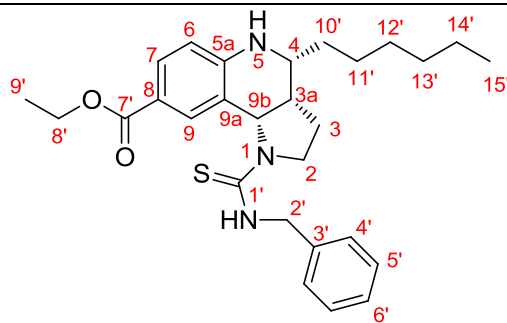
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.52 (s, 1H, H9), 7.74 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H7), 7.31-7.46 (m, 5H, H Ph), 6.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H6), 6.19 (br. s, 1H, H9b), 5.63 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.06 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.95 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.28-4.37 (m, 3H, H8' + NH), 3.51-3.55 (m, 1H, H2), 3.43-3.50 (m, 1H, H2), 3.22 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H4), 2.62-2.71 (m, 1H, H3a), 2.01-2.08 (m, 2H, H3), 1.67-1.75 (m, 1H, H10'), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H9'), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H11'), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H11')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.0 (C1'), 166.7 (C7'), 147.2 (C5a), 138.3 (C3'), 131.9 (C9), 130.1 (C7), 128.8 (C5'), 128.1 (C4'), 127.7 (C6'), 119.8 (C9a), 118.9 (C8), 113.5 (C6), 60.3 (C8'), 60.2 (C9b), 56.7 (C4), 50.1 (C2'), 46.5 (C2), 38.1 (C3a), 30.8 (C10'), 22.9 (C3), 19.7 (C11'), 18.9 (C11'), 14.5 (C9')

IR (neat) 3320, 2945, 1685, 1613, 1517, 1336, 1093, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₃₁N₃O₂SNa ([M +Na]⁺) **requires** 460.2035, **found** 460.2036

Ethyl 1-(benzylcarbamothioyl)-4-hexyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-8-carboxylate **267**

The product was prepared according to general procedure A.

yield 93%

d.r. 7:1

ee 93% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 major isomer : $t_R = 5.60$ min; minor isomer : $t_R = 8.41$ min

Physical data:

Formula $C_{28}H_{37}N_3O_2S$

M 479.68 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 68-70 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -194 (c = 0.48, CHCl₃)

Spectroscopic data:

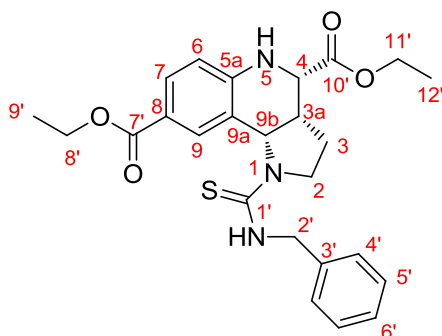
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.54 (s, 1H, H9), 7.72 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H7), 7.31-7.46 (m, 5H, H Ph), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H6), 6.17 (br. s, 1H, H9b), 5.64 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.05 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.94 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.32 (qd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 2H, H8'), 4.15 (br. s, 1H, NH), 3.55-3.64 (m, 2H, H2 + H4), 3.44-3.51 (m, 1H, H2), 2.47-2.56 (m, 1H, H3a), 2.00-2.07 (m, 2H, H3), 1.50-1.55 (m, 2H, H10'), 1.34-1.45 (m, 8H, H11' + H12' + H13' + H14'), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H9'), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H15')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.1 (C1'), 166.7 (C7'), 147.2 (C5a), 138.3 (C3'), 132.0 (C9), 130.1 (C7), 128.8 (C5'), 128.1 (C4'), 127.7 (C6'), 119.7 (C9a), 119.0 (C8), 113.3 (C6), 60.3 (C8'), 60.0 (C9b), 50.3 (C4), 50.0 (C2'), 46.6 (C2), 39.7 (C3a), 34.0 (C10'), 31.7 (C13'), 29.3 (C12'), 25.6 (C11'), 22.8 (C3), 22.6 (C14'), 14.5 (C9'), 14.1 (C15')

IR (neat) 3304, 2922, 1677, 1610, 1516, 1237, 1102, 695 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{28}H_{37}N_3O_2SNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 502.2504, **found** 502.2481

Diethyl 1-(benzylcarbamothioyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-4,8-dicarboxylate **268**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 77%

d.r. 7:1

ee 55% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 300 nm)
 minor isomer : $t_R = 24.95$ min; major isomer : $t_R = 28.33$ min

Physical data:

Formula $C_{25}H_{29}N_3O_4S$

M 467.58 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 72-74 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -45 (c = 1.00, CHCl₃)

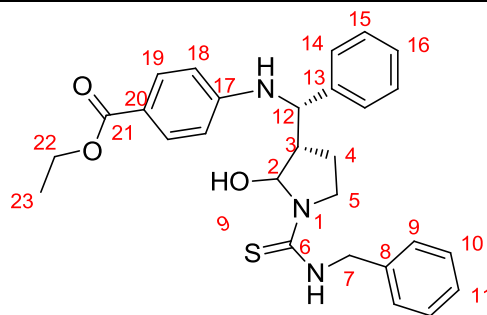
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.54 (s, 1H, H9), 7.76 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H7), 7.31-7.44 (m, 5H, H Ph), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.35 (br. s, 1H, H9b), 5.60 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.04 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.92 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.84 (m, 1H, NH), 4.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H4), 4.27-4.37 (m, 4H, H8' + 11'), 3.55-3.61 (m, 1H, H2), 3.42-3.48 (m, 1H, H2), 2.95-3.04 (m, 1H, H3a), 1.97-2.07 (m, 2H, H3), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H9'), 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H12')

IR (neat) 3352, 2934, 1738, 1698, 1608, 1516, 1366, 1318, 1103, 1025, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{25}H_{29}N_3O_4SNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 490.1776, **found** 490.1757

Ethyl 4-((-[1-(benzylcarbamothioyl)-2-hydroxypyrrolidin-3-yl](phenyl)methyl)amino)benzoate **269**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 53% (**d.r.** 2:1)

Physical data:

Formula C₂₈H₃₁N₃O₃S

M 489.36 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 90-92 °C

Spectroscopic data:

Mixture of two diastereoisomers (dia1/dia2)

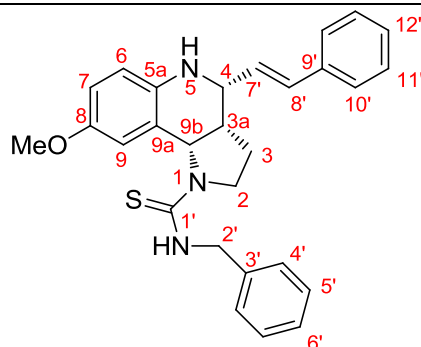
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H19 dia2), 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H19 dia1), 7.26-7.46 (m, 10H, H Ph), 6.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H19 dia2), 6.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H19 dia1), 5.92 (br. s, 1H, OH, dia1), 5.59-5.64 (m, 2H, H2 + NH), 5.50 (br. s, 1H, OH, dia2), 4.64-4.84 (m, 3H, H7 + H12), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H22), 3.27-3.64 (m, 2H, H5), 2.77-2.87 (m, 1H, H3 dia1), 2.48-2.55 (m, 1H, H3 dia2), 2.08-2.29 (m, 1H, H4), 1.66-1.80 (m, 1H, H4), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H23)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 179.1 (C6), 150.4 (C17), 138.3 (C8), 131.3 (C19), 128.9 (C15), 128.8 (C10), 128.1 (C16), 128.0 (C9), 127.5 (C11), 126.8 (C17), 126.4, 118.9 (C20), 112.7 (C18 dia1), 112.2 (C18 dia2), 85.3 (C2), 60.4 (C22), 60.2, 56.7 (C12), 50.1 (C2'), 49.9, 49.1 (C3), 24.5 (C4), 14.4 (C23)

IR (neat) 3335, 2930, 1683, 1606, 1514, 1255, 1105, 697 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₈H₃₁N₃O₃SNa ([M +Na]⁺) **requires** 512.1984, **found** 512.1988

N-Benzyl-8-methoxy-4-((*E*)-styryl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **274**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 68%

d.r. 9:1

ee 91% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 13.01$ min; major isomer : $t_R = 30.03$ min

Physical data:

Formula C₂₈H₂₉N₃OS

M 455.61 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 94-96 °C

[α]_D²⁵ -149 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

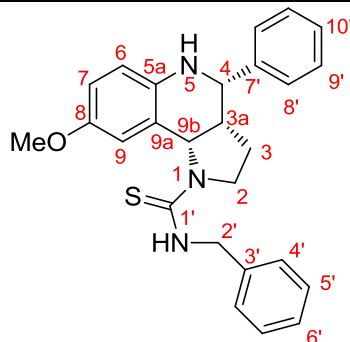
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H9), 7.20-7.35 (m, 10H, H Ph), 6.60-6.65 (m, 2H, H7 + H8'), 6.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H9b), 6.16 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, H7'), 5.46 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 4.94 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.82 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.19 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H4), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.35-3.44 (m, 2H, H2), 2.47-2.56 (m, 1H, H3a), 2.16-2.31 (m, 1H, H3), 1.96-2.06 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.0 (C1'), 152.7 (C8), 137.0 (C5a), 138.3 (C3'), 136.5 (C9'), 131.6 (C8'), 129.4 (C7'), 128.8 (C5'), 128.7 (C11'), 128.0 (C4'), 128.0 (C12'), 127.7 (C6'), 126.5 (C10'), 121.4 (C9a), 115.9 (C6), 115.9 (C7), 113.9 (C9), 60.7 (C9b), 55.8 (C OMe), 54.0 (C4), 50.0 (C2'), 46.4 (C2), 41.4 (C3a), 23.1 (C3)

IR (neat) 3272, 2915, 1689, 1617, 1500, 1230, 1028, 693 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₈H₃₀N₃OS ([M + H]⁺) **requires** 456.2109, **found** 456.2106

N-Benzyl-8-methoxy-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **275**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 72%

d.r. >95:5

ee 84% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 22.29$ min; major isomer : $t_R = 33.78$ min

Physical data:

Formula C₂₆H₂₇N₃OS

M 429.58 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 182-184 °C

[α]_D²⁵ -228 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

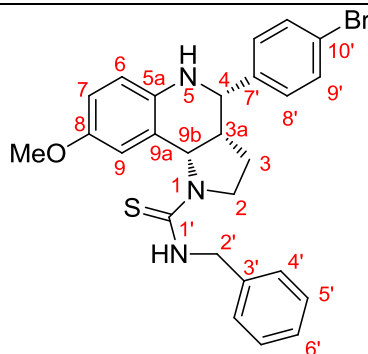
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.77 (s, 1H, H9), 7.29-7.49 (m, 10H, H Ph), 6.75 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H7), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H6), 6.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H9b), 5.56 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, NH), 5.04 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H2'), 4.93 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H2'), 4.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H4), 3.79 (br. s, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.35-3.50 (m, 2H, H2), 2.61-2.70 (m, 1H, H3a), 2.33-2.48 (m, 1H, H3), 1.70-1.79 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.1 (C1'), 152.7 (C8), 141.8 (C7'), 138.3 (C3'), 137.5 (C5a), 128.8 (C5'), 128.7 (C9'), 128.0 (C4'), 127.8 (C8'), 127.7 (C6'), 126.6 (C10'), 121.4 (C9a), 116.0 (C7), 115.9 (C6), 114.0 (C9), 61.3 (C9b), 56.3 (C4), 55.8 (C OMe), 49.9 (C2'), 46.4 (C2), 43.5 (C3a), 23.0 (C3)

IR (neat) 3348, 2961, 1691, 1607, 1516, 1255, 1095, 698 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₆H₂₇N₃OSNa ([M +Na]⁺) **requires** 452.1773, **found** 452.1786

N-Benzyl-4-(4-bromophenyl)-8-methoxy-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **276**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 81%

d.r. 14:1

ee 93% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 15.84$ min; major isomer : $t_R = 66.69$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{26}BrN_3OS$

M 508.47 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect white solid

m.p. 217-219 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -149 ($c = 0.64$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

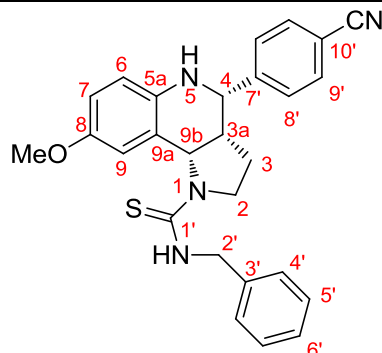
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H9), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H9'), 7.25-7.42 (m, 7H, H Ph + H8'), 6.75 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H7), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H9b), 5.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.03 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.92 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H4), 3.80 (br. s, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.38-3.50 (m, 2H, H2), 2.56-2.65 (m, 1H, H3a), 2.29-2.44 (m, 1H, H3), 1.66-1.75 (m, 1H, H3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 181.1 (C1'), 152.9 (C8), 140.9 (C7'), 138.3 (C3'), 137.0 (C5a), 131.8 (C9'), 128.8 (C5'), 128.2 (C8'), 128.0 (C4'), 127.7 (C6'), 121.5 (C10'), 121.5 (C9a), 116.1 (C6), 115.9 (C7), 113.9 (C9), 61.2 (C9b), 55.8 (C OMe), 55.7 (C4), 49.9 (C2'), 46.3 (C2), 43.3 (C3a), 22.9 (C3)

IR (neat) 3344, 2924, 1687, 1607, 1516, 1249, 848, 698 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{27}BrN_3OS$ ($[M + H]^+$) **requires** 508.1058, **found** 508.0957

N-Benzyl-4-(4-cyanophenyl)-8-methoxy-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **277**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 77%

d.r. >95:5

ee 96% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 17.30$ min; major isomer : $t_R = 55.93$ min

Physical data:

Formula $C_{27}H_{26}N_4OS$

M 454.59 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 111-113 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -319 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

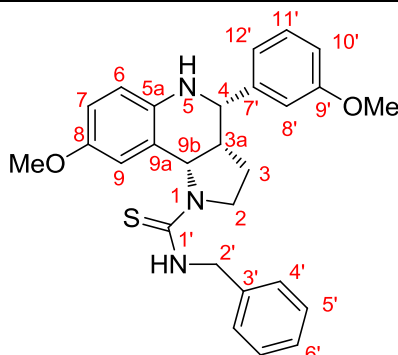
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H9), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H9'), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H8'), 7.28-7.39 (m, 5H, H Ph), 6.75 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H7), 6.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H9b), 5.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.01 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.91 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H4), 3.79 (br. s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.37-3.48 (m, 2H, H2), 2.57-2.67 (m, 1H, H3a), 2.31-2.43 (m, 1H, H3), 1.59-1.68 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.2 (C1'), 153.1 (C8), 147.3 (C7'), 138.2 (C3'), 136.6 (C5a), 132.6 (C9'), 128.8 (C5'), 128.0 (C4'), 127.8 (C6'), 127.4 (C8'), 121.5 (C9a), 118.6 (CN), 116.3 (C6), 116.0 (C7), 113.9 (C9), 111.8 (C10'), 61.1 (C9b), 56.1 (C4), 55.8 (C OMe), 49.9 (C2'), 46.1 (C2), 43.1 (C3a), 22.9 (C3)

IR (neat) 3385, 2945, 2248, 1675, 1605, 1522, 1238, 694 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{27}H_{27}N_4OS$ ($[M + Na]^+$) **requires** 455.1905, **found** 455.1886

N-Benzyl-8-methoxy-4-(3-methoxyphenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **278**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 81%

d.r. 16:1

ee 98% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 17.95$ min; major isomer : $t_R = 53.95$ min

Physical data:

Formula $C_{27}H_{29}N_3O_2S$

M 459.60 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 87-89 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -178 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

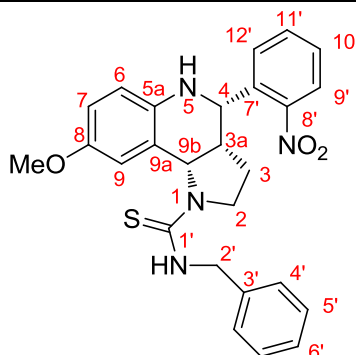
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.76 (s, 1H, H9), 7.31-7.41 (m, 6H, H Ph + H11'), 7.03-7.06 (m, 2H, H8' + H12'), 6.88 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, H10'), 6.74 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H9b), 5.58 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.03 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.93 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H4), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.38-3.49 (m, 2H, H2), 2.61-2.70 (m, 1H, H3a), 2.31-2.45 (m, 1H, H3), 1.71-1.79 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.1 (C1'), 159.9 (C9'), 152.7 (C8), 143.6 (C7'), 138.3 (C3'), 137.4 (C5a), 129.7 (C11'), 128.8 (C5'), 128.0 (C4'), 127.7 (C6'), 121.4 (C9a), 118.9 (C12'), 116.0 (C6), 115.9 (C7), 113.9 (C9), 113.0 (C10'), 112.2 (C8'), 61.3 (C9b), 56.2 (C4), 55.8 (C OMe), 55.3 (C OMe), 49.9 (C2'), 46.4 (C2), 43.4 (C3a), 23.1 (C3)

IR (neat) 3389, 2927, 1678, 1596, 1526, 1321, 809, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{27}H_{29}N_3O_2SNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 482.1878, **found** 482.1855

N-Benzyl-8-methoxy-4-(2-nitrophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **279**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 57%

d.r. 11:1

ee 96% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 28.69$ min; major isomer : $t_R = 40.90$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{26}N_4O_3S$

M 474.57 g.mol⁻¹

Aspect pale yellow solid

m.p. 193-195 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -63 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

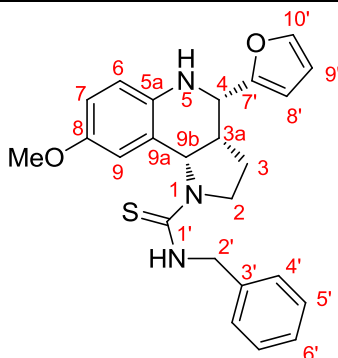
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.09 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H9'), 7.95 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H12'), 7.79 (br. s, 1H, H9), 7.68 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H10'), 7.51 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H11'), 7.31-7.43 (m, 5H, H Ph), 6.74 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.40 (br. s, 1H, H9b), 5.60 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H4), 5.02 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, H2'), 4.95 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, H2'), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.66 (br. s, 1H, NH), 3.44-3.54 (m, 2H, H2), 2.94-3.03 (m, 1H, H3a), 2.40-2.48 (m, 1H, H3), 1.68-1.76 (m, 1H, H3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.1 (C1'), 153.1 (C8), 149.0 (C8'), 138.2 (C3'), 136.9 (C5a), 136.4 (C7'), 133.1 (C10'), 128.8 (C9'), 128.8 (C5'), 128.6 (C11'), 128.0 (C4'), 127.7 (C6'), 124.8 (C12'), 121.8 (C9a), 116.4 (C6), 116.0 (C7), 113.9 (C9), 60.9 (C9b), 55.8 (C OMe), 51.4 (C4), 50.0 (C2'), 46.6 (C2), 41.1 (C3a), 23.2 (C3)

IR (neat) 3270, 2916, 1689, 1617, 1500, 1229, 1029, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{26}N_4O_3SNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 497.1623, **found** 497.1605

N-Benzyl-4-(furan-2-yl)-8-methoxy-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **280**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 83%

d.r. 9:1

ee 86% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
minor isomer : $t_R = 14.88$ min; major isomer : $t_R = 22.09$ min

Physical data:

Formula $C_{24}H_{25}N_3O_2S$

M 419.54 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect white solid

m.p. 94-96 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -228 ($c = 1.00$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

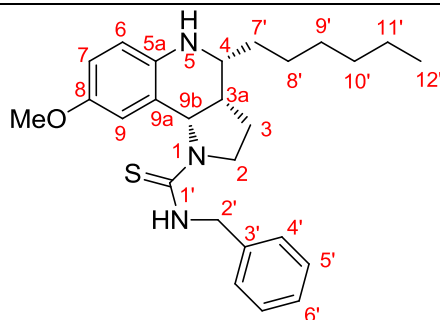
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H9), 7.30-7.43 (m, 6H, H Ph + H10'), 6.74 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H9b), 6.40 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H9'), 6.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H8'), 5.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 5.04 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.95 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H4), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.46-3.51 (m, 2H, H2), 2.79-2.88 (m, 1H, H3a), 2.32-2.47 (m, 1H, H3), 1.95-2.04 (m, 1H, H3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 181.1 (C1'), 154.5 (C7'), 152.9 (C8), 141.9 (C10'), 138.3 (C3'), 136.7 (C5a), 128.8 (C9'), 128.8 (C5'), 128.0 (C4'), 127.7 (C6'), 121.8 (C9a), 116.2 (C6), 115.9 (C7), 113.9 (C9), 110.3 (C9'), 105.9 (C8'), 60.7 (C9b), 55.8 (C OMe), 50.4 (C4), 49.9 (C2'), 46.3 (C2), 40.4 (C3a), 23.6 (C3)

IR (neat) 3275, 2926, 1688, 1613, 1524, 1500, 1231, 1029, 696 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{24}H_{25}N_3O_2SNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 442.1565, **found** 442.1565

N-Benzyl-4-hexyl-8-methoxy-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **281**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 82%

d.r. 8:1

ee 85% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 33.65$ min; major isomer : $t_R = 42.13$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{35}N_3OS$

M 437.64 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect white solid

m.p. 54-56 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -193 ($c = 1.00$, $CHCl_3$)

Spectroscopic data:

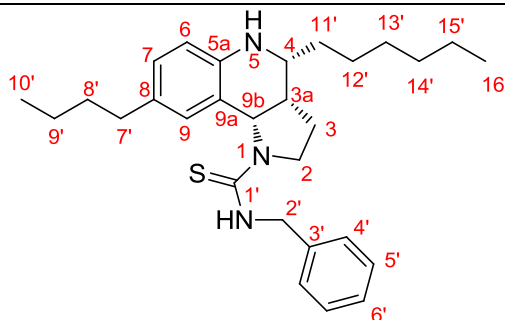
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.58 (s, 1H, H9), 7.21-7.32 (m, 5H, H Ph), 6.58 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, H7), 6.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H9b), 5.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 4.93 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.83 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.31-3.44 (m, 4H, H2 + H4 + NH), 2.36-2.45 (m, 1H, H3a), 2.03-2.15 (m, 1H, H3), 1.88-1.98 (m, 1H, H3), 1.37-1.43 (m, 2H, H7'), 1.20-1.30 (m, 8H, H8' + H9' + H10' + H11'), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H12')

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 180.9 (C1'), 152.4 (C8), 138.3 (C3'), 137.5 (C5a), 128.8 (C5'), 128.0 (C4'), 127.7 (C6'), 121.7 (C9a), 115.7 (C7), 115.5 (C6), 113.9 (C9), 60.9 (C9b), 55.8 (C OMe), 51.1 (C4), 49.9 (C2'), 46.5 (C2), 40.4 (C3a), 34.3 (C7'), 31.8 (C10'), 29.3 (C9'), 25.8 (C8'), 22.6 (C3), 22.4 (C11'), 14.1 (C12')

IR (neat) 3384, 2926, 1675, 1614, 1516, 1353, 1126, 704 cm^{-1}

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{35}N_3OSNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 460.2399, **found** 460.2388

N-Benzyl-8-butyl-4-hexyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **282**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 82%

d.r. 18:1

ee 85% HPLC (Chiralcel OD-H, Hexane/EtOH 93/7, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 13.13$ min; major isomer : $t_R = 20.60$ min

Physical data:

Formula C₂₉H₄₁N₃S

M 463.72 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 149-151 °C

[α]_D²⁵ -153 (c = 1.00, CHCl₃)

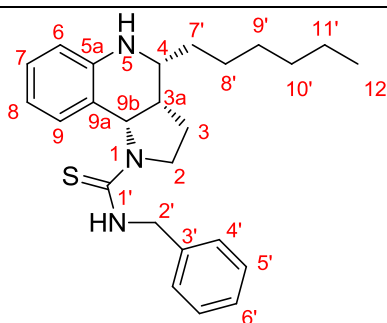
Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.65 (s, 1H, H9), 7.33-7.45 (m, 5H, H Ph), 6.88 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, H7), 6.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H6), 6.10 (br. s, 1H, H9b), 5.59 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, NH), 5.03 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H2'), 4.98 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H2'), 3.46-3.67 (m, 4H, H2 + H4 + NH), 2.46-2.53 (m, 3H, H3a + H7'), 2.11-2.19 (m, 1H, H3), 1.99-2.06 (m, 1H, H3), 1.48-1.58 (m, 4H, H8' + H11'), 1.29-1.44 (m, 10H, H9' + H12' + H13' + H14' + H15'), 0.91 (m, 6H, H10' + H16')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180.8 (C1'), 141.3 (C5a), 138.4 (C3'), 132.7 (C8), 129.3 (C9), 128.8 (C5'), 128.3 (C7), 128.0 (C4'), 127.7 (C6'), 120.2 (C9a), 114.3 (C6), 60.4 (C9b), 50.8 (C4), 49.9 (C2'), 46.9 (C2), 40.5 (C3a), 34.9 (C7'), 34.3 (C8'), 33.9 (C11'), 31.8 (C14'), 29.3 (C13'), 25.7 (C12'), 22.6 (C3), 22.5 (C15'), 22.3 (C9'), 14.1 (C16'), 14.1 (C10')

IR (neat) 3382, 2928, 1678, 1588, 1508, 1308, 825, 701 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₉H₄₂N₃S ([M + H]⁺) **requires** 464.3099, **found** 464.3094

N*-Benzyl-4-hexyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **283*

The product was prepared according to general procedure A.

yield 80%

d.r. 10:1

ee 86% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/iPrOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 10.70$ min; minor isomer : $t_R = 14.11$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₃₃N₃S

M 407.61 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 70-72 °C

[α]_D²⁵ -231 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

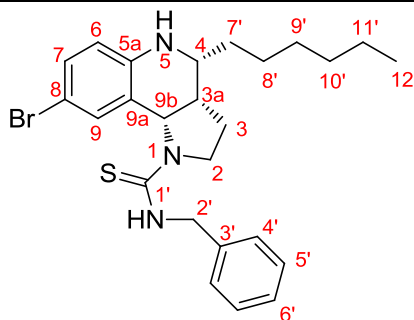
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H9), 7.21-7.33 (m, 5H, H Ph), 6.95 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H7), 6.60 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, H8), 6.39 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, H6), 6.11 (br. s, 1H, H9b), 5.43 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, NH), 4.91 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H2'), 4.84 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H2'), 3.61 (br. s, 1H, NH), 3.43-3.49 (m, 2H, H2 + H4), 3.32-3.38 (m, 1H, H2), 2.36-2.45 (m, 1H, H3a), 1.90-2.08 (m, 2H, H3), 1.36-1.46 (m, 2H, H7'), 1.19-1.34 (m, 8H, H8' + H9' + H10' + H11'), 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H12')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180.8 (C1'), 143.5 (C5a), 138.2 (C3'), 129.9 (C9), 128.8 (C5'), 128.2 (C7), 128.1 (C4'), 127.7 (C6'), 120.3 (C9a), 118.2 (C8), 114.2 (C6), 60.5 (C9b), 50.7 (C4), 50.1 (C2'), 46.6 (C2), 40.2 (C3a), 34.2 (C7'), 31.8 (C10'), 29.3 (C9'), 25.7 (C8'), 22.6 (C11'), 22.5 (C3), 14.1 (C12')

IR (neat) 3312, 2915, 1675, 1610, 1517, 1238, 1126, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₃₄N₃S ([M + H]⁺) **requires** 408.2473, **found** 408.2433

N-Benzyl-8-bromo-4-hexyl--2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **284**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 83%

d.r. 20:1

ee 92% HPLC (Chiralcel OD-H, Hexane/EtOH 95/5, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : $t_R = 33.65$ min; minor isomer : $t_R = 42.13$ min

Physical data:

Formula C₂₅H₃₂BrN₃S

M 486.51 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 165-167 °C

[α]_D²⁵ -177 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

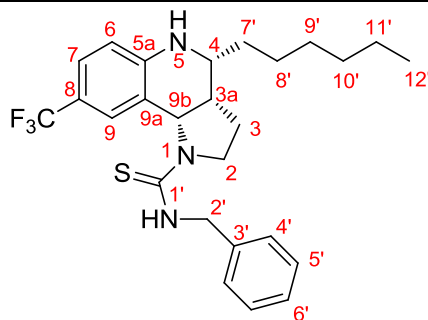
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.03 (s, 1H, H9), 7.33-7.44 (m, 5H, H Ph), 7.12 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, H7), 6.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H6), 6.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H9b), 5.55 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 5.01 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.93 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2''), 3.74 (br. s, 1H, NH), 3.45-3.55 (m, 3H, H2 + H4), 2.44-2.53 (m, 1H, H3a), 2.00-2.10 (m, 2H, H3), 1.46-1.52 (m, 2H, H7'), 1.29-1.43 (m, 8H, H8' + H9' + H10' + H11'), 0.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, H12')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.0 (C1'), 142.4 (C5a), 138.1 (C3'), 132.3 (C9), 131.0 (C7), 128.9 (C5'), 128.1 (C4'), 127.7 (C6'), 122.4 (C9a), 115.7 (C6), 109.6 (C8), 60.3 (C9b), 50.6 (C4), 50.1 (C2'), 46.4 (C2), 39.8 (C3a), 34.1 (C7'), 31.7 (C10'), 29.3 (C9'), 25.7 (C8'), 22.7 (C3), 22.6 (C11'), 14.1 (C12')

IR (neat) 3389, 2927, 1596, 1526, 1490, 1321, 809, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₃₃BrN₃S ([M + H]⁺) **requires** 486.1578, **found** 486.1569

N-Benzyl-4-hexyl-8-(trifluoromethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **285**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 90%

d.r. >95:5

ee 96% HPLC (Chiralcel OD-H, Hexane/iPrOH 93/7, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
 minor isomer : $t_R = 36.81$ min; major isomer : $t_R = 41.11$ min

Physical data:

Formula $C_{26}H_{32}F_3N_3S$

M 475.61 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 154-156 °C

$[\alpha]_D^{25}$ -179 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

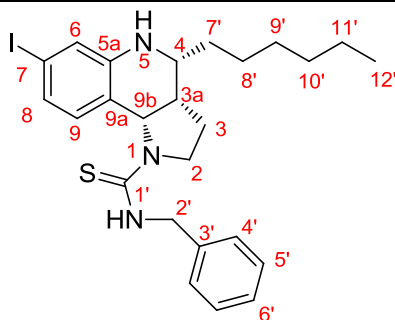
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.19 (s, 1H, H9), 7.31-7.43 (m, 5H, H Ph), 7.25 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H7), 6.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H6), 6.26 (br. s, 1H, H9b), 5.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 5.05 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.93 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2'), 4.04 (br. s, 1H, NH), 3.43-3.62 (m, 3H, H2 + H4), 2.47-2.57 (m, 1H, H3a), 2.00-2.10 (m, 2H, H3), 1.49-1.55 (m, 2H, H7'), 1.30-1.47 (m, 8H, H8' + H9' + H10' + H11'), 0.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H12')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 181.1 (C1'), 146.0 (C5a), 138.2 (C3'), 128.8 (C5'), 127.9 (C4'), 127.7 (C6'), 127.4 (q, $J = 3.9$ Hz, C9), 125.3 (q, $J = 3.6$ Hz, C7), 124.8 (q, $J = 273.1$ Hz, CF₃), 119.9 (C9a), 119.6 (q, $J = 32.6$ Hz, C8), 113.7 (C6), 60.2 (C9b), 50.4 (C4), 49.9 (C2'), 46.3 (C2), 39.6 (C3a), 34.0 (C7'), 31.7 (C10'), 29.3 (C9'), 25.6 (C8'), 22.8 (C3), 22.6 (C11'), 14.1 (C12')

IR (neat) 3396, 2925, 1676, 1615, 1518, 1315, 1101, 734, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) $C_{26}H_{32}F_3N_3SNa$ ($[M + Na]^+$) **requires** 498.2167, **found** 498.2126

N-Benzyl-4-hexyl-7-iodo-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1-carbothioamide **286**



The product was prepared according to general procedure A.

yield 89%

d.r. 10:1

ee 88% HPLC (Chiralcel AD-H, Heptane/EtOH 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm)
major isomer : t_R = 8.61 min; minor isomer : t_R = 10.55 min

Physical data:

Formula C₂₅H₃₂IN₃S

M 533.51 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 99-101 °C

[α]_D²⁵ -141 (c = 1.00, CHCl₃)

Spectroscopic data:

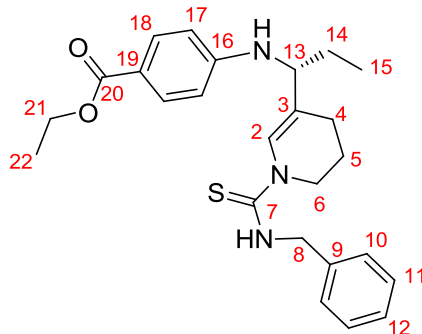
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H9), 7.31-7.40 (m, 5H, H Ph), 6.98 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H8), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H6), 6.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H9b), 5.54 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, NH), 4.99 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H2'), 4.92 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, H2'), 3.75 (br. s, 1H, NH), 3.35-3.55 (m, 3H, H2 + H4), 2.44-2.53 (m, 1H, H3a), 2.01-2.11 (m, 2H, H3), 1.45-1.54 (m, 2H, H7'), 1.29-1.43 (m, 8H, H8' + H9' + H10' + H11'), 0.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, H12')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180.8 (C1'), 144.8 (C5a), 138.1 (C3'), 131.7 (C9), 128.8 (C5'), 128.1 (C4'), 127.8 (C6'), 126.9 (C8), 122.5 (C6), 120.0 (C9a), 93.5 (C7), 60.3 (C9b), 50.5 (C4), 50.1 (C2'), 46.2 (C2), 39.8 (C3a), 34.0 (C7'), 31.7 (C10'), 29.3 (C9'), 25.7 (C8'), 22.7 (C3), 22.6 (C11'), 14.1 (C12')

IR (neat) 3382, 2925, 1675, 1588, 1308, 1148, 825, 701 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₃₃IN₃S ([M + H]⁺) **requires** 534.1440, **found** 534.1438

Ethyl 4-((1-(1-(benzylcarbamothioyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)propyl)amino)benzoate
288



The product was prepared according to general procedure A.

yield 48%

Physical data:

Formula C₂₅H₃₁N₃O₂S

M 437.60 g.mol⁻¹

Aspect white solid

m.p. 62-64 °C

Spectroscopic data:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H18), 7.32-7.43 (m, 6H, H Ph + H2), 6.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H17), 5.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, NH), 4.90 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H8), 4.85 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H8), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H21), 4.30 (br. s, 1H, NH), 3.68-3.93 (m, 3H, H6 + H13), 2.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H4), 1.85-1.93 (m, 2H, H5), 1.67-1.77 (m, 2H, H14), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H22), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H15)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180.0 (C7), 166.8 (C20), 151.1 (C16), 137.5 (C9), 131.4 (C18), 129.0 (C2), 128.9 (C11), 128.1 (C10), 127.9 (C12), 121.2 (C3), 118.9 (C19), 112.1 (C17), 60.2 (C21), 58.8 (C13), 50.3 (C8), 46.0 (C6), 27.5 (C14), 22.0 (C5), 21.2 (C4), 14.5 (C22), 10.8 (C15)

IR (neat) 3346, 2929, 1681, 1515, 1249, 1105, 696 cm⁻¹

ESI-HRMS (positive ion) C₂₅H₃₁N₃O₂SNa ([M +Na]⁺) **requires** 460.2035, **found** 460.203