



THÈSE DE DOCTORAT

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES
APPLIQUEES ET DE TECHNOLOGIE DE TUNIS
ET L'UNIVERSITE SORBONNE PARIS NORD

Spécialité : Chimie Appliquée

Présentée et soutenue par

Nouha AYADI

Le 07 décembre 2023

***Synthèse de tripeptides comportant un motif acide phosphinique en
vue de leur évaluation en la synthèse asymétrique***

Devant le jury composé de :

Pr. Latifa Bergaoui, INSAT - *Présidente du jury*

Pr. Angela Marinetti, ICSN - *Rapportrice*

Pr. Ali Samarat, Faculté des Sciences de Bizerte - *Rapporteur*

Pr. Soufiane Touil, Faculté des Sciences de Bizerte - *Examineur*

Dr. Julia Deschamp, Université Sorbonne Paris Nord - *Examinatrice*

Pr. Taïcir Ben Ayed, INSAT - *Co-directrice de thèse*

Pr. Marc Lecouvey, Université Sorbonne Paris Nord - *Co-directeur de thèse*

À mes parents, frère et sœur, à mon mari et à mon fils...

REMERCIEMENTS

Cette thèse en co-tutelle a été dirigée dans le cadre d'une collaboration scientifique franco-Tunisienne avec le *soutien financier du partenariat Hubert Curien « Utique » du Ministère de l'Europe et des Affaires Étrangères français (N° 46347XD) et du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Tunisien (PHC-UTIQUE 21G1207).*

Le travail de la thèse en co-tutelle a été réalisé majoritairement au sein du Laboratoire de Chimie, Structures, et Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques (CSPBAT, UMR CNRS 7244) à L'Université Sorbonne Paris Nord et en partie dans le laboratoire EcoChimie (LR21ES02), INSAT-Université de Carthage.

J'adresse tout d'abord tous mes remerciements au Professeur Latifa Bergaoui, Professeur Angela Marinetti, Professeur Ali Samarat, Docteur Julia Deschamp ainsi que Professeur Soufiane Touil et directeur du laboratoire « Composés Hétéro-Organiques et Matériaux Nanostructurés » pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je voudrais remercier tout particulièrement le Professeur Marc Lecouvey qui m'a accueillie chaleureusement au sein de l'équipe « Chimie Bioorganique et Synthèse asymétrique » (CBS). Merci de m'avoir dirigée tout au long de ces quatre ans de thèse. Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité malgré vos nombreuses fonctions. Merci d'avoir cru en moi, et de m'avoir soutenue tout au long de la thèse. Ceci m'a surtout permis d'effectuer mon travail dans les meilleures conditions.

Je tiens à remercier également ma co-directrice Professeur Taïcir Ben Ayed qui a toujours été disponible, à l'écoute de mes nombreuses questions, et s'est toujours intéressée à l'avancée de mes travaux. Elle a toujours attiré mon attention sur plusieurs documents administratifs et m'a consacré beaucoup de temps entre-autres pour s'occuper du financement et le dépôt de ma thèse.

Enfin, je souhaite remercier mes deux encadrants pour leur nombreuses relectures et corrections de ce manuscrit.

J'adresse de chaleureux remerciements à mon encadrante Docteur Julia Deschamp pour m'avoir guidée tout au long de ma thèse. Je la remercie pour sa confiance, son écoute et son

soutien continu durant ces années qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse. Son contact a d'ailleurs été très enrichissant tant au niveau humain qu'au niveau de mon travail. Je la remercie énormément pour toute la patience et la disponibilité dont elle a fait preuve à mon égard. Elle peut être assurée de mon sincère respect et de ma profonde gratitude.

Je ne souhaite pas oublier bien sûr les membres de l'équipe (CBS), particulièrement les Docteur Thibaut Legigan, Docteur Evelyne Migianu-Griffoni et Docteur Maelle Monteil pour leurs aides précieuses au bon fonctionnement du laboratoire, leur bienveillance et leurs nombreux encouragements.

Je tiens à remercier le Docteur Cyril Colas pour avoir réalisé et aidé à l'analyse des HRMS.

Je remercie sincèrement toutes les doctorantes avec lesquelles j'ai partagé une grande partie de ma thèse, en particulier, Aurélie, Alette, Christelle et Fatma. Elles ont su m'apporter confiance et écoute à tous les moments. Merci pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble.

Je souhaite citer aussi une nouvelle thésarde, sheilla, avec qui je n'ai pu partager que de trop courts mois. Je suis cependant heureuse d'avoir fait sa connaissance.

Merci à mes parents, ma sœur Nour et mon frère Iskander pour leur confiance inconditionnelle, pour leur soutien de tous les instants et pour leurs encouragements. Merci pour l'intérêt qu'ils ont manifesté pour mes travaux. Ils étaient pour moi une vraie source d'inspiration et ont été toujours à mes côtés durant les moments difficiles.

Je tiens à finir par exprimer toute ma gratitude à mon mari Rafik, qui a été très compréhensif et à l'écoute à tout moment. Je suis très reconnaissante pour toutes les petites choses adorables qu'il fait pour moi. Son soutien indéfectible et son encouragement m'ont été d'une grande aide tout au long de mon parcours.

Table des matières

INTRODUCTION.....	13
Chapitre 1 : Organocatalyse : une révolution chimique	23
A. Émergence de l'organocatalyse	25
B. Les modes d'activation en organocatalyse	27
B. 1. Activation de type énamine	29
B. 2. Activation de type Iminum.....	31
B. 3. Activation par un acide de Brønsted	35
B. 3. a. Les thiourées en organocatalyse	36
B. 3. b. Acides phosphoriques comme outils polyvalents pour l'organocatalyse ...	39
C. Évolution de l'organocatalyse asymétrique : La multicatalyse	42
C. 1. La catalyse coopérative	44
C. 2. La catalyse en cascade.....	45
C. 3. La catalyse multifonctionnelle	46
C. 4. La catalyse synergique	47
D. De nouvelles perspectives en organocatalyse	49
E. Les peptides en organocatalyse	52
Objectifs de la thèse	63
Chapitre 2 : Étude méthodologique de la synthèse des catalyseurs	67
A. Contexte et stratégie de synthèse.....	69
B. État de l'art	73
C. Étude méthodologique de la stratégie B.1: <i>via</i> la réaction d'Arbuzov.....	78
C. 1. Préparation des phosphonites	78
C. 2. Réaction de Mitsunobu.....	80
C. 3. Champ d'application de la stratégie B.1 sur divers phosphonites.....	81
C. 4. Essais d'optimisation de la méthode	83
C. 5. Bilan de la stratégie B.1	85
D. Étude méthodologique de la stratégie B.2 : <i>via</i> une réaction de Michaelis-Becker.....	87
D. 1. Synthèse de l'analogue-alanine	87
D. 2. Préparation du <i>H</i> -phosphinate	88
D. 3. Alkylation en présence d'une base	90
E. Les phosphonites silylés : contexte et application	95
E. 1. Travaux antérieurs.....	95
E. 2. Synthèse des aminobisphosphinates (AMBPI)	98
E. 2. a. Les tests préliminaires.....	98

E. 2. b.	Étude méthodologique de l'utilisation du phosphonite silylé sur les N-silylamide 100	
E. 2. b. i.	Synthèse des bis(triméthylsilyl)imidates	100
E. 2. b. ii.	Formation de phosphonite silylé en présence des imidates : Optimisation des conditions opératoires	102
E. 2. b. iii.	Identification des intermédiaires par RMN ³¹ P	105
E. 2. b. iv.	Évaluation de la viabilité de la réaction en cascade	106
E. 2. b. v.	Champ d'application de la réaction sur divers amides	108
E. 2. b. vi.	Mécanisme postulé.....	110
E. 2. c.	Conclusion	112
F.	Étude méthodologique de la stratégie B.2 : <i>via</i> une réaction de sila-Arbuzov	113
F. 1.	Tests préliminaires	113
F. 2.	Étude de la méthode de silylation par TMSCl sur l'acide hypophosphoreux.....	114
F. 3.	Identification des intermédiaires par RMN ³¹ P.....	117
F. 4.	Application de la méthode sila-Arbuzov avec les alkyles- <i>H</i> -phosphinates.....	119
F. 5.	Champ d'application sur divers H-phosphinates	121
F. 6.	Vérification de la pureté optique.....	122
F. 7.	Bilan de la stratégie B.2	124
G.	Synthèse des catalyseurs	125
G. 1.	Couplage peptidique.....	125
G. 2.	Dosage des catalyseurs	127
H.	Conclusion générale du chapitre 2	129
Chapitre 3 : Évaluation des catalyseurs sur la réaction d'addition des aldéhydes sur les nitroalcènes.....		131
A.	Introduction	133
B.	Travaux antérieurs	135
C.	Évaluation des catalyseurs de la 2 ^{ème} génération : Optimisation des conditions opératoires	141
C. 1.	Choix du solvant.....	141
C. 2.	Influence du taux catalytique	142
C. 3.	Influence de la structure du catalyseur	144
C. 4.	Influence de l'état d'ionisation.....	146
C. 5.	Influence de l'effet électronique et/ou effet stérique du groupe R.....	148
D.	Recyclage	151
E.	Champ d'application	152
F.	Conclusion.....	157
Conclusion et perspectives		159
Experimental part		165

A.	General information	167
A. 1.	Instrumentation and analysis	167
A. 2.	Solvents and reagents	167
A. 3.	Purification	167
B.	General procedure for method B.1	168
B. 1.	Synthesis of Boc-ser-OH.....	168
B. 2.	General procedure for the synthesis of aspartic acid analogues.....	169
C.	General procedure for method B.2	175
C. 1.	General procedure for the synthesis of Alkyl- <i>H</i> -phosphinates	175
C. 2.	Synthesis of Alanine derivatives	179
C. 3.	General procedure for the synthesis of aspartic acid analogues.....	182
C. 4.	Determination of optical purities.....	194
D.	General procedure for the synthesis of catalysts	195
D. 1.	Synthesis of Boc-Proline	195
D. 2.	Synthesis of Boc-Pro-Pro-OMe	196
D. 3.	Synthesis of Boc-Pro-Pro-OH.....	197
D. 4.	General procedure for peptide synthesis	198
E.	Asymmetric Michael addition reactions.....	214
E. 1.	General procedure for the 1,4-addition of aldehydes with nitroalkenes	214
E. 1. a.	Racemate reactions	214
E. 1. b.	Enantioselective reactions.....	214
E. 1. c.	Product descriptions.....	215
F.	Catalyst recycling	225
G.	AMBPi synthesis.....	228
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	229

Abréviations

A

ADN : acide désoxyribonucléique
Asp : acide aspartique
AIBN : 2,2'-Azobisisobutyronitrile
AMBPI : aminométhylènebisphosphate
AMBPs : dérivés aminobisphosphates

B

Boc : *tert*-Butoxycarbonyle
BSA : *N,O*-(Bis(triméthylsilyl)acétamide
BINOL : 1,1'-bi-2naphtol
BOP : benzotriazol-1-yl-*oxy*-tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate

C

Ca : catalyseur
Cbz : carboxybenzyle
COSY : spectroscopie de corrélation

D

DEAD : diéthyl azodicarboxylate
DCM : dichlorométhane
Ddpf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
DMAPP : diméthylallyl pyrophosphate

E

E : électrophile
Équiv. : équivalent
EDA : complexe photoactif donneur-accepteur d'électrons
EDC : *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide hydrochloride

F

FPP : Farnésyl pyrophosphate
FPP : Farnésyl pyrophosphate synthase

G

GC : chromatographie gazeuse
GP : groupe partant
GPP : Géranyl pyrophosphate
GPPS : Géranyl pyrophosphate synthase

H

Het : hétéroaromatique
HMDS : hexaméthylidisilazane
HOMO : orbitale moléculaire la plus haute occupée

HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A
His : Histidine
HOBt : benzotriazole
HRMS: high resolution mass spectroscopy
HPLC: chromatographie liquide haute performance

I

IDP : imidiphosphates
iIDP : imino-imidodiphosphates
IDPi : imido-diphosphorimidates
IPP : isopentyl pyrophosphate
IR : infrarouge

L

LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO : orbitale moléculaire la plus basse vacante

M

MPP : Mévalonate pyrophosphate
Mo l : mole

N

Nu : nucléophile

P

PE : éther de pétrole
Pro : proline
Phe : phénylalanine
Ppm : partie par million

R

RMN : résonance magnétique nucléaire
Rd : ratio diastéroisomérique
Re : ratio énantiomérique
Rdt : rendement

T

Ta : température ambiante
TEA : triéthylamine
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TMSOTf : triflate de triméthylsilyle
TMSBr : bromotriméthylsilane
TMS : triméthylsilyle

X

Xantphos : 4,5 Bis(diphényl-phosphino)-9,9-diméthylcanthène

INTRODUCTION

« *Un développement durable est un développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures à répondre aux leurs* »

Citation de Mme Gro Harlem Brundtland, Premier Ministre norvégien.¹

Avec le besoin croissant des procédés plus respectueux de l'environnement dans l'industrie chimique, depuis l'appel au développement durable en 1987, le concept de la chimie verte revêt une importance majeure. Cette notion est présentée par certains auteurs comme le nouveau paradigme de la chimie², celui qui va permettre un changement des concepts traditionnels qui se concentrent uniquement sur l'efficacité des processus et le rendement chimique, vers un concept qui attribue une valeur économique à l'élimination des déchets à la source et à la prévention de l'utilisation des substances toxiques.³

La chimie verte se base sur le principe « **benign by design** »⁴ ou bénin par conception de produits et de procédés chimiques respectueux de l'environnement. Le terme a été introduit pour la première fois par des chercheurs à l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) au début des années 90 et a probablement été induit par l'introduction de la « **US Pollution Prevention** » loi en novembre 1990. La nouvelle discipline a acquis par la suite une reconnaissance formelle avec la publication des 12 principes de la chimie verte par Anastas et Warner en 1998 (Figure 1).³

¹ I.R. Shaikh, *J. Catal.*, **2014**, 1-35. <https://doi.org/10.1155/2014/402860>

² M. Nieddu, F.-D. Vivien, E. Garnier, C. Bliard, *Nat. Sci. Soc.*, **2014**, 22, 103-113. <https://doi.org/10.1051/nss/2014022>

³ R.A. Sheldon, *J. R. Soc., Interface*, **2016**, 13, 20160087. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0087>

⁴ P. T. Anastas, C. A. Farris, *Chem. Soc.*, **1994**, 577. <https://doi.org/10.1515/ci-2022-0304>

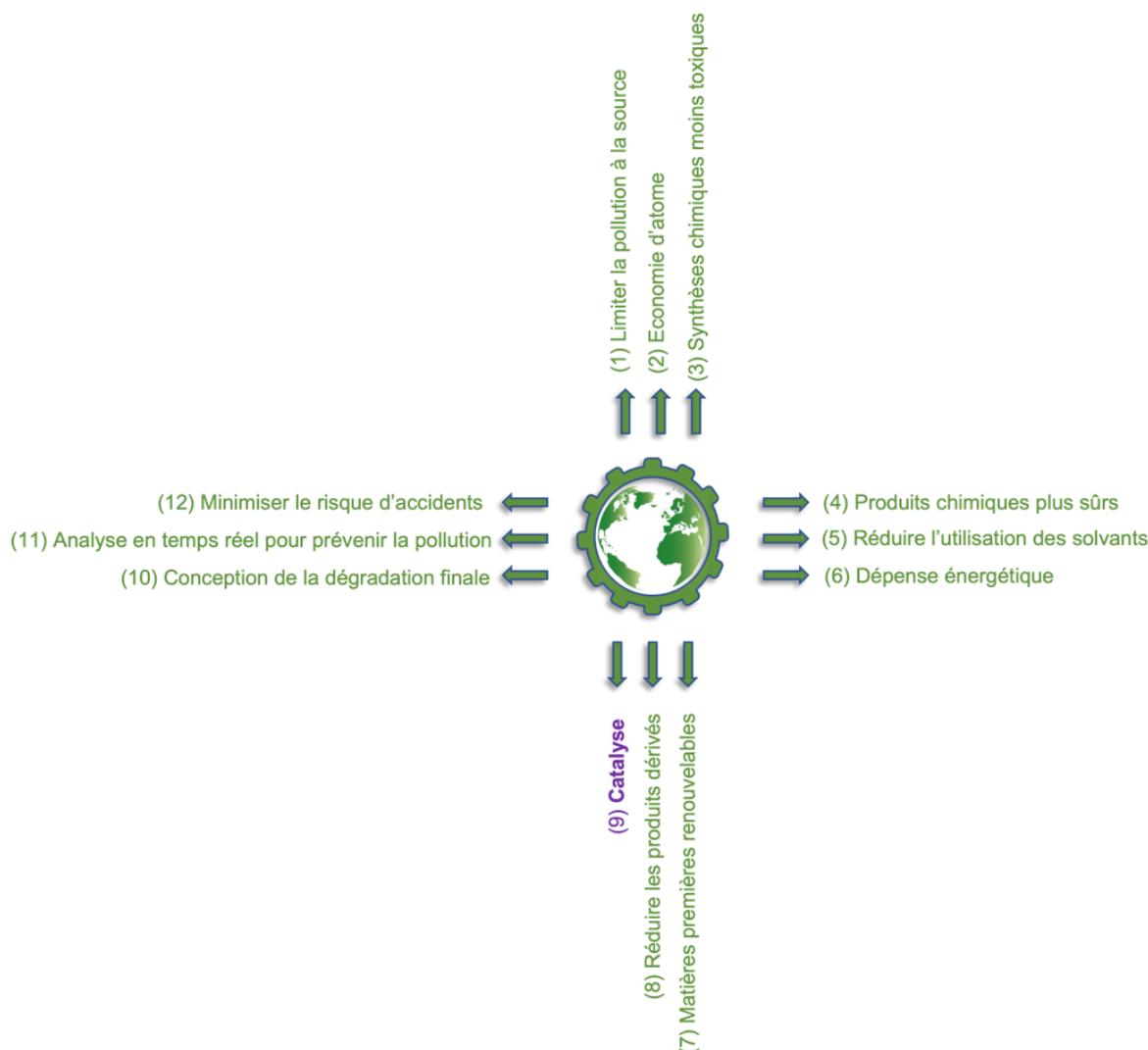


Figure 1 : Les 12 principes de la Chimie verte¹

La catalyse est définie comme étant le cœur de la chimie verte et figure même parmi ses 12 grands principes ! Cette science s'est révélée capable de réduire l'impact environnemental des procédés chimiques. Le terme a été introduit pour la première fois par Berzelius en 1836 qui a tenté d'expliquer un pouvoir « magique » de certaines substances chimiques capables d'influencer diverses transformations sans pour autant faire partie du produit final.

Un catalyseur peut augmenter la vitesse de la réaction en diminuant le seuil d'énergie nécessaire pour permettre à la réaction de se produire. Il permet donc d'économiser de l'énergie et de réduire le temps de la réaction. Généralement cette entité ne participe pas au bilan thermodynamique de la transformation et peut être dans certains cas, récupérée et réutilisée (Figure 2).

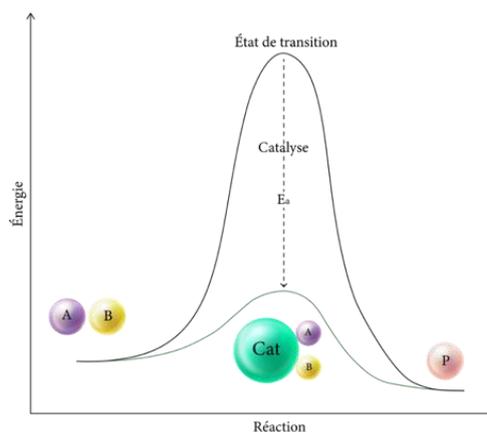


Figure 2 : Un diagramme illustrant l'effet d'un catalyseur sur une transformation chimique $A+B=P$

Une autre propriété particulièrement intéressante de la catalyse, est la stéréosélectivité. En effet, grâce à des procédés catalytiques performants, on peut accéder à des molécules énantiopures, utilisées principalement dans le domaine de la santé. En effet, la majorité des médicaments prescrits exercent leur activité biologique en interagissant avec un récepteur biochimique, qui compte tenu de sa structure tridimensionnelle, est chirale et donc le processus de reconnaissance est considéré hautement stéréosélectif.⁵

Jusqu'en 2000, la catalyse asymétrique était dominée par l'utilisation des métaux de transition et par les enzymes. Une troisième voie, l'organocatalyse, qui va faire l'objet de cette thèse, a ensuite émergée avec l'utilisation des petites molécules organiques chirales.⁶

Ce nouveau concept, présente des avantages par rapport aux enzymes et aux catalyseurs métalliques. En effet, bien que les enzymes aient un fonctionnement optimum dans des conditions physiologiques, elles sont très chères et sont adaptées aux milieux aqueux et à des conditions de pH et de température parfaitement définis. De plus, l'activité de ces enzymes est substrat dépendant ce qui limite leur utilisation.

⁵ E. Reyes, L. Prieto et A. Milelli, *Molecules*, **2022**, *28*, 271. <https://doi.org/10.3390/molecules28010271>

⁶ E.N. Jacobsen, D.W.C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2010**, *107*, 20618-20619. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016087107>

Les catalyseurs métalliques, souvent très efficaces, peuvent être très toxiques pour l'homme et pour l'environnement et doivent donc être soigneusement éliminés. Certains catalyseurs sont également connus pour être peu compatibles avec l'air et l'humidité. Par conséquent, leur utilisation peut nécessiter des conditions particulières qui peuvent être très coûteuses et exigeantes à réaliser en industrie.⁵

L'organocatalyse implique, quant à elle, l'utilisation des molécules organiques peu-toxiques, stables et généralement chirales, capables de présenter des modes d'action puissantes dans des conditions douces fournissant ainsi des synthèses stéréosélectives écoresponsables.

L'efficacité et la diversité synthétique de l'organocatalyse asymétrique ont apporté dès lors de grandes contributions au domaine de la chimie organique. Au fur et à mesure que les méthodes organocatalytiques évoluent, elle s'est étendue au-delà du milieu de recherche et est devenue largement utilisée pour la production des molécules bioactives énantiomériquement enrichies (Figure 3).^{7,8}

Il est intéressant de noter que le domaine de la chimie médicinale faisant appel à l'organocatalyse le plus étudié, est le développement des agents anticancéreux suivi par les agents antiviraux.⁸ D'autres domaines sont actuellement en cours d'exploration notamment les agents cardiovasculaires, les agents antiparasitaires et les agents antibactériens.⁸

⁷ X. Xie, L. Xiang, C. Peng, B. Han, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *19*, 2209-2235. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00781>

⁸ B. Han, X.-H. He, Y.-Q. Liu, G. He, C. Peng, J.-L. Li, *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, 1522-1586. <https://doi.org/10.1039/D0CS00196A>

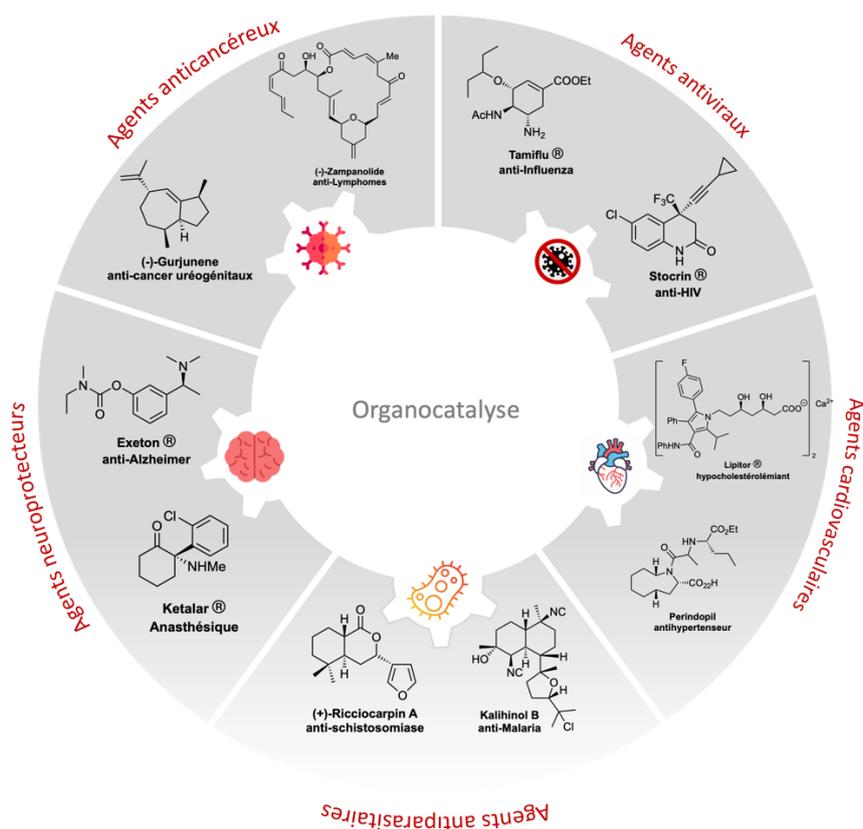


Figure 3 : Exemples d'agents thérapeutiques développés à l'aide de l'organocatalyse

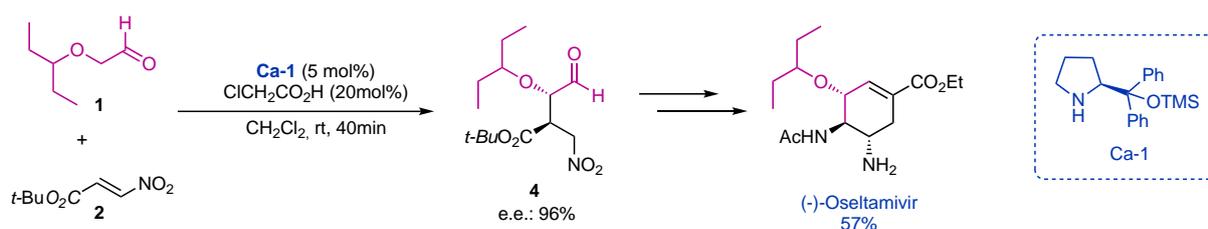
Plusieurs exemples illustrent le pouvoir de l'organocatalyse dans la synthèse des agents antiviraux c'est notamment le cas de l'Oseltamivir (Tamiflu[®]), un inhibiteur des enzymes neuraminidases, actif contre la grippe. Il est considéré comme l'un des médicaments antiviraux les plus efficaces actuellement disponible sur le marché. Plusieurs approches synthétiques ont été développées dont celles présentées indépendamment par l'équipe Hayashi⁹ et l'équipe Ma¹⁰ qui consistent à réaliser une réaction d'addition de Michael asymétrique entre un alcoxyaldéhyde **1** et un nitroalcène **2** ou **3** en présence d'un dérivé de proline¹¹ **Ca-1** ou **Ca-2** (Schéma 1).

⁹ T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. - Eur. J.*, **2013**, *19*, 17789- 17800. <https://doi.org/10.1002/chem.201302371>

¹⁰ S. Zhu, S. Yu, Y. Wang, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4656-4660. <https://doi.org/10.1002/anie.201001644>

¹¹ B.S. Donslund, T.K. Johansen, P.H. Poulsen, K.S. Halskov, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13860-13874. <https://doi.org/10.1002/anie.201503920>

a) Méthode de synthèse organocatalysée pour la synthèse d'Oseltamivir développée par Hayashi et son équipe



b) Méthode de synthèse organocatalysée pour la synthèse d'Oseltamivir développée par Ma et son équipe

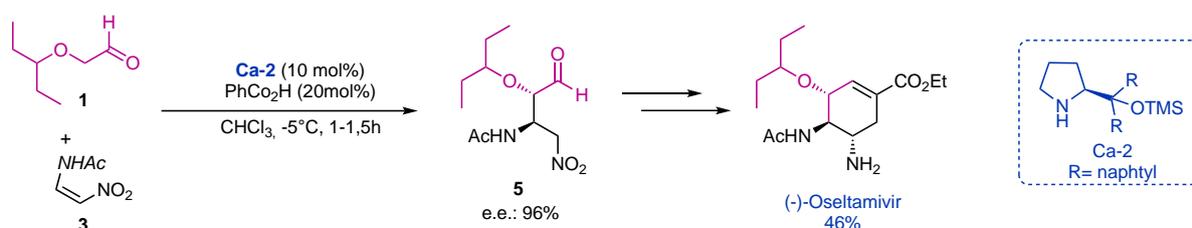


Schéma 1 : La synthèse asymétrique d'Oseltamivir en présence d'un organocatalyseur

L'accès à l'Oseltamivir montre le pouvoir remarquable de l'organocatalyse. Ainsi, en utilisant seulement un catalyseur organique simple on peut accéder facilement à une molécule complexe avec 3 centres asymétriques d'une manière très sélective.

Un autre exemple que l'on peut citer, la (-) nakadomarine A, un alcaloïde marin avec une structure chimique intrigante présentant 4 centres stéréogéniques. Il présente, néanmoins, des activités biologiques impressionnantes, à savoir : des activités anticancéreuses (antileucémique) et des activités antibactériennes. Dans ce cas, un catalyseur **Ca-3** de type thiourée induit une addition diastéréosélective de Michael de **6** et **7** (Schéma 2) avec un bon rendement.¹²

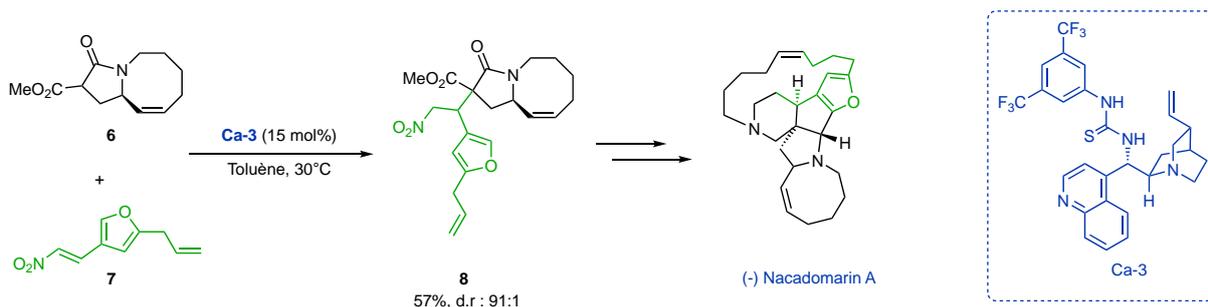


Schéma 2 : Synthèse asymétrique de la (-) Nakadomarine A en présence d'un organocatalyseur

¹² (1) A.F. Kyle, P. Jakubec, D.M. Cockfield, E. Cleator, J. Skidmore, D.J. Dixon, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10037. <https://doi.org/10.1039/C1CC13665H>; (2) J.S. Clark, C. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 4332-4335. <https://doi.org/10.1002/ange.201600990>

Dans le même principe, une autre molécule organique relativement simple mais capable d'activer différents substrats et contrôler simultanément la sélectivité de la réaction, a été présenté par Jørgensen et ses collègues¹³ permettant une synthèse économique et sélective de la Warfarine. Le principe actif, est l'un des anticoagulants les plus utilisés. Il s'agit d'une antivitamine K capable d'inhiber la formation des facteurs actifs de coagulation au niveau du foie. Il est intéressant de noter que la Warfarine est prescrit sous sa forme racémique bien que les deux énantiomères (*R*) et (*S*) ont des profils pharmacocinétiques différentes. En outre, pour la synthèse énantioenrichie de la warfarine, les auteurs ont développé une addition de Michael de la 4-hydroxycoumarine **10** à la benzylidèneacétone **9** catalysée par **Ca-4** (Schéma 3) qui a conduit au produit souhaité avec un rendement et un excès énantiomérique élevés. Cette méthode se déroule également à grand échelle et avec un éventuel recyclage du catalyseur.

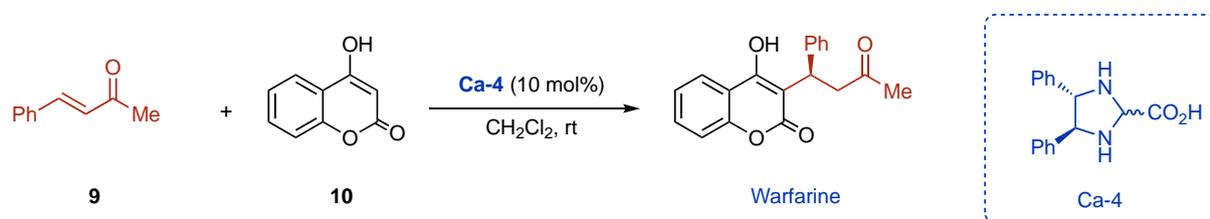


Schéma 3 : Synthèse organocatalysée de la Warfarine

L'organocatalyse a sans doute un impact majeur dans la recherche pharmaceutique. Ainsi, le 6 octobre 2021, l'académie Nationale Suédoise des Sciences annonçait le prix Nobel de chimie est décernée à Benjamin List et David Macmillan pour le développement de l'organocatalyse asymétrique. Au cœur de l'attribution du prix, le jury Nobel a expliqué que le concept « *aussi simple qu'ingénieux* » va permettre aux chercheurs de construire efficacement les produits pharmaceutiques et des molécules capables de capturer la lumière dans les cellules solaires. Cette annonce a eu un grand impact sur la communauté de la chimie : l'organocatalyse asymétrique était un domaine de recherche relativement jeune et la dernière reconnaissance n'avait été décernée que 10 ans plus tôt (Figure 4).⁴

¹³ N. Halland, T. Hassen, K.A. Jørgensen, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 4955-4957. <https://doi.org/10.1002/ange.200352136>

Chapitre 1

Organocatalyse : une révolution chimique

A. Émergence de l'organocatalyse

En 1996, Sorensen et Nicolaou ont défini dans leur livre « *Classics in total synthesis* » la catalyse asymétrique avec précision déclarant que « dans une réaction asymétrique catalysée, une petite quantité d'un catalyseur énantio pur, soit une enzyme ou un complexe métallique, est utilisé pour produire une large quantité de produit optiquement actif issu d'un précurseur chiral ou achiral... ». ¹⁴ Ce point de vue a été considérablement modifié, il est clair maintenant que l'organocatalyse asymétrique s'est imposée comme le troisième pilier fondamental de la catalyse asymétrique (outre la biocatalyse et la catalyse à base de métaux). Ce concept a trouvé sa place dans la boîte à outils des scientifiques travaillant sur des projets à la fois à l'échelle académique et industrielle. ¹⁵

L'organocatalyse est l'utilisation de molécules organiques chirales comme catalyseurs permettant d'accélérer une réaction chimique selon un processus stéréosélectif. Bien que certains organocatalyseurs puissent sembler simples, ils permettent la synthèse d'architectures complexes grâce à leur flexibilité structurelle.

Alors que le terme n'a été défini que bien plus tard, les racines historiques de l'organocatalyse (Schéma 5) remontent à 1912 où Bredig et Fiske ont rapporté l'addition énantiosélective du cyanure d'hydrogène sur le benzaldéhyde en présence de la quinine **Ca-5** pour obtenir la cyanhydrine **11**. ¹⁶ Par la suite, en 1928, Wolfgang Langenbeck a décrit le mécanisme catalytique de la synthèse de l'oxamide **12** à partir du cyanogène et de l'eau catalysée par le formaldéhyde **Ca-6**. ¹⁷

Une autre étude très importante dans le développement de l'organocatalyse, est l'aldolisation intramoléculaire en présence de la *L*-proline **Ca-7**, rapportée indépendamment par Eder, Sauer, Wiechert en 1971 ¹⁸ et par Hajos et Parrish en 1974. ¹⁹ Cette réaction est considérée comme « un modèle simplifié du système biologique dans lequel la proline joue le rôle d'une enzyme ».

¹⁴ (1) L. Benjamin, *Chem.Rev.* **2007**, *107*, 5413-5415. <https://doi.org/10.1021/cr078412e> (2) K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, *Classic in total synthesis*, **1996**.

¹⁵ E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2021**, *88*, 132143. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200950>

¹⁶ G. Bredig, P.S. Fiske, *Z. Biochem.* **1912**, *687*, 7-23. <https://doi.org/10.3929/ethz-a-000150928>

¹⁷ W. Langenbeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1928**, *41*, 740-745. <https://doi.org/10.1002/ange.19280412704>

¹⁸ U. Eder, G.Sauer, R.Wiechert. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1971**, *10*, 496-497. <https://doi.org/10.1002/anie.197104961>

¹⁹ Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615-1621. <https://doi.org/10.1021/jo00925a003>

Vingt ans plus tard, en 1990, le groupe Barbas et Lerner ont généré un anticorps catalytique **Ab 38C2** imitant une aldolase, qui par le biais d'une amine primaire permet de catalyser une réaction d'aldolisation énantiosélectives d'une heptanedione substituée **15**.²⁰

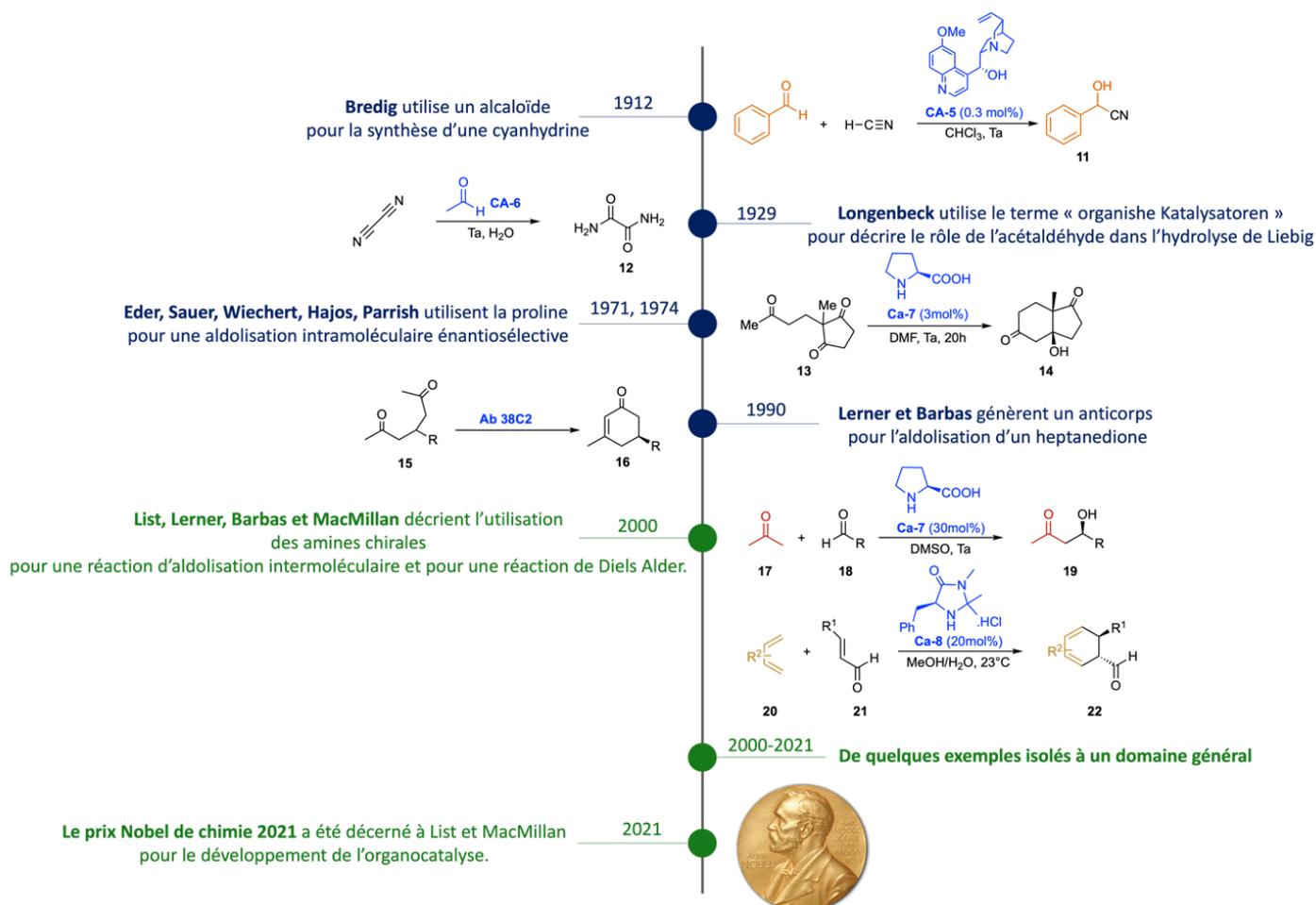


Schéma 5 : Développement historique de l'organocatalyse asymétrique

A partir des années 2000, l'organocatalyse a connu une croissance remarquable avec les travaux de List, Lerner et Barbas basés sur l'utilisation de la proline **Ca-7** comme catalyseur dans des réactions d'aldolisation intermoléculaire.²¹

Simultanément, MacMillan décrira la réaction de Diels-Alder énantiosélective en présence de l'imidazolidinone **Ca-8**.²² Grâce à ces travaux, les scientifiques ont réalisé finalement le vrai potentiel de ces petite molécules organiques et ce nouveau concept a attiré l'attention de

²⁰ B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 59-62. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ol9905405>

²¹ B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395-2396. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ja994280y>

²² K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243-4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>

nombreux scientifiques au cours des deux dernières décennies. L'organocatalyse est de nos jours une discipline bien établie et fondamentale en chimie.²³

B. Les modes d'activation en organocatalyse

Plusieurs raisons expliquent le succès des organocatalyseurs, notamment leur disponibilité, leur faible coût, leur stabilité ainsi que leur mise en œuvre facile permettant des procédures chimiques simples par rapport à la catalyse enzymatique et organométallique. Cependant, la caractéristique la plus importante de ce type de catalyse est sans doute les différents modes d'activation variés, conduisant à un large éventail de transformations chimiques possibles.⁵ Ces modes d'actions sont classés selon les types d'interactions réalisables entre les substrats et le catalyseur : une activation covalente et une activation non covalente (Schéma 6).

Les modes d'activation covalents sont basés sur la formation d'un intermédiaire réactif grâce à la création d'une liaison covalente réversible entre le catalyseur et un substrat. Ces derniers, reposent principalement sur l'aminocatalyse^{21,22} ainsi que d'autres modes d'activation importants incluant l'utilisation des carbènes hétérocycliques azotés (NHC)²⁴, les phosphines²⁵, les composés carbonylés²⁶ et les dérivés d'iode²⁷ et permettant la formation sélective des liaisons C-C. Bien que tous les catalyseurs présentent des propriétés intéressantes, nous nous concentrons dans ce chapitre sur l'aminocatalyse. Il est important de souligner que l'aminocatalyse elle-même utilise en effet trois modes d'activations covalents différents à savoir l'activation *via* une énamine (catalyse énamine), un ion iminium (catalyse iminium) et *via* un cation radicalaire (catalyse SOMO) qui ne sera pas traité ici.

Concernant la catalyse non covalente, l'activation du substrat se produit *via* des interactions faibles telles que les liaisons hydrogène (catalyse par liaison hydrogène ou catalyse par un acide

²³ B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5413-5415. <https://doi.org/10.1021/cr078412e>

²⁴ (1) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5606-5655 <https://doi.org/10.1021/cr068372z>; (2) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3511 <https://doi.org/10.1039/C2CS15333E>; (3) M. Padmanaban, A.T. Biju, F. Glorius, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 98-101 <https://doi.org/10.1021/ol102626p>;

²⁵ H. Guo, Y.C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 10049-1029 <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00081>.

²⁶ J. Chen, X. Gong, J. Li, Y. Li, J. Ma, C. Hou, G. Zhao, W. Yuan, B. Zhao, *Science.*, **2018**, *360*, 1438- 1442. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat4210>

²⁷ A. Parra, *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 12033- 12088. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/acs.chemrev.9b00338>

de Brønsted²⁸) c'est notamment le cas des urées²⁹, des thiourées³⁰ et des acides phosphoriques²⁸, ou les interactions ioniques³¹ (transfert de phase³²). La catalyse par liaison hydrogène et l'acide de Brønsted vont être plus détaillés dans la suite de ce chapitre.

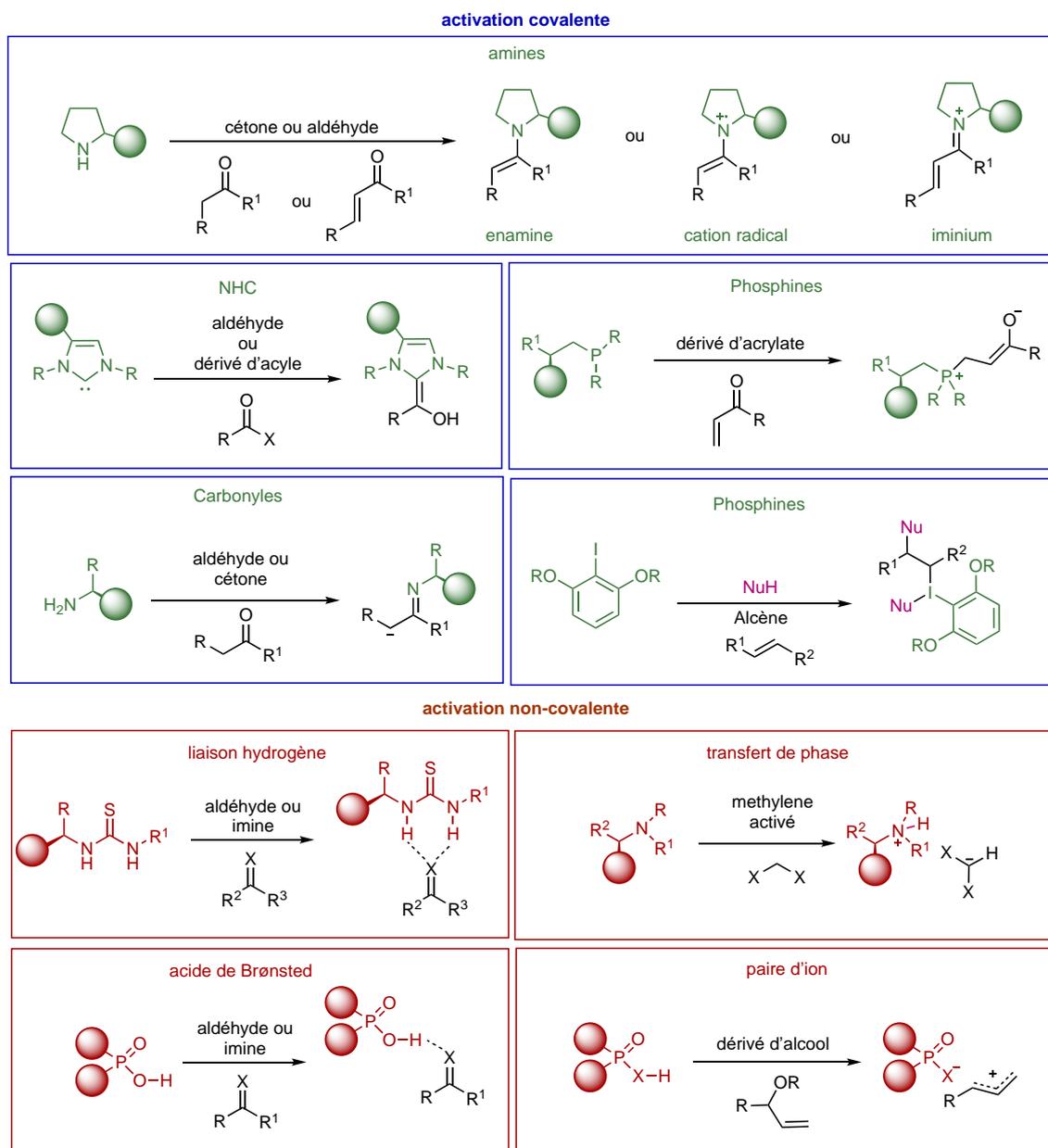


Schéma 6 : Les principales modes d'activation organocatalytiques covalentes et non covalentes

²⁸ T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744- 5758. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/cr068374j>

²⁹ N. Volz, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12148-12155. <https://doi.org/10.1002/anie.201104037>

³⁰ S.J. Connon, *Chem. - Eur. J.*, **2006**, *12*, 5418-5427. <https://doi.org/10.1002/chem.200501076>

³¹ J. Tan, N. Yasuda, *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, *19*, 1731- 1746.

<https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/acs.oprd.5b00304>

³² H.-J. Lee, K. Maruoka, *Chem. Rec.*, **2023**, *23*, e202200286. <https://doi.org/10.1002/tcr.202200286>

B. 1. Activation de type énamine

Le terme catalyse énamine fait référence à une formation réversible d'une énamine intermédiaire très réactive, générée par la réaction d'une amine avec un composé carbonyle (une cétone ou un aldéhyde). L'utilité des énamines est bien connue depuis 1954 lorsque le professeur G. Stork et ses collègues ont décrit l'alkylation et l'acylation des différentes énamines facilement générées à partir des cétones en présence d'amines secondaires.³³ Dans ces réactions, l'énamine agit comme substitut d'énol fournissant ainsi une méthode indirecte de fonctionnalisation des cétones. Cette méthodologie a été par la suite généralisée sur plusieurs dérivés carbonyles pour divers transformations chimiques.

D'une manière générale, l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) de l'énamine³⁴ formée possède une énergie supérieure à celle du dérivé carbonyle ce qui permet d'améliorer le caractère nucléophile du substrat, d'où la possibilité de les faire réagir en α avec un grand nombre d'électrophiles. Une étape d'hydrolyse est nécessaire après pour libérer le catalyseur (Schéma 7).

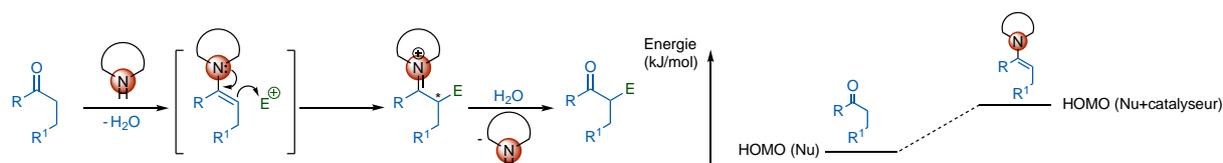


Schéma 7 : Mode d'activation énamine

Le mode d'action de l'énamine a été étudié au début des années 2000 avec la réaction d'aldolisation sélective catalysée par la proline **Ca-7** rapportée par List et Barbas, marquant ainsi le point initial de l'activation énamine dans l'organocatalyse asymétrique. En effet, selon les preuves expérimentales³⁵, une proline asymétrique est impliquée au niveau de la formation de la liaison C-C entre une cétone et une variété d'aldéhydes, par analogie avec le mécanisme de l'aldolase 38C2 (Schéma 8).

³³ G. Stork, R. Szumuszko, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029-2030. <https://doi.org/10.1021/ja01636a103>

³⁴ Y. Li, L. Zhang, S. Luo, *ACS Omega*, **2022**, *7*, 6354-6374. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06945>

³⁵ K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5260-5267. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ja010037z>

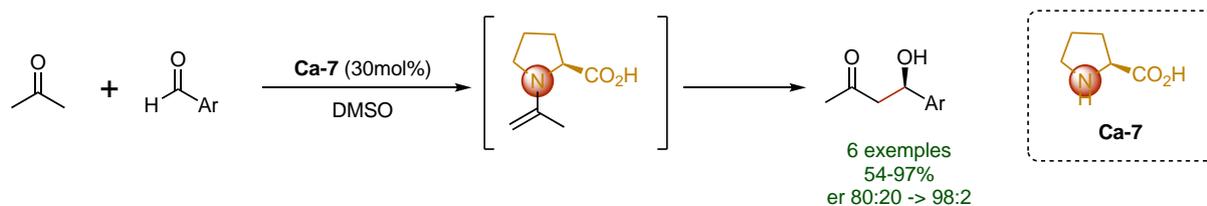


Schéma 8 : Première aldolisation intramoléculaire par activation énamine

Le cycle catalytique *via* l'énamine commence, généralement par la condensation réversible entre la proline et l'acétone pour former en premier lieu un ion iminium **23** ayant un proton plus acide en position α . Cela va entraîner la formation de l'énamine correspondante **24**. Étant très nucléophile, elle est capable d'attaquer l'aldéhyde. L'iminium **25** qui en résulte génère ainsi l'aldol souhaité **26** après hydrolyse, en même temps l'acide aminé est libéré et entre dans un nouveau cycle catalytique (Schéma 9).

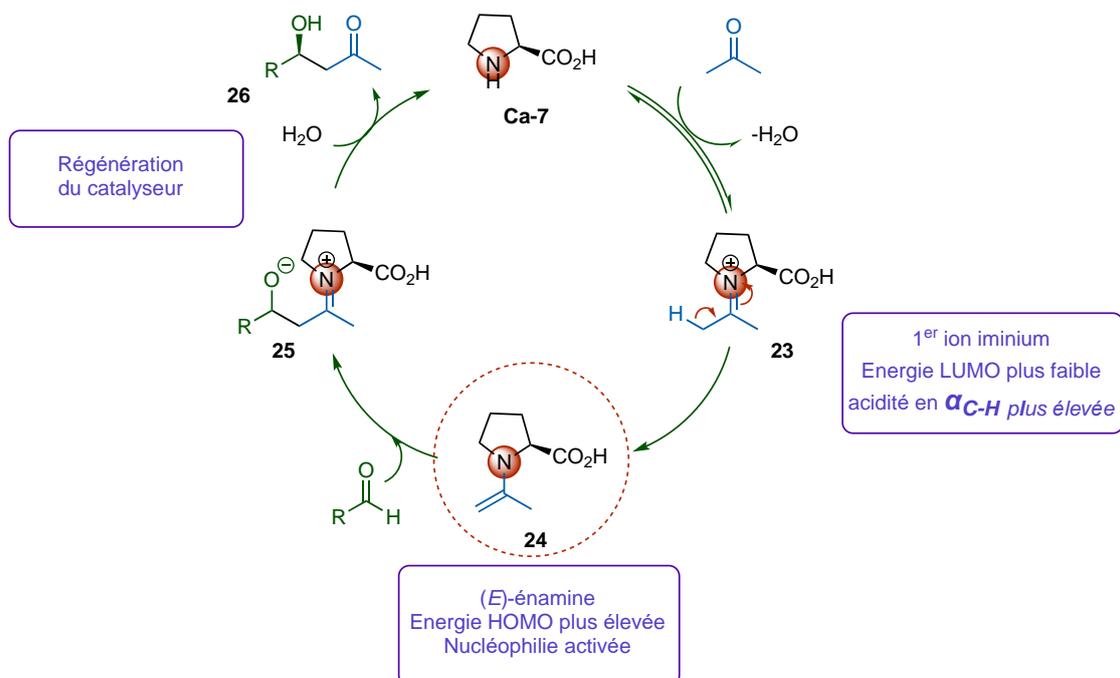


Schéma 9 : Le cycle catalytique d'activation de la réaction d'aldolisation via une énamine

Il a été observé également qu'une interaction supplémentaire *via* la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire³⁵ entre l'acide carboxylique et l'aldéhyde est nécessaire pour la sélectivité du processus. Cette caractéristique sera davantage décrite en dernière section de ce chapitre.

La formation de l'énamine est limitée aux dérivés carbonylés (aldéhyde ou cétone). Néanmoins, la simplicité opérationnelle ainsi que la sélectivité observée avec l'utilisation des amines chirales ont conduit à l'extension de cette méthodologie à plusieurs réactions chimiques, à savoir la réaction de Mannich³⁶, la réaction d'addition de Michael³⁷, la réaction d'aldolisation inter-et intramoléculaire³⁵, les α -aminations³⁸, les α -halogénations³⁹, etc., avec une grande variété d'électrophiles (Schéma 10).

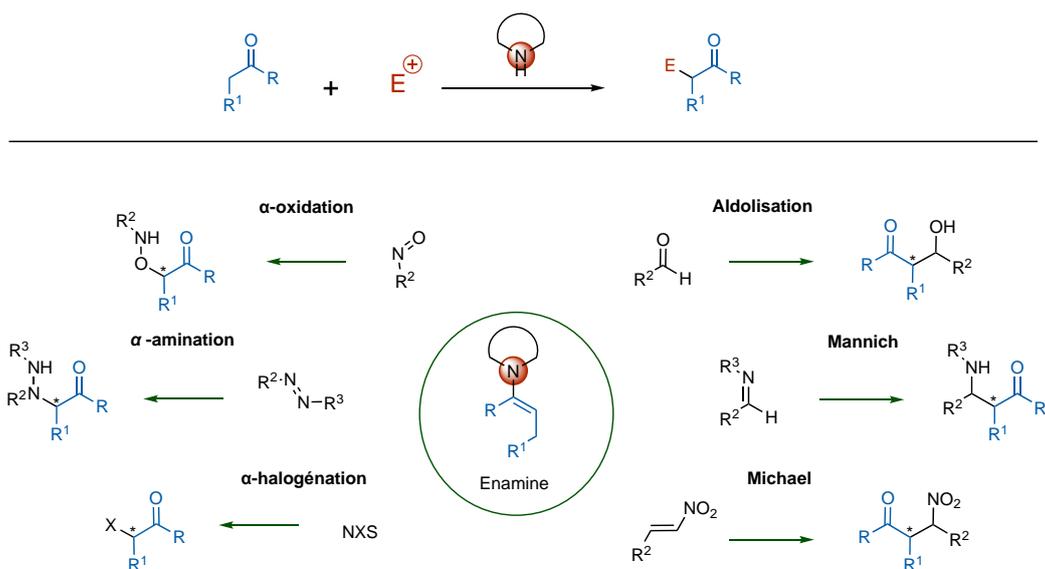


Schéma 10 : Application de l'activation énamine dans l'organocatalyse

B. 2. Activation de type Iminum

Peu de temps après la découverte de List, Lerner et Barbas en ce qui concerne le concept de la catalyse *via* une énamine, MacMillan et ses collègues ont observé un nouveau mode d'activation en présence d'une imidazolidinone comme catalyseur **Ca-8** pour la réaction de Diels-Alder entre un aldéhyde insaturé et un diène (Schéma 11). En effet, dans la réaction, un ion iminum insaturé est un diénophile généré catalytiquement susceptible de subir par la suite l'attaque nucléophile d'un diène.⁴⁰

³⁶ B. List, P. Pojarliev, W.T. Biller, H.J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 827-833. <https://doi.org/10.1021/ja0174231>

³⁷ B. List, P. Pojarliev, H.J. Martin, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2423-2425. <https://doi.org/10.1021/ol015799d>

³⁸ N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6254-6255. <https://doi.org/10.1021/ja026412k>

³⁹ N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4790-4791. <https://doi.org/10.1021/ja049231m>

⁴⁰ G. Lelais et D.W.C. MacMillan, **2006**, *39*, 3. <https://macmillan.princeton.edu/wp-content/uploads/aldrichimica.pdf>

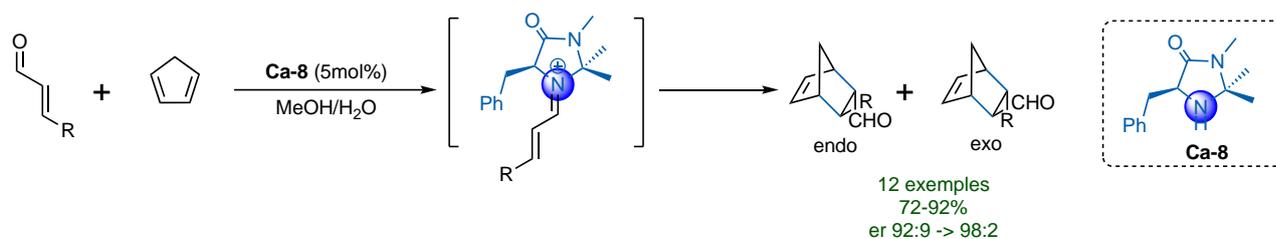


Schéma 11 : Introduction du concept de la catalyse iminium par MacMillan

Cette découverte a introduit ainsi le concept d'ion iminium comme mode d'activation général dans la synthèse asymétrique. A l'inverse des énamines, cette méthode est basée sur la condensation réversible de l'amine avec un composé carbonyle α,β -insaturés (activation covalente). L'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (LUMO) de l'ion iminium généré est donc plus basse que celle du dérivé carbonyle, lui permettant de participer à la réaction comme un intermédiaire électrophile qui peut subir une addition d'un nucléophile, ou d'un diène dans le cas d'une cycloaddition.

Une hydrolyse permet vers la fin de libérer le catalyseur (Schéma 12).

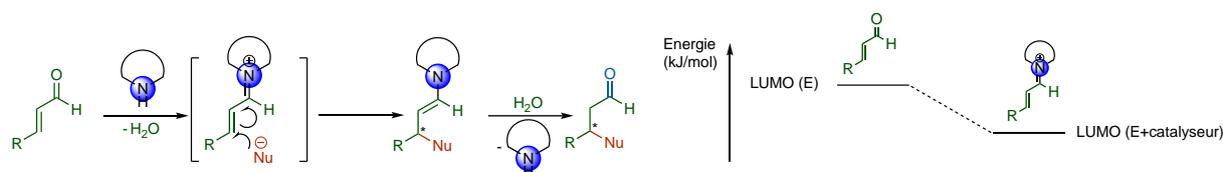


Schéma 12 : Mode d'activation iminium

La première étape du cycle catalytique est identique à celui en catalyse énamine. D'une manière générale, elle commence par la condensation d'un composé carbonyle α,β -insaturés (aldéhyde ou cétone) avec l'amine secondaire formant ainsi l'ion iminium **27**. Cette espèce hautement électrophile est alors attaquée par un nucléophile formant l'énamine **28**. La protonation de cette dernière et l'hydrolyse du deuxième ion iminium **29** qui en résulte libère le produit souhaité **30** et régénère le catalyseur qui peut entamer un autre cycle catalytique (Schéma 13).

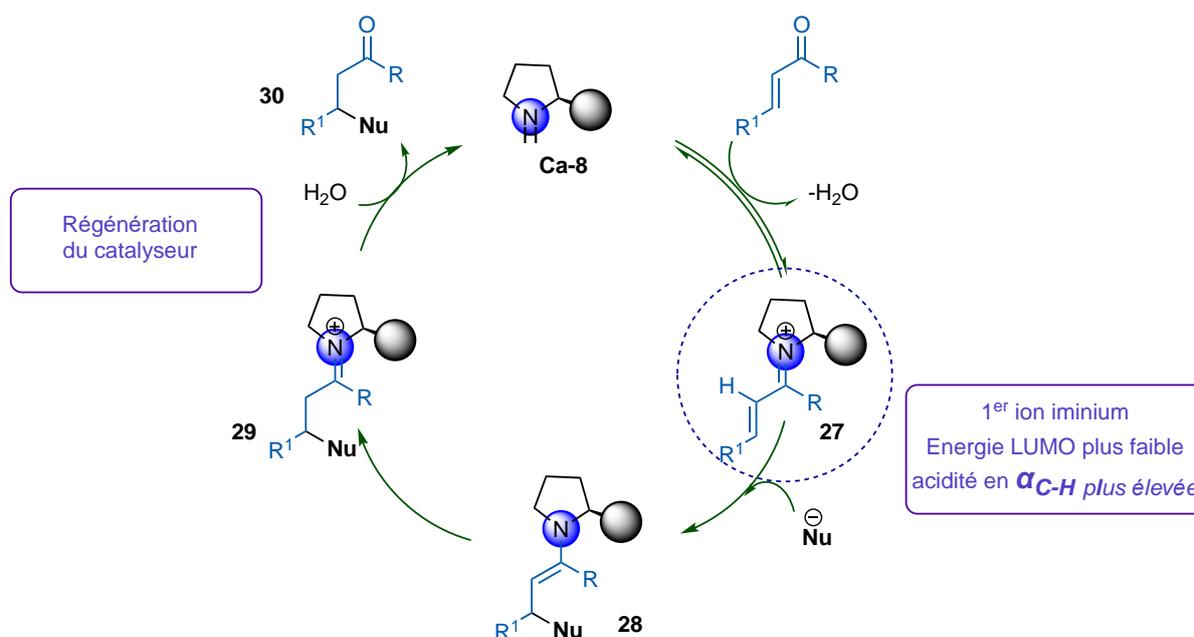


Schéma 13 : Le cycle catalytique d'activation via un ion iminium

Les bonnes sélectivités observées pour le processus d'activation *via* un ion iminium peuvent être obtenues en se basant, d'un côté, sur l'encombrement stérique si un substituant volumineux est introduit sur le catalyseur pour protéger l'une des faces d'attaque du nucléophile, ou d'un autre côté par un groupe « stéréodirecteur », capable de contrôler l'attaque du nucléophile par une interaction secondaire (Figure 5). Cette dernière partie sera plus détaillée plus tard dans le chapitre 1.

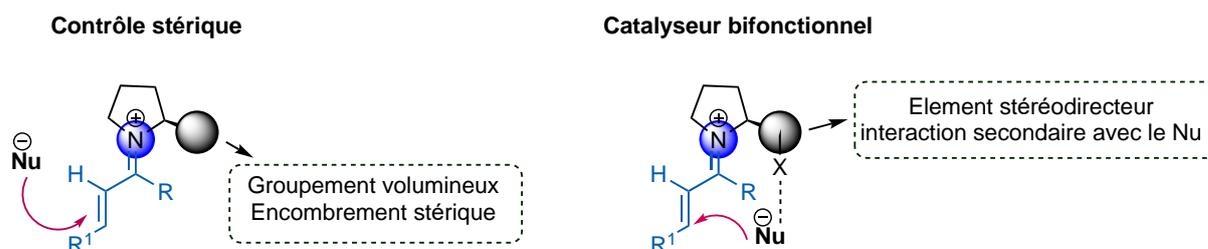


Figure 5 : Contrôle de sélectivité pour l'activation de type ion iminium

En plus des réactions de Diels-Alder et d'autres réactions de cycloaddition⁴¹, le processus activé par un ion iminium a lancé un nouveau domaine de recherche dans lequel une petite molécule organique peut réagir avec un large éventail de nucléophiles (schéma 14), en plus des aldéhydes et les cétones insaturés, et contrôler en même temps la sélectivité de la réaction. En effet,

⁴¹ A. Erkkilä, I. Majander, P.M. Pihko, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5416- 5470. <https://doi.org/10.1021/cr068388p>

d'autres réactions de type addition de Michael, réduction, etc., ont été activées et contrôlées avec succès.⁴¹

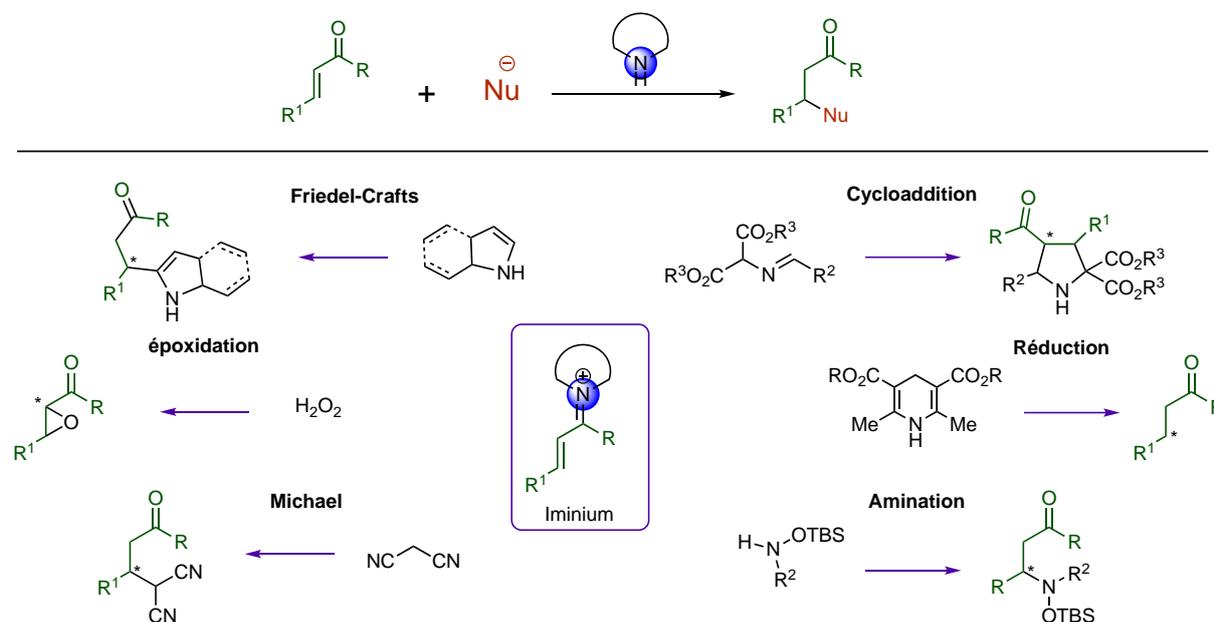


Schéma 14 : Application de l'activation iminium en organocatalyse

List a décrit la catalyse des ions énamine et iminium, comme le **Ying** et le **Yang** de l'aminocatalyse⁴². En effet, il est évident que les catalyses de type énamine et iminium sont deux modes d'activation différentes :

En catalyse iminium, d'une part, les composés carbonyles sont activés en diminuant l'énergie LUMO du système, ce qui le rend plus électrophile, acide et sujet à des attaques nucléophiles. D'autre part, les composés carbonyles sont convertis en espèce plus nucléophiles *via* la formation d'une énamine qui augmente globalement l'énergie HOMO du système lui permettant de réagir avec un large éventail d'électrophiles mentionnés précédemment. Cependant, les deux intermédiaires bien qu'opposés sont interconnectés, interdépendants et complémentaires comme le **Ying** et le **Yang**. En effet, la catalyse énamine se déroule *via* la formation d'un ion iminium qui entraîne toujours la formation d'une énamine. La catalyse iminium entraîne généralement la formation d'un intermédiaire énamine (Figure 6).

⁴² B. List, *Chem. Commun.*, **2006**, 8, 819. <https://doi.org/10.1039/B514296M>

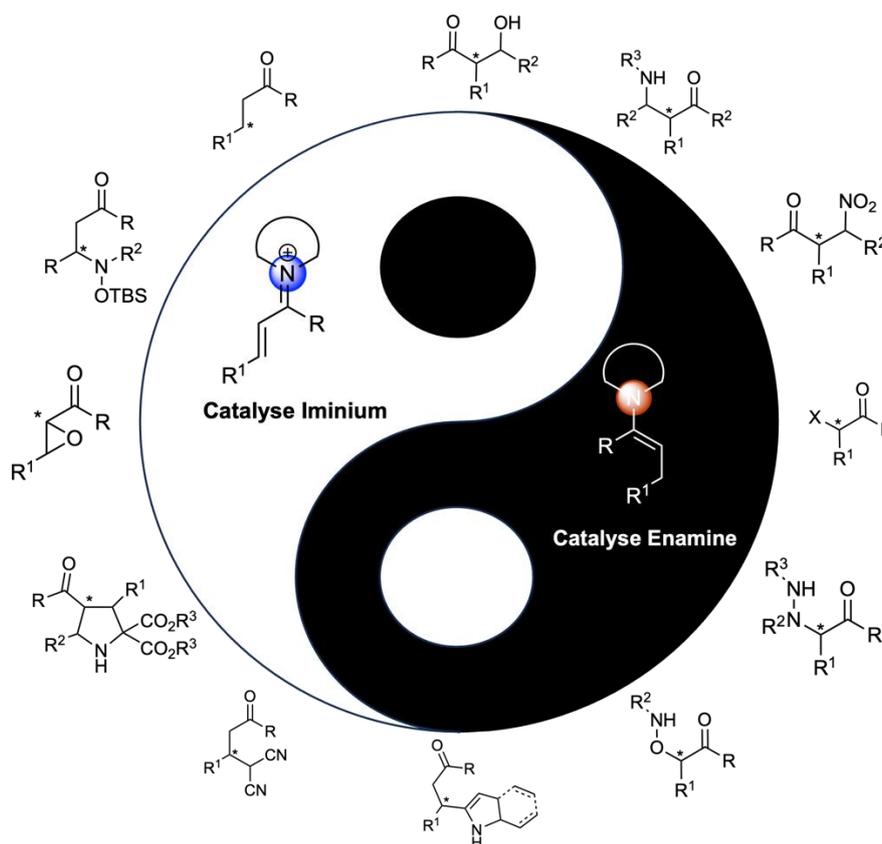


Figure 6 : Le Ying et la Yang de l'aminocatalyse (Énamine/Iminium)

B. 3. Activation par un acide de Brønsted

Les interactions non covalentes jouent un rôle très important dans le processus biologique et dans les propriétés de plusieurs molécules organiques comme par exemple la double hélice d'ADN. Inspiré de ce type d'activation, l'utilité de ce type d'activation a été largement étudié conduisant à la découverte d'une bibliothèque d'organocatalyseurs chiraux de type acides de Brønsted pour plusieurs transformations asymétriques.

Les catalyseurs acides de Brønsted sont classés en deux catégories en fonction de la valeur de pK_a correspondante⁴³:

- Les acides faibles qui forment un réseau de liaisons hydrogène pour activer le substrat tel que les thiourées.
- Les acides forts qui activent les substrats *via* une réaction de protonation comme les dérivés BINOL et les acides phosphoriques (Figure 7).

⁴³ P. Christ, A.G. Lindsay, S.S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A.C. O'Donoghue, *Chem. - Eur. J.*, **2011**, *17*, 8524- 8528. <https://doi.org/10.1002/chem.201101157>

Dans les deux cas, les catalyseurs activent un centre électrophile rendant ainsi l'addition d'un nucléophile plus facile.

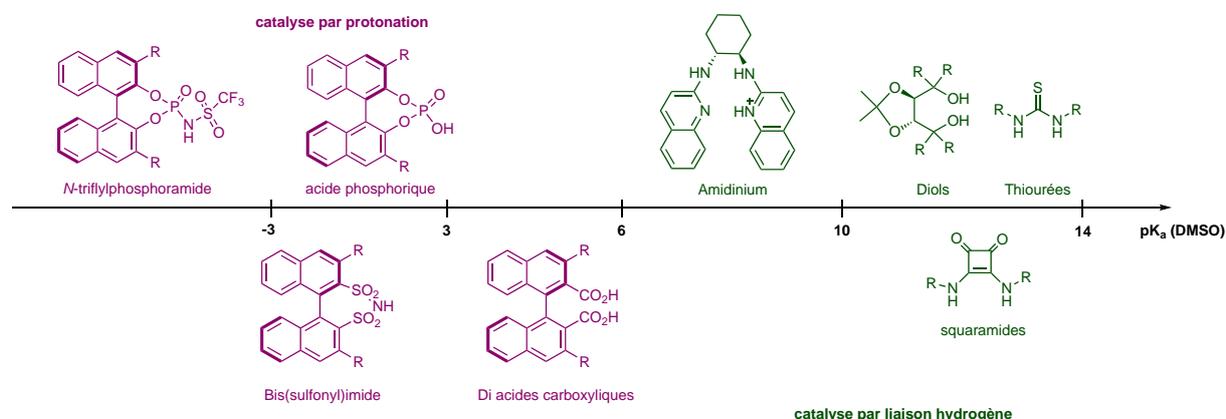


Figure 7 : Classement de quelques acides de Brønsted selon les valeurs pK_a

B. 3. a. Les thiourées en organocatalyse

Les thiourées sont intéressantes dans le domaine de l'organocatalyse pour leur capacité catalytique (activation double *via* deux liaisons hydrogène), leur synthèse peu coûteuse et leur stabilité. De plus, dans la majorité des cas une faible quantité de ses catalyseurs est suffisante pour réaliser d'une manière sélective plusieurs transformations chimiques. Ainsi, avec cette double interaction, le substrat activé (E + catalyseur) voit son énergie LUMO diminuer par rapport au substrat seul (E), facilitant par ailleurs plusieurs attaques nucléophiles possibles (Schéma 15).

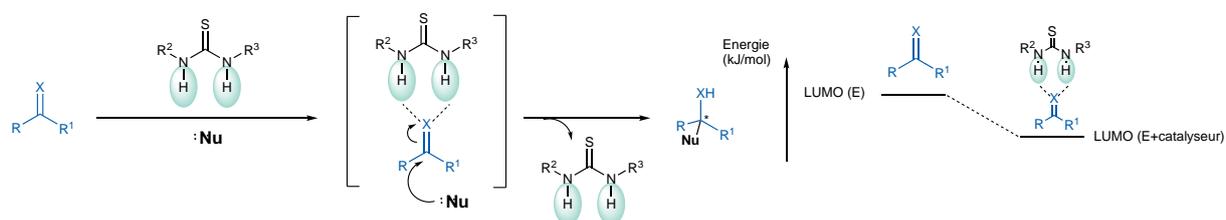


Schéma 15 : Mode d'activation par double liaison hydrogène (exemple des thiourées)

L'activation par liaison hydrogène et de son importance pour la conception des molécules chirales, a connu un essor important à partir de 1998, lorsque Jacobsen a rapporté la réaction de Strecker hautement énantiosélective pour la synthèse de la (*R*) tert-Leucine en présence d'un catalyseur thiourée (Schéma 16)^{44,45}. Cette synthèse fournit l'acide aminé avec un rendement et un excès énantiomérique élevés, toutefois, elle nécessite des très basses températures et utilise du HCN comme source de cyanure. Ces facteurs ont limité l'application de cette méthode vers l'échelle industrielle.

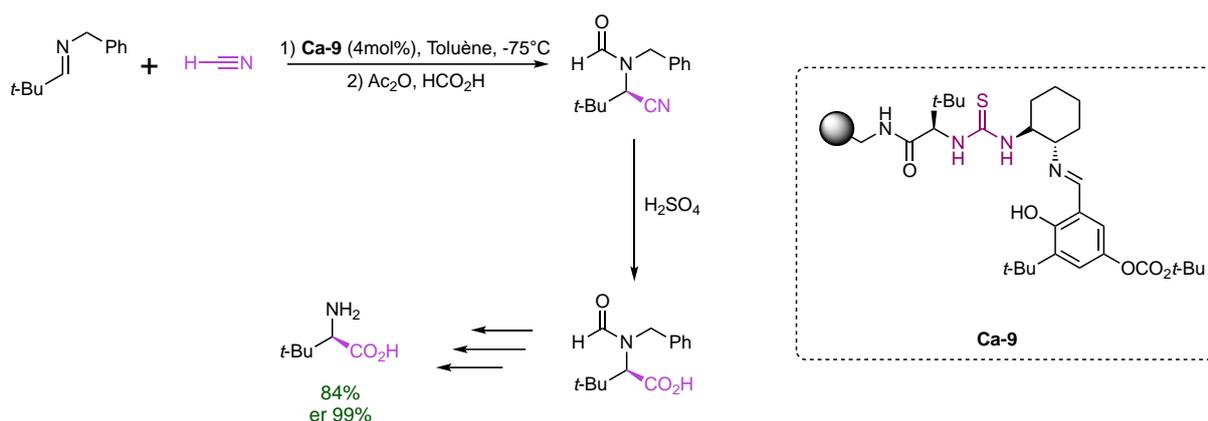


Schéma 16 : Synthèse de tert-Leucine en présence du catalyseur thiourée de première génération

En 2009, le groupe Jacobsen a découvert l'utilisation efficace d'un dérivé thiourée avec le motif 3,5-*bis*(trifluorométhyle)phényle préparé facilement en 3 étapes⁴⁵ pour l'hydrocyanation des imines dans l'eau en utilisant des sels de cyanure de potassium (KCN) et de cyanure de sodium (NaCN) comme alternatives sans avoir recours à des conditions de température particulières (Schéma 17). Cette méthode est largement utilisée dans l'industrie pour la synthèse des produits pharmaceutiques.^{46,47}

⁴⁴ M.S. Sigman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901-4902. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ja980139y>

⁴⁵ S.J. Zuend, M.P. Coughlin, M.P. Lalonde, E.N. Jacobsen, *Nature*, **2009**, *461*, 968-970. [10.1038/nature08484](https://doi.org/10.1038/nature08484)

⁴⁶ Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **2021**, *69*, 819-831. <https://doi.org/10.1248/cpb.c21-00390>

⁴⁷ H. Xie, Y. Zhang, S. Zhang, X. Chen, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11773-11776.

<https://doi.org/10.1002/anie.201105970>

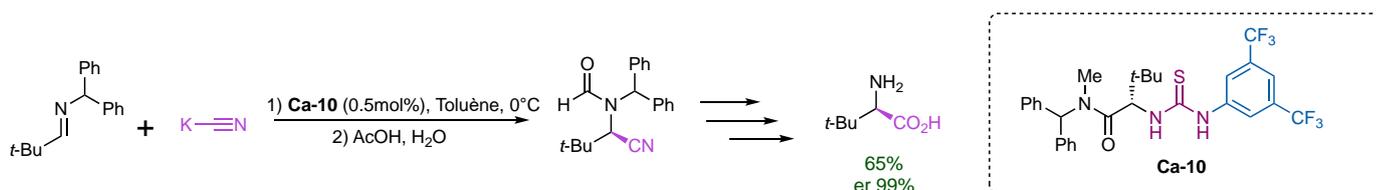


Schéma 17 : Synthèse Strecker méditée par le cyanure de potassium en présence de la deuxième génération du catalyseur thiourée

Une grande variété d'organocatalyseurs thiourées a été décrite par la suite dans la littérature et ont permis de réaliser diverses transformations organiques asymétriques à partir des composés carbonyles et les nitroalcènes à savoir les réactions d'addition de Michael, la réaction de Mannich et la réaction d'aldolisation, etc., (Schéma 18).⁴⁸

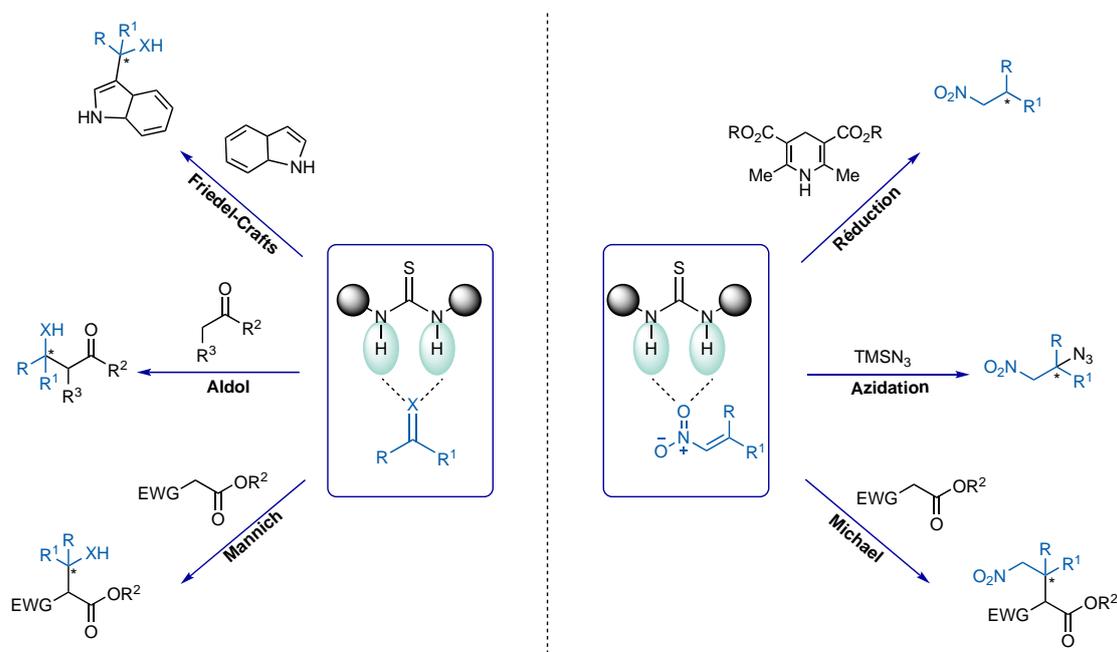


Schéma 18 : Application de la catalyse non covalente en présence des thiourées pour le cas des carbonyles et des nitroalcènes

⁴⁸ T. Parvin, R. Yadav, L.H. Choudhury, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 5513-5532 <https://doi.org/10.1039/D0OB00595A>; T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 999-1010 <https://doi.org/10.1002/adsc.200606074>; S.J. Cannon, *Chem. - Eur. J.*, **2006**, *12*, 5418-5427 <https://doi.org/10.1002/chem.200501076>.

B. 3. b. Acides phosphoriques comme outils polyvalents pour l'organocatalyse

En plus de l'activation chirale par liaison hydrogène mentionnée ci-dessus, la catalyse sélective *via* une protonation a attiré une attention considérable en tant qu'outil puissant en catalyse asymétrique. L'acide phosphorique, en particulier, avec sa structure de type BINOL (1,1'-bi-2-naphtol) rigide et chirale, s'est révélé extrêmement efficace pour l'activation de diverses réactions énantiosélectives.⁴⁹ Cette structure a initialement été présentée, indépendamment, par les groupes de recherche de Terada et Akiyama, en 2004, pour les réactions de Mannich énantiosélectives. L'acide phosphorique a permis, d'activer d'une manière sélective une imine **31** dans le cas de la réaction développée par Akiyama⁵⁰ (Schéma 19, a) et **33** selon l'équipe Terada⁵¹ (Schéma 19, b) permettant l'addition d'un éther d'énol silylé **32** ou d'une acétylacétone **34**.

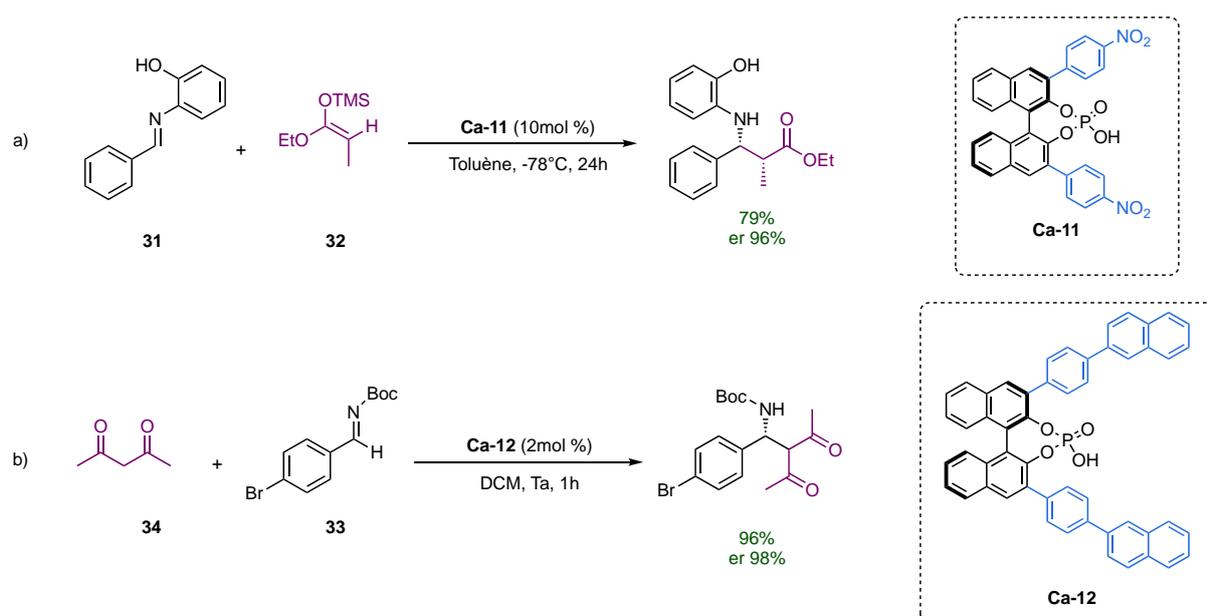


Schéma 19 : Réactions de Mannich catalysées par un acide phosphorique développée par a) Akiyama b) Terada

Concernant le mode d'activation, il a été rapidement établi que les hautes sélectivités observées dans le cas des acides phosphoriques, reposent non seulement sur l'activation de l'électrophile par protonation diminuant ainsi son énergie basse vacante LUMO, mais aussi sur la présence

⁴⁹ D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 9047-9153. <https://doi.org/10.1021/cr5001496>

⁵⁰ M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6756-6764. <https://doi.org/inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ja0684803>

⁵¹ D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356-5357. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ja0491533>

d'un groupe base de Lewis (P=O) pouvant dans certains cas activer des protons acides. Cette combinaison d'activation place les deux substrats dans une poche chirale contrôlée également par la présence des substituants volumineux en position 3 et 3' du squelette BINOL (Schéma 20).

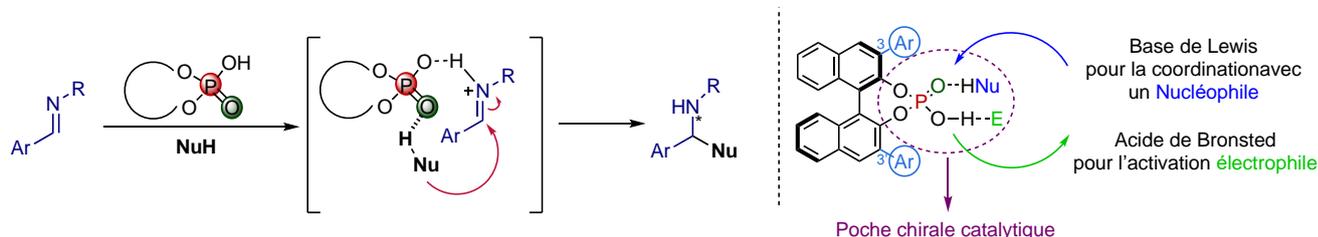


Schéma 20 : Mode d'activation par un acide phosphorique

Au cours des dernières décennies, la recherche a vu les acides phosphoriques dérivés du BINOL s'imposer comme des organocatalyseurs les plus exploités. Étant polyvalents il a été démontré précédemment qu'ils catalysent une pléthore de transformations asymétriques dans des conditions simples et douces (schéma 21).^{49,50,51} Leur structure continue tout de même d'évoluer, dans la mesure où l'activité des acides repose fortement sur leur acidité, tandis que la stéréosélectivité peut être augmentée en offrant une poche catalytique mieux contrôlée par des groupes plus encombrés.

Les acides phosphoriques ont été complétés par un grand nombre de systèmes : les phosphoramides N-sulfonylés⁵² et les phosphoramidimines⁵² (Figure 6) possédant d'une part une acidité plus forte et permettant d'autre part la fixation de substituants supplémentaires.⁵³ On parle dans ce cas des imidodiphosphates (IDP)⁵⁴, les imino-imidodiphosphates (iIDP)⁵⁵ et les imido-diphosphorimidates (IDPi)⁵⁶ (Figure 8).

⁵²F. Zhou, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 8970-8974 <https://doi.org/10.1002/anie.201603929> ; D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9626-9627 <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ja062508t>; Q. Wang, M. Leutzsch, M. Van Gemmeren, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 15334-15337 <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ja408747m>.

⁵³K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11569-11572. <https://doi.org/10.1002/anie.201303605>

⁵⁴S.A. Schwengers, C.K. De, O. Grossmann, J.A.A. Grimm, N.R. Sadlowski, G.G. Gerosa, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 14835-14844. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c07067>

⁵⁵L. Liu, P.S.J. Kaib, A. Tap, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 10822-10825. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/jacs.6b07240>

⁵⁶J. Ouyang, J.L. Kennemur, C.K. De, C. Farès, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 3414-3418. <http://dx.doi.org/10.1021/jacs.8b13899>

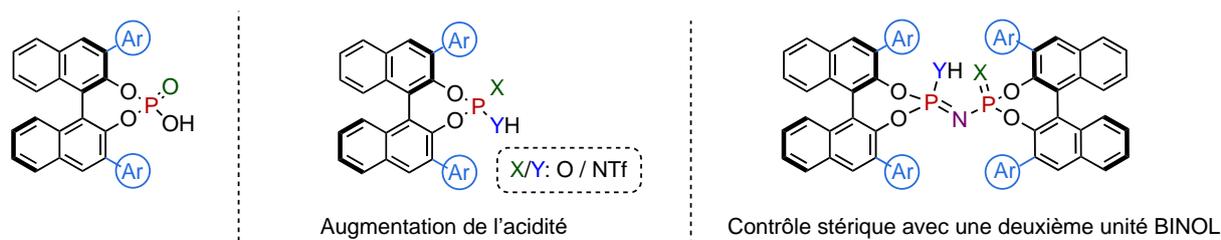


Figure 8 : Modification des sites actifs des acides phosphoriques de type BINOL

Ces nouvelles structures ont permis d'augmenter l'efficacité des acides phosphoriques en termes de réactivité et de sélectivité. En effet, les nouvelles conceptions offrent un champ d'application⁵⁷ beaucoup plus vaste laissant penser sans doute à ces catalyseurs comme la référence en matière d'activation par acide de Brønsted en catalyse asymétrique (Schéma 21).

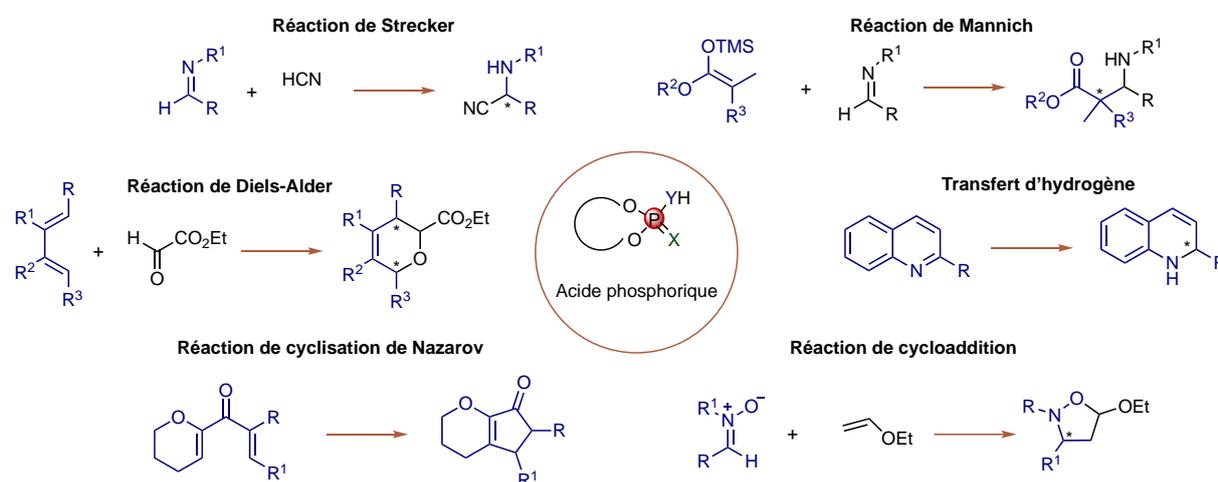


Schéma 21 : Application de l'activation par un acide phosphorique de type BINOL en organocatalyse

⁵⁷ A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S.B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5263-5276.
<https://doi.org/10.1039/C0OB00209G>

C. Évolution de l'organocatalyse asymétrique : La multicatalyse

L'organocatalyse asymétrique est, incontestablement, une stratégie très puissante pour identifier et concevoir des produits avec une complexité et une diversité structurale très importante. Les voies catalytiques traditionnelles reposent, comme le montre la première partie de ce chapitre, sur l'interaction d'un catalyseur unique avec un substrat pour activer la réaction. Bien que cette stratégie de « mono-catalyse » ait réussi à produire un grand nombre de nouvelles réactions sur plusieurs années, le domaine continue d'évoluer en complexité pour augmenter encore son potentiel et relever les défis d'aujourd'hui. Récemment, il y a eu un intérêt croissant pour le développement des systèmes multicatalytiques, c'est-à-dire la combinaison des différents types d'activation dans un seul processus. Les types de procédés multicatalytiques proposés ici s'inspirent des travaux de MacMillan et de son équipe. Cette analyse prend en compte le fonctionnement des catalyseurs (nombre de cycles catalytiques impliqués), le nombre de réactions catalytiques indépendantes (type et nombre de liaisons formées, modifiées ou rompues dans le processus global) conduisant ainsi aux 4 catégories possibles : La catalyse coopérative, la catalyse multifonctionnelle, la catalyse en cascade et la catalyse synergique (Figure 9).⁵⁸

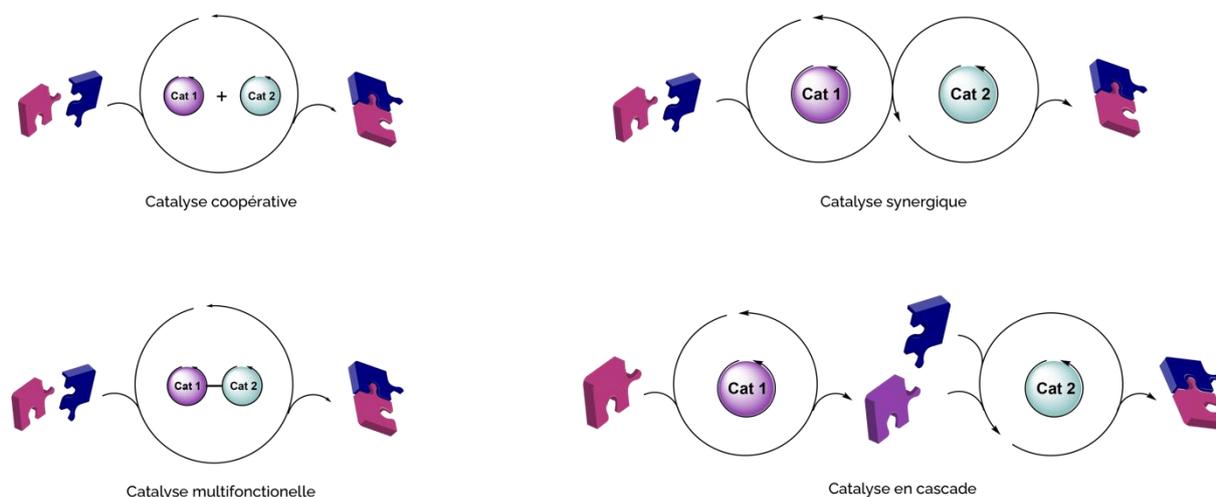


Figure 9 : Les différents types de multicatalyse

⁵⁸ A. E. Allen, D.W.C. MacMillan, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 633. <https://doi.org/10.1039/C2SC00907B>

Le concept de la multicytalyse prend son origine dans la nature, en effet, celle-ci est omniprésente dans les processus biologiques incluant de nombreuses coopérations et couplages des différents systèmes enzymatiques pour exécuter des transformations biosynthétiques hautement énantiosélectives d'une manière efficace dans des conditions douces.

Par exemple, la biosynthèse du cholestérol dans le corps utilise un système en cascade à plusieurs enzymes.⁵⁹ En effet, étant un élément essentiel au fonctionnement normal des cellules, le cholestérol est fréquemment synthétisé au sein de nos cellules selon un processus sélectif nécessitant de nombreuses enzymes (Schéma 22).

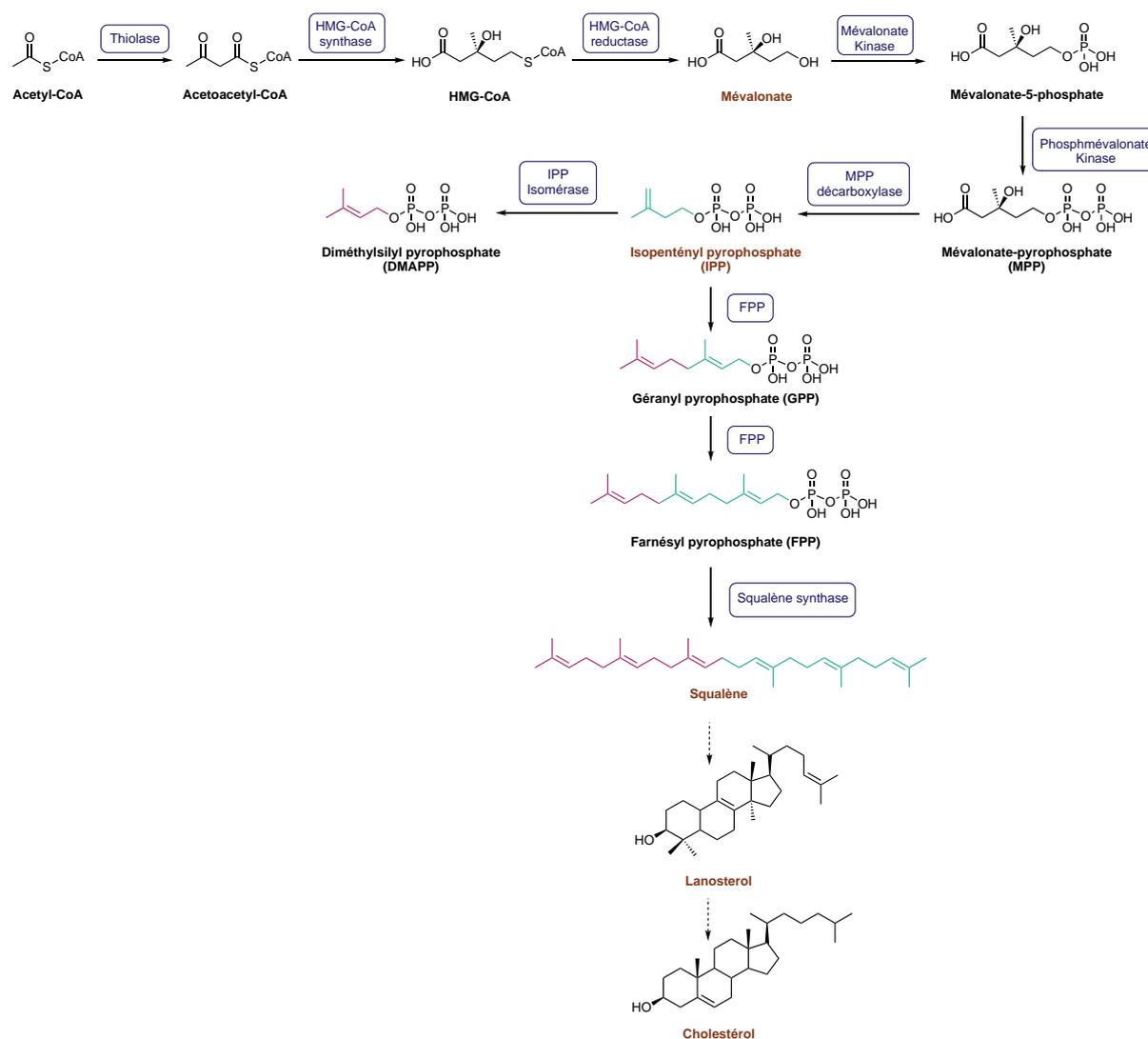


Schéma 22 : La biosynthèse du cholestérol : Voie du mévalonate

⁵⁹ N.M.F.S.A. Cerqueira, E.F. Oliveira, D.S. Gesto, D. Santos-Martins, C. Moreira, H.N. Moorthy, M.J. Ramos, P.A. Fernandes, *Biochemistry*, **2016**, *55*, 5483-5506.

<https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/acs.biochem.6b00342>

La première étape de la biosynthèse est la génération en trois étapes du mévalonate à partir de l'acétate à l'aide de trois enzymes, à savoir, la thiolase, la HMG-CoA (hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A) synthase et la HMG-CoA réductase. Le mévalonate est ensuite converti en isoprènes activés. La condensation de six unités d'isoprènes forme par la suite le squalène, ce dernier, est un précurseur biochimique de tous les stéroïdes et, bien qu'il s'agisse d'un composé linéaire, sa structure peut toujours permettre l'accès à plusieurs stéroïdes cyclique.

Pour former le cholestérol, le squalène doit subir une succession de modifications, étant initialement converti en lanostérol qui est finalement transformé en cholestérol après plusieurs réactions séquentielles (oxydation, élimination et migration des groupes méthyle).

Motivé par ces processus remarquables de biosynthèse, plusieurs transformations chimiques se basent de plus en plus sur les processus multicatalytiques que ce soit promu par un seul catalyseur multifonctionnel ou des séquences catalytiques. La multicatalyse permet d'éviter, en effet, les étapes de purification conduisant à une économie globale d'énergie et d'atome. La sélectivité est sans doute aussi un facteur supplémentaire amélioré par l'utilisation du processus multicatalytique. En effet, la réactivité ainsi améliorée conduit également à une amplification de la stéréosélectivité suite à des effets synergiques pour atteindre la stéréochimie souhaitée.

C. 1. La catalyse coopérative

Ce type de catalyse fait référence aux systèmes catalytiques dans lesquels deux catalyseurs agissent ensemble pour activer un seul substrat dans le même cycle. Par conséquent, l'un des deux catalyseurs, n'est pas suffisant pour effectuer la réaction souhaitée individuellement, et seulement une combinaison des deux, conduit à une augmentation de la réactivité et de la sélectivité de la réaction (Schéma 23). L'équipe de Jacobsen a décrit une stratégie coopérative entre un acide et une molécule organique chirale pour la réaction de Povarov⁶⁰, qui représente une voie directe vers des structures biologiquement actifs. Le mécanisme élucidé est basé sur un réseau d'interactions non covalentes entre le substrat, l'acide trifluorométhanesulfonique et un catalyseur thiourée chiral comme le montre le schéma 23.

⁶⁰ H. Xu, S.J. Zuend, M.G. Woll, Y. Tao, E.N. Jacobsen, *Science*, **2010**, 327, 986-990. <https://doi.org/10.1126/science.1182826>

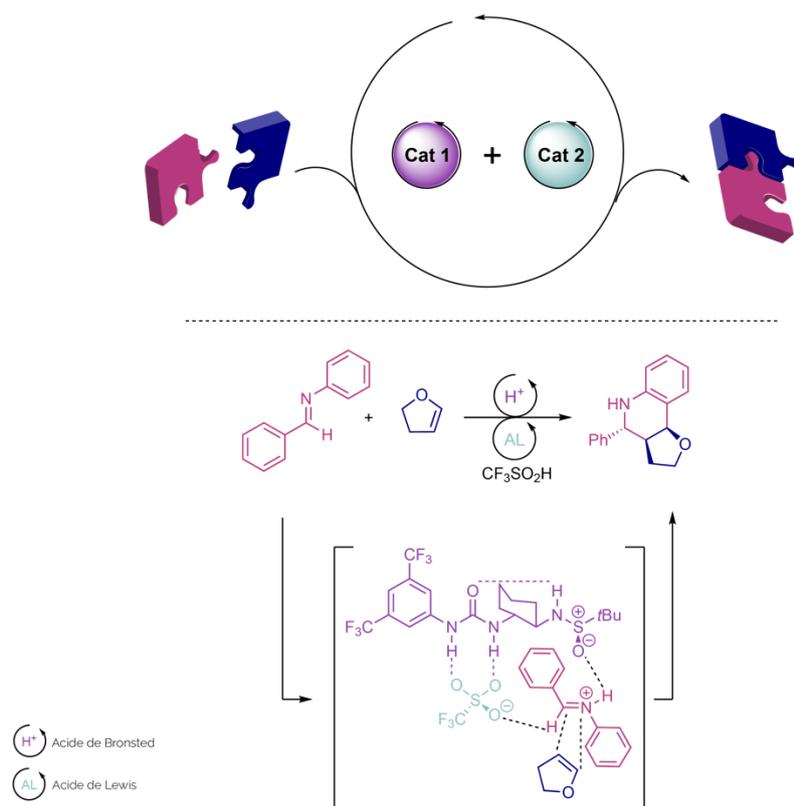


Schéma 23 : Le concept de la catalyse coopérative en prenant la réaction de Povarov comme exemple

C. 2. La catalyse en cascade

Le processus en cascade correspond à l'activation d'un substrat par au moins deux catalyseurs d'une manière séquentielle, dans lequel le produit du premier cycle, considéré comme un intermédiaire, est le substrat du deuxième cycle catalytique, tout en étant dans les mêmes conditions, et ainsi de suite. Un exemple représentatif de cette méthode est la synthèse de (-) - vincorine qui appartient à la famille vinca-alcaloïde : une classe importante d'agents anticancéreux. L'accès à cette molécule plutôt complexe a été rapporté par MacMillan à travers une séquence catalytique en cascade en présence d'une amine secondaire (activation de type iminium) et un acide de Brønsted (activation *via* une protonation)⁶¹ indiqué ci-dessous dans le schéma 24.

⁶¹ B.D. Horning, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 6442-6445. <https://doi.org/10.1021/ja402933s>

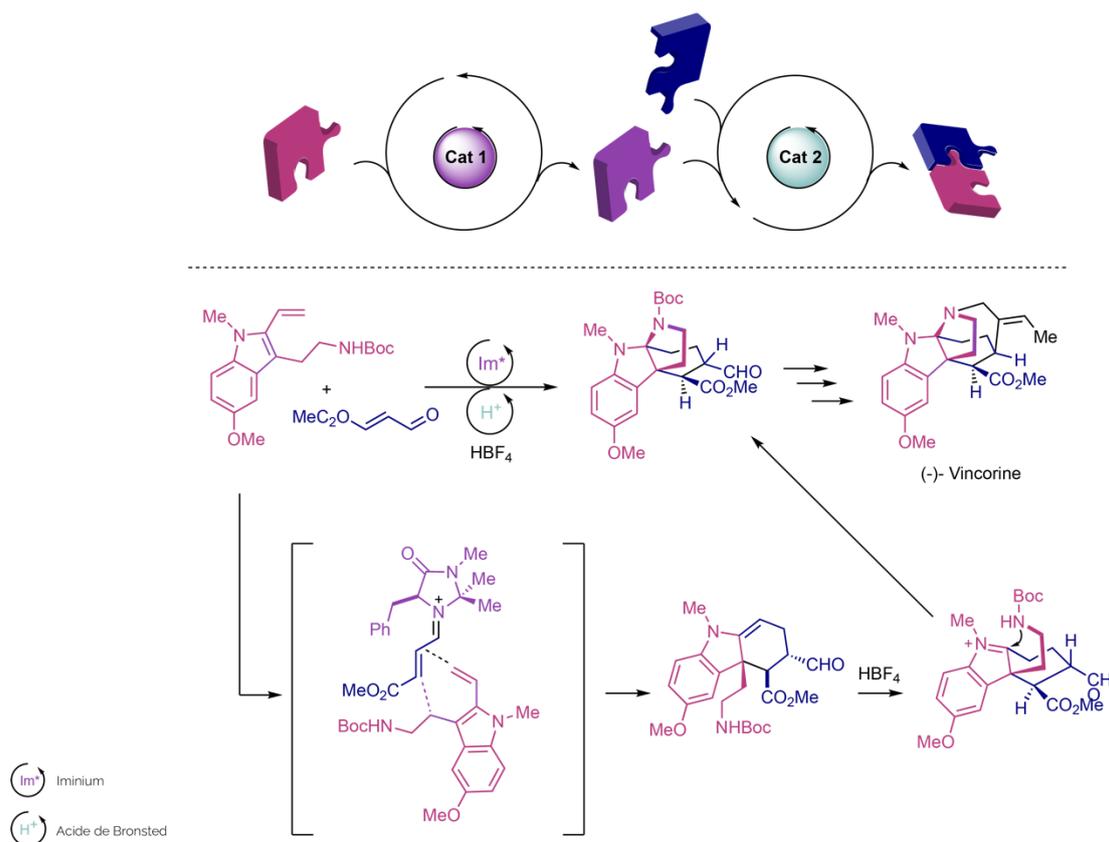


Schéma 24 : Le concept de la catalyse en cascade dans l'exemple dans la synthèse de (-)-Vincorine

C. 3. La catalyse multifonctionnelle

La transformation multifonctionnelle consiste à utiliser un seul catalyseur ayant deux sites catalytiques ou plus liés ensemble par une liaison covalente permettant l'activation simultanée du nucléophile et de l'électrophile (Schéma 25). Comme mentionnée dans la première partie de ce chapitre, plusieurs catalyseurs azotés (avec un motif pyrrolidine) ou les thiourées peuvent combiner à la fois une activation par une base de Lewis et une activation non covalente *via* un acide, par exemple la proline³⁵, les dérivés thiourées bifonctionnels⁶² (ex : catalyseur de Takemoto⁶³) et les peptides. Ces derniers se sont montrés comme des structures hautement fonctionnalisées permettant une combinaison de plusieurs types d'activation pour accéder facilement à des architectures moléculaires complexes. Cette partie sera plus détaillée dans la suite du manuscrit.

⁶² M.C. Gimeno, R.P.Herrera, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 9, 1057-1068. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901344>

⁶³ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12672-12673. <https://doi.org/10.1021/ja036972z>

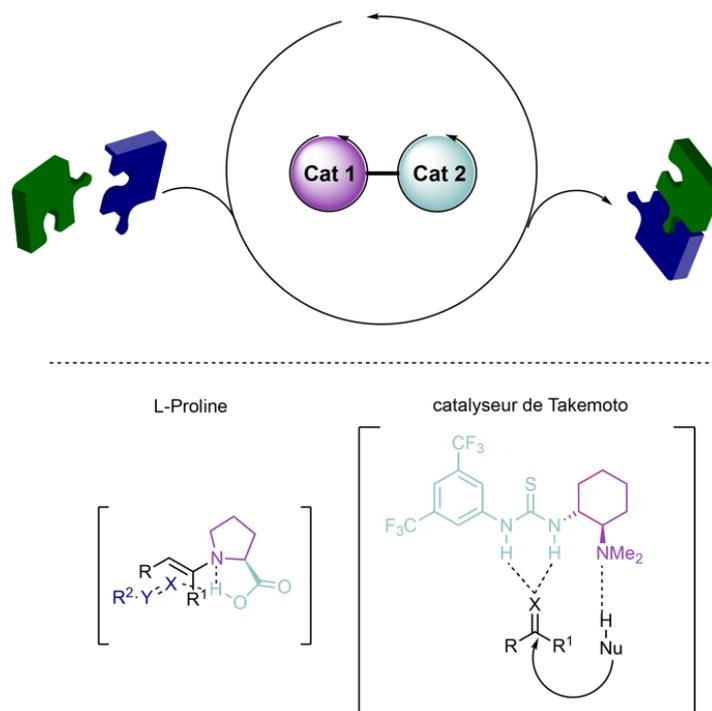


Schéma 25 : le concept des catalyseurs multifonctionnels ex : L-proline, le catalyseur de Takemoto

C. 4. La catalyse synergique

Le processus synergique fait appel à deux catalyseurs et deux cycles catalytiques distincts pour activer simultanément un nucléophile et un électrophile pour permettre une transformation chimique. Deux espèces réactives sont générées, l'une avec une HOMO plus élevée et l'autre avec une LUMO plus basse par rapport aux produits de départ permettant ainsi à la réaction de se produire dans la majorité des cas d'une manière sélective.⁵⁸ Plusieurs exemples existent utilisant ce type d'activation dont l'un a été décrit récemment par l'équipe de Yunmi Lee pour les additions stéréosélectives de Michael entre des aldéhydes α,β -insaturés et les esters d'acide arylacétique avec la combinaison synergique d'une pyrrolidine (activation iminium) et une base de Lewis la benzotétramisole permettant d'atteindre des énantio- et diastéréodisélectivité intéressantes (Schéma 26).⁶⁴

⁶⁴ B. Kim, Y. Kim, S.Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 73-79. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c11077>

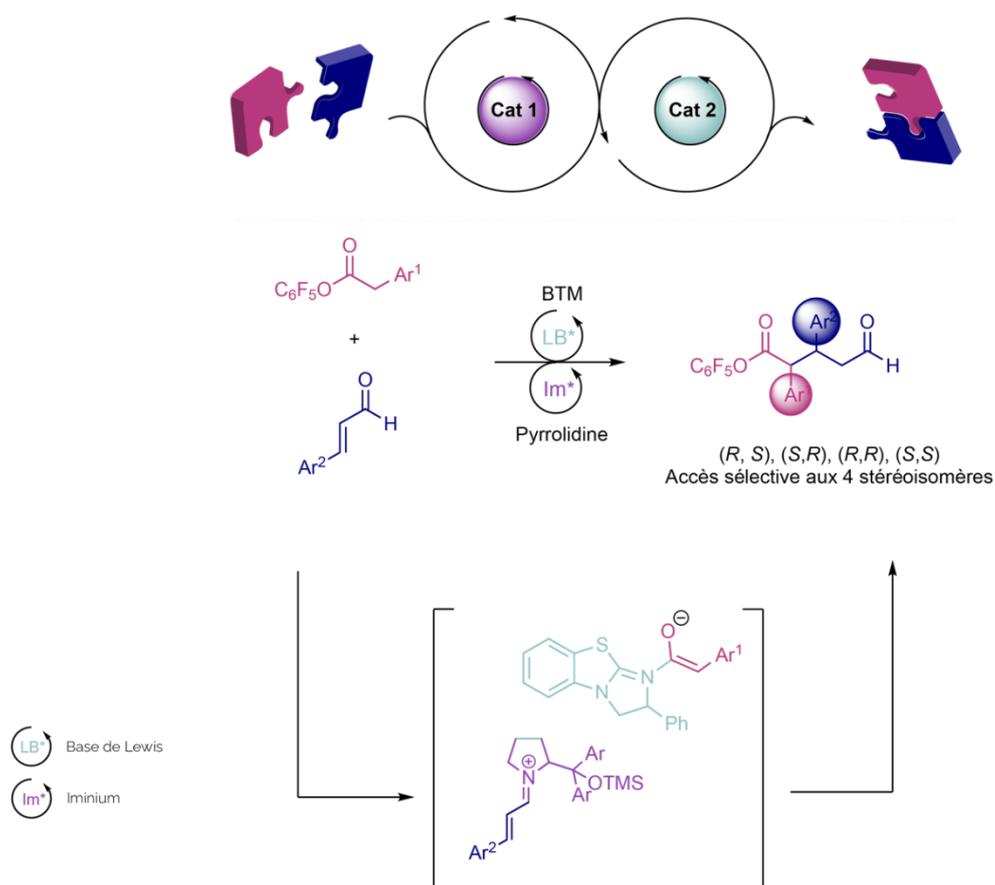


Schéma 26 : le concept de la catalyse synergique dans le cas de l'addition de Michael d'une pyrrolidine et d'une base de Lewis

Les différents modes d'activation établis en organocatalyse ont été combinés afin de réaliser des transformations chimiques plus élaborées. En tenant compte de cette approche, des processus multicatalytiques ont été conçus et ont permis la construction de produits avec des complexités accrues comme nous venons dans les exemples précédents.

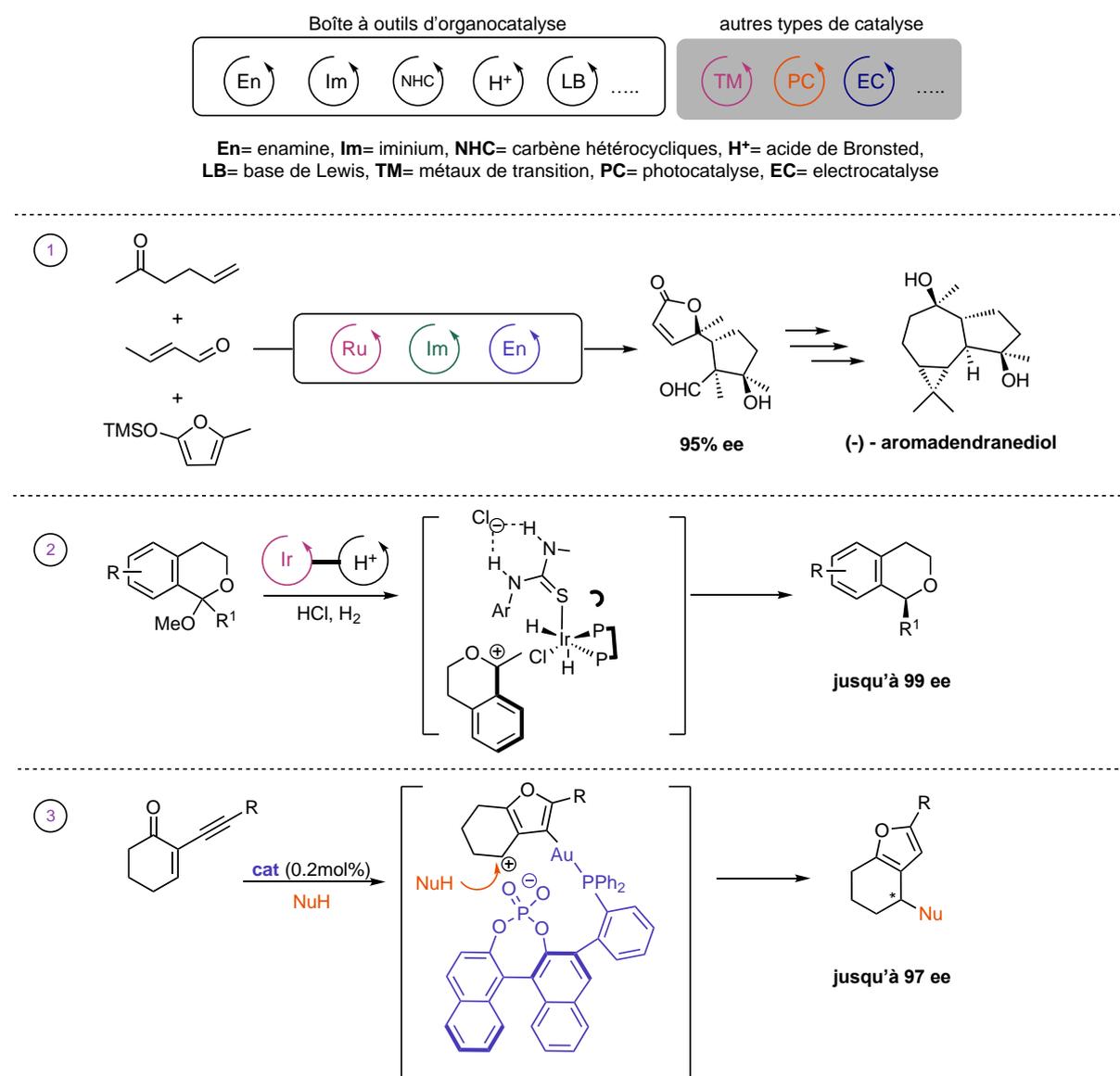
D. De nouvelles perspectives en organocatalyse

Des évolutions récentes de l'organocatalyse visent maintenant à élargir le champ d'application par une combinaison avec d'autres types de concepts et de technologies de catalyse émergentes. Considérant l'évolution rapide et continue de ce domaine de recherche, les exemples soulignés ci-dessous ne sont qu'une petite sélection de découvertes et stratégies novatrices (Schéma 27). Ainsi, une réactivité et une sélectivité importante pourraient être obtenues dans une large gamme de transformations chimiques par la fusion sélective entre les métaux et les organocatalyseurs.

Cette combinaison a montré déjà un énorme potentiel comme initialement illustré par le groupe MacMillan dans la synthèse du produit naturel (-)-aromadendranediol employant une catalyse en triple cascade, une combinaison entre imidazolidinone, une proline et le catalyseur de Grubbs (Schéma 27-1).⁶⁵ Un autre exemple plus récent, reportée par le groupe de Zhang qui propose une hydrogénation catalysée à l'iridium à l'aide d'un catalyseur thiourée donneur de proton d'un ion oxocarbenium généré *in situ* (Schéma 27-2). Des énantiosélectivités élevées ont été obtenues démontrant l'efficacité remarquable de cette catalyse et son application potentielle en chimie de synthèse.⁶⁶

⁶⁵ B. Simmons, A.M. Walji, D.W.C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4349-4353.
<https://doi.org/10.1002/anie.200900220>

⁶⁶ T. Yang, Y. Sun, H. Wang, Z. Lin, J. Wen, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 6108-6114.
<https://doi.org/10.1002/anie.201916677>



**Schéma 27 : Combinaison de différents modes d'activation :
exemples sélectionnés pour la catalyse métal-organocatalyseur**

Une nouvelle approche également prometteuse dans la conception organométallique des catalyseurs, est un complexe d'or associé à son contre-ion phosphate *via* un ligand phosphine rapporté par Guinchard et ses collaborateurs.⁶⁷ Cette combinaison fournit des résultats d'énantiosélectivité assez remarquables (jusqu'à 97% ee) dans une réaction en cascade d'une cycloisomérisation et d'une addition nucléophile avec un taux catalytique faible de 0.2 mol % (schéma 27-3). Selon le mécanisme postulé par le groupe, l'interaction covalente entre l'unité phosphate et le ligand portant l'or offre des contraintes géométriques et une organisation

⁶⁷ Z. Zhang, V. Smal, P. Retailleau, A. Voituriez, G. Frison, A. Marinetti, X. Guinchard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 3797-3805. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b11154>

moléculaire assez particulière dans l'étape énantiodéterminante permettant ainsi un contrôle stéréochimique très important.

Outre la fusion avec la catalyse métallique, l'organocatalyse a été combinée avec succès avec d'autres types d'activation actuellement émergents comme la photocatalyse. Du fait de leur forte réactivité, les radicaux générés photocatalytiquement ne sont souvent pas très sélectifs. La combinaison avec des organocatalyseurs a amélioré la sélectivité et a conduit, par conséquent, à la conception d'autres approches plus innovantes permettant plusieurs transformations chimiques. Divers exemples ont été signalés jusqu'à présent, dont l'un a été récemment présenté par Melchiorre et ses collaborateurs pour la formation d'un complexe photoactif donneur-accepteur d'électrons (EDA) en présence du xanthagénate comme organocatalyseur. Sous irradiation un radical peut se former et peut alors être combiné avec une palette élargie de procédés chimiques, par exemple avec le 4-Me-quinoline en présence d'un acide phosphorique chiral pour diriger l'addition⁶⁸ comme le montre le schéma 28.

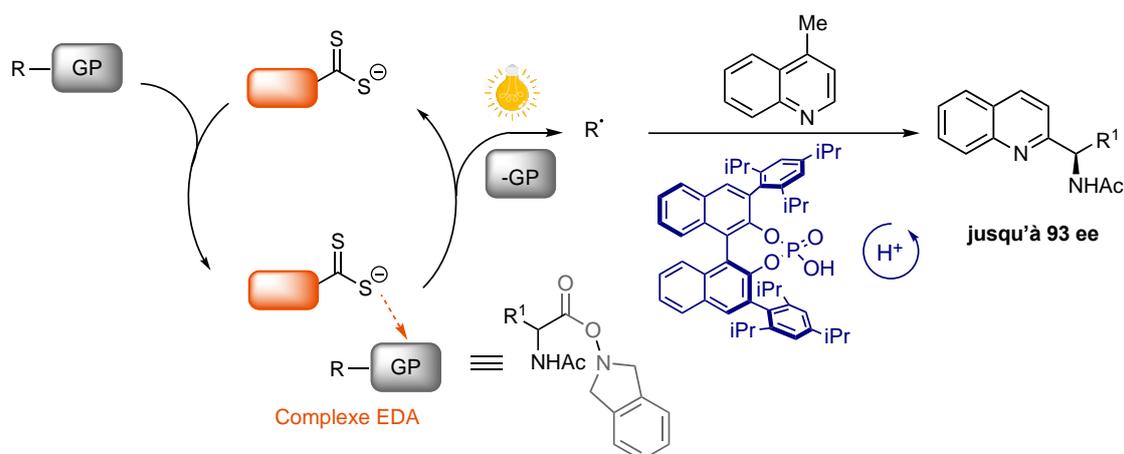


Schéma 28 : Combinaison entre l'organocatalyse et la photocatalyse pour la synthèse asymétrique via un complexe EDA proposé par Melchiorre et ses collaborateurs

⁶⁸ E. De Pedro Beato, D. Spinnato, W. Zhou, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 12304- 12314.

<https://doi.org/10.1021/jacs.1c05607>

E. Les peptides en organocatalyse

Les peptides remplissent une multitude de fonctions différentes dans la nature, en tant qu'hormones, antibiotiques, neurotransmetteurs et plusieurs autres composés qui participent, quotidiennement, aux fonctions métaboliques de l'organisme vivant. Cette large palette de fonctions est basée sur la grande diversité structurale et fonctionnelle des peptides, accessibles facilement en liant une séquence d'acides aminés. A la lumière des diverses applications pour lesquelles les peptides sont bien connus, il est un peu surprenant que la valeur de ces derniers comme catalyseurs asymétriques n'ait commencé à prospérer qu'au cours des deux dernières décennies. Malgré les premiers exemples ambitieux, notamment l'hydrocyanation énantiosélective des aldéhydes d'Inoue et Oku⁶⁹ en présence d'un dipeptide cyclique (*R*)-His-(*R*)-Phe (schéma 29, 1) ainsi que la réaction d'époxydation asymétriques des oléfines, rapporté par Juliá et Colonna⁷⁰, catalysée par des séquences poly-*L*-alanine ou poly-*L*-leucine (schéma 29, 2), le domaine est resté à peu exploré avant d'être largement développé, au fil des temps, par les travaux de Miller.

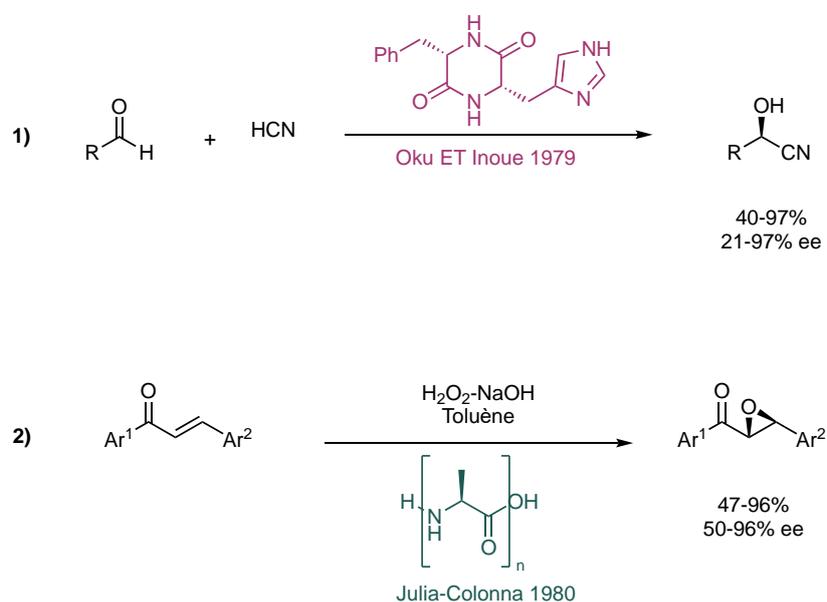


Schéma 29 : Premières réaction catalysées par des peptides : 1) hydrocyanation d'Oku et Inoue, 2) Époxydation de Juliá-Colonna

⁶⁹ M. Schmidt, S. Herv, N. Klempier, H. Griengl., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7833-7840.

[https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1016/0040-4020\(96\)00354-7](https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1016/0040-4020(96)00354-7)

⁷⁰ S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J Chem Soc Perkin.*, **1982**, 1317- 1324.

<https://doi.org/10.1039/P19820001317>

Inspiré par la machinerie catalytique dans la nature, le groupe de Miller a cherché à synthétiser des peptides pour explorer plusieurs transformations chimiques en s'appuyant sur les caractéristiques biologiques essentielles des sites actifs enzymatiques mais dans un cadre moléculaire beaucoup plus simplifié. Ainsi, sur plusieurs années, le groupe a proposé l'incorporation de différents motifs catalytiques uniques (des acides aminés protéinogènes/ non protéinogènes et synthétiques) dans des séquences peptidiques (Figure 7, a) ciblant des transformations spécifiques y compris des réactions de réduction⁷¹, d'oxydation⁷², de création de liaison C-C^{73,74} ainsi que des transferts de groupes hydroxyles et amines^{75,76} d'une manière sélective (Figure 7, b). En plus des opérations sur des petites molécules, les peptides se sont également avérés utiles dans la modification des sites spécifiques des complexes ou des structures polyfonctionnels.⁷⁷

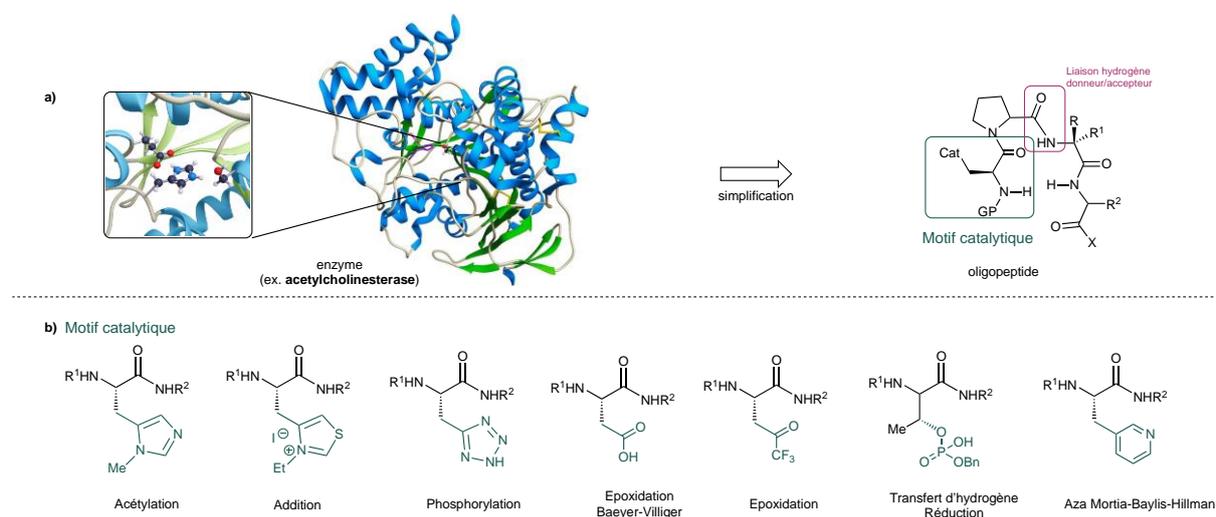


Figure 10 : a) Structure générale des peptides développés par Miller et son équipe. b) Exemples de motifs catalytiques ciblant des transformations spécifiques

⁷¹ C.R. Shugrue, S.J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 11173-11176. <https://doi.org/10.1002/anie.201505898>

⁷² J.S. Alford, N.C. Abascal, C.R. Shugrue, S.M. Colvin, D.K. Romney, S.J. Miller, *ACS Cent. Sci.*, **2016**, 2, 733-739. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00237>

⁷³ C.T. Mbofana, S.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 8, 3285-3292. <https://doi.org/10.1021/ja412996f>

⁷⁴ S.M. Mennen, J.D. Gipson, Y.R. Kim, S.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 6, 1654-1655. <https://doi.org/10.1021/ja042650z>

⁷⁵ S.J. Miller, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 601-610. <https://doi.org/10.1021/ar030061c>

⁷⁶ G.T. Copeland, S.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6496-6502. <https://doi.org/10.1021/ja0108584>

⁷⁷ C.R. Shugrue, S.J. Miller, *Chem. Rev.*, **2017**, 18, 11894-11951. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00022>

Bien que ces motifs puissent directement assurer la réaction ciblée, le squelette peptidique contribue souvent à l'accélération de la réaction et à la sélectivité *via* des interactions non covalentes stabilisantes telles que des liaisons hydrogène.

Avec les travaux de Miller et son équipe, l'utilisation des peptides comme des organocatalyseurs s'est imposée comme une discipline importante à l'interface de la chimie des peptides, la recherche enzymatique et la catalyse asymétrique. De nombreux exemples intéressants des réactions asymétriques catalysées par des peptides sont apparues dans la littérature, par exemple, des réactions d'aldolisation, d'addition de Michael, de réduction ainsi que les réactions de cycloaddition, etc.,⁷⁸ Le schéma 30 montre quelques exemples d'application des peptides en catalyse asymétrique. Puisque la réaction d'addition de Michael a été abordée dans les travaux de cette thèse, il est nécessaire de la développer plus en détail.

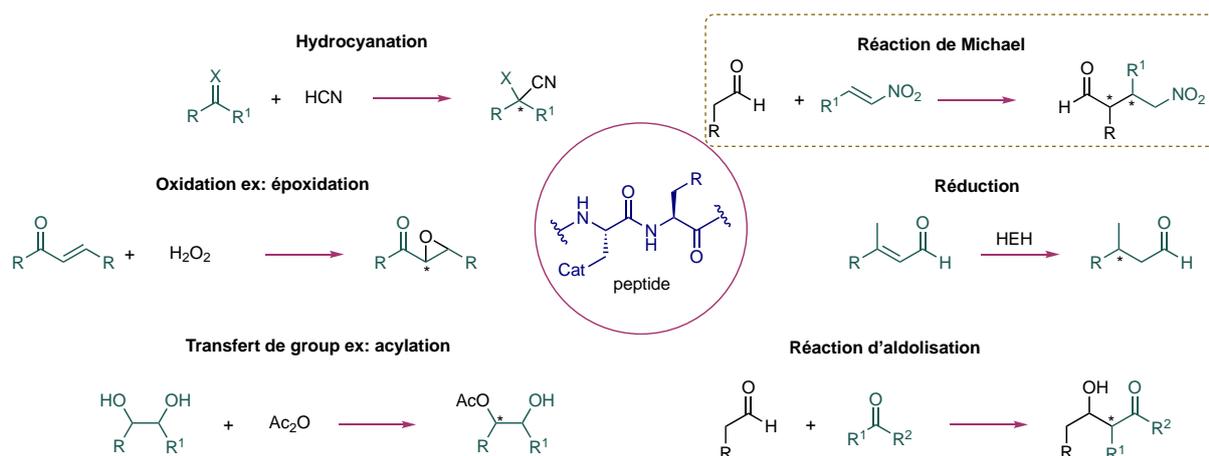


Schéma 30 : Exemples d'application des peptides en organocatalyse

⁷⁸ A.J. Metrano, A.J. Chinn, C.R. Shugrue, E.A. Stone, B. Kim, S.J. Miller, *Chem. Rev.*, **2020**, *20*, 11479-11615.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00523>

Les transformations énantiosélectives sont très importantes en chimie médicinale. En particulier, les réactions de Michael asymétriques, et notamment, l'addition nucléophile entre les composés carbonylés et les nitrooléfines qui jouent un rôle fondamental dans la formation de la liaison C-C permettant de générer des architectures indispensables pour accéder à des molécules d'intérêt biologique. Cette réaction a fait l'objet de nombreuses avancées à travers l'emploi des organocatalyseurs. Ainsi, des amines secondaires (dérivé de proline) ont servi d'inspiration pour l'utilisation des fractions de proline N-terminales comme un site actif dans les catalyseurs peptidiques permettant une activation de l'addition de Michael *via* une énamine. En se basant sur cette approche, Wennemers et ses collègues ont développé un peptide très sélectif **Ca-13** pour l'addition des aldéhydes sur des nitroalcènes. Cette réaction a fourni des produits γ -nitroaldéhydes avec d'excellents rendements, des diastéréo- et énantiosélectivité très satisfaisants avec des taux de catalyseurs faible (1 mol %) (Schéma 31).⁷⁹

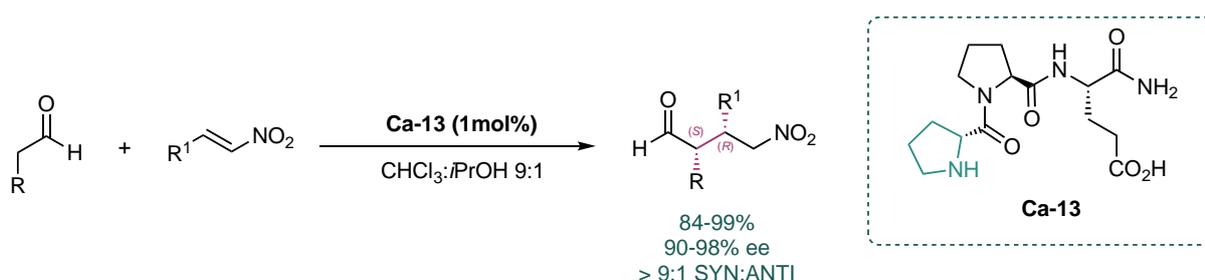


Schéma 31 : Réaction d'addition de nitro-Michael en présence de catalyseur de Wennemers

Compte tenu de plusieurs études mécanistiques, le groupe de Wennemers a proposé le cycle catalytique suivant (Schéma 32). La proline terminale réagit avec l'aldéhyde formant ainsi une énamine capable d'attaquer le nitroalcène. Une liaison hydrogène stabilisante est formée grâce à l'acide carboxylique, ce qui pourrait contrôler l'étape de la formation la liaison C-C.

Le produit est ensuite libéré après hydrolyse de l'ion iminium. Ce mécanisme montre que l'acide carboxylique joue un rôle important par l'activation et le contrôle de l'orientation du substrat une fois l'énamine est formée.

⁷⁹ M. Wiesner, J.D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1871-1874

<https://doi.org/10.1002/anie.200704972>; M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 6-7 <https://doi.org/10.1021/ja9068112>; M. Wiesner, J.D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17, 5610-5611 <https://doi.org/10.1021/ja801027s>.

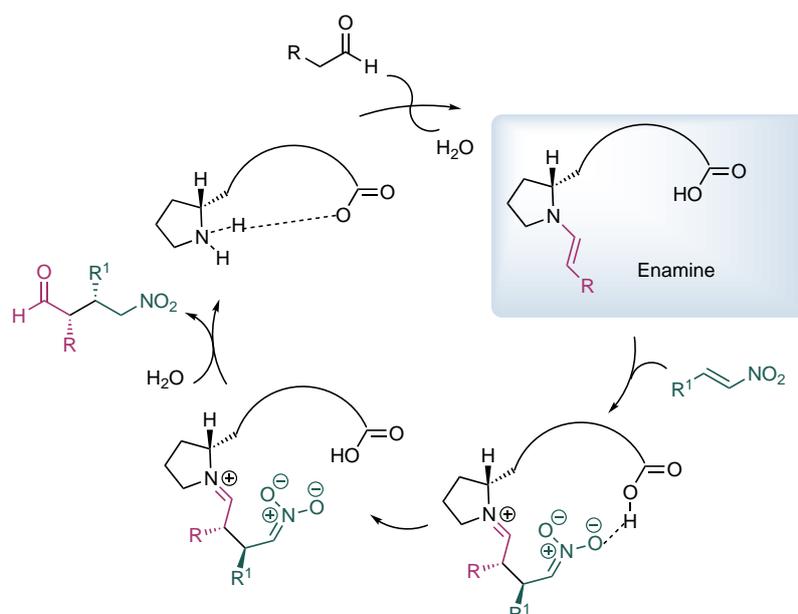


Schéma 32 : Le cycle catalytique proposé pour la catalyse asymétrique des aldéhydes et des nitroalcènes en présence de catalyseur de Wennemers

Le groupe de Wennemers a également montré que la synthèse du tripeptide précédemment utilisé sur une résine permet d'avoir un catalyseur immobilisé qui peut être recyclé. En effet, cette nouvelle modification est particulièrement intéressante puisqu'elle permet d'isoler les produits de la réaction après une simple filtration du catalyseur. De même, grâce à ce support solide, les catalyseurs ont pu être recyclés plusieurs fois sans réduire la réactivité et la sélectivité.⁸⁰

Récemment, Wennemers et ses collègues ont exploré le comportement de leur catalyseur pour la réaction d'addition dans l'eau et sans aucun solvant organique. En effet, le catalyseur a donné une faible conversion et une sélectivité modeste lorsque la réaction a lieu dans l'eau. Une solution est venue avec l'ajout d'une chaîne alkyles de 12 chainons en position C-terminale du catalyseur lui conférant un caractère amphiphile ce qui permet de générer des émulsions stables dans le milieu aqueux (Schéma 33). Ces derniers créent un environnement organique dans l'eau, dans lequel la formation de la liaison C-C est effectuée d'une manière efficace avec un taux catalytique de 3 mol %.^{81,82}

⁸⁰ Y. Arakawa, H. Wennemers, *ChemSusChem*, **2013**, *6*, 242-245. <https://doi.org/10.1002/cssc.201200740>

⁸¹ T. Schnitzer, J.W. Rackl, H. Wennemers, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 8963-8967. <https://doi.org/10.1039/D2SC02044K>

⁸² J. Duschmalé, S. Kohrt, H. Wennemers, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 8109. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1039/C4CC01759E>



Schéma 33 : Catalyse de la réaction d'addition de Michael dans l'eau par un peptide amphiphile

Tous les catalyseurs développés par l'équipe Wennemers fournissent essentiellement des produits d'addition avec une configuration *Syn*. Cette sélectivité découle d'une approche à travers les faces *Si* de la nitrooléfine et l'énamine *s-trans* de configuration *E* (Schéma 34).

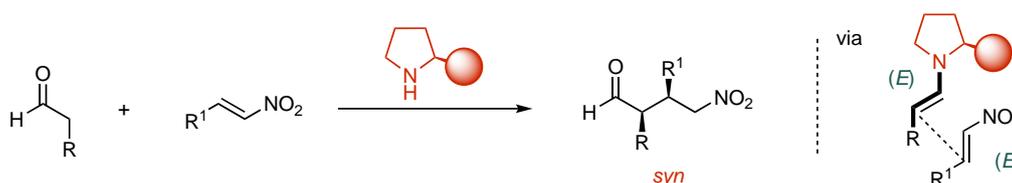


Schéma 34 : L'addition *syn* sélective des aldéhydes aux nitrooléfines

Récemment, l'équipe a réussi à développer un catalyseur peptidique **Ca-15** pour des réactions d'addition conjuguées anti-sélectives.⁸³ Cette inversion de configuration se déroule dans des conditions organocatalytiques douces et a pu fournir une large bibliothèque de produits avec différentes combinaisons d'aldéhydes et de nitrooléfines (Schéma 35, 1). Wennemers et ses collègues ont montré, lors de cette étude, que l'anti-sélectivité provient de la formation majoritaire de l'énamine *s-cis*, favorisée par l'introduction des substituants en C δ de la pyrrolidine, qui, en raison de l'encombrement stérique, réagit selon le principe Curtin-Hammett avec la nitrooléfine tout en conservant l'approche *Si*-faciale (Schéma 35, 2). Ces observations mettent en évidence la polyvalence des catalyseurs peptidiques et l'effet de la conformation combinée à la nature modulaire des peptides sur la stéréochimie.

⁸³ T. Schnitzer, A. Budinská, H. Wennemers, *Nat. Catal.*, **2020**, *3*, 143-147.
<https://doi.org/10.1038/s41929-019-0406-4>

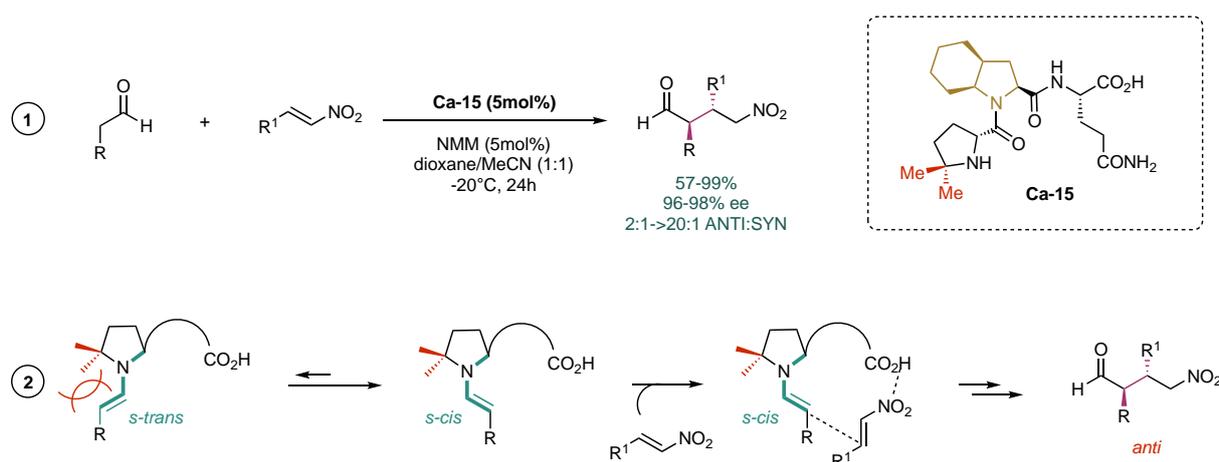


Schéma 35 : (1) Réaction d'addition conjuguée anti-sélective des aldéhydes sur les nitroalcènes en présence du catalyseur de Wennemers. (2) Formation des énamines s-cis explorés dans les travaux de Wennemers

Ces résultats montrent qu'un peptide peut être un catalyseur puissant dans n'importe quel environnement permettant ainsi un champ d'application beaucoup plus vaste. De ce fait, le même groupe a encore élargi ses études pour inclure l'addition des maléimides substitués pour synthétiser des succinimides chiraux⁸⁴, des molécules répandues parmi les composés thérapeutiques actifs. L'équipe a présenté le tripeptide H-Pro-Pro-Asp-NHC₁₂H₂₅ **Ca-16** pour accéder à ses molécules avec des rendements et stéréosélectivités élevés (Schéma 36).

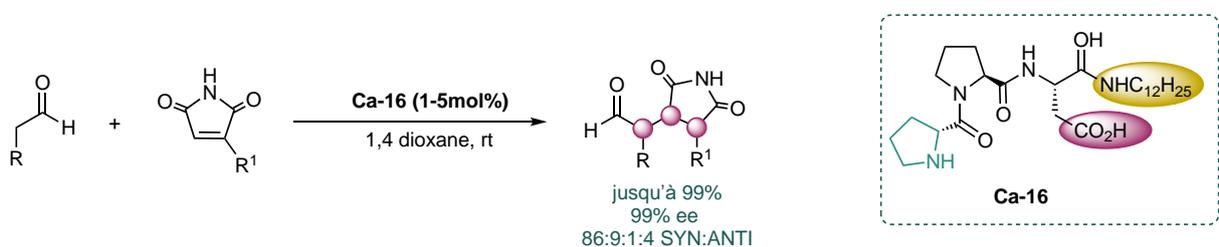


Schéma 36 : Addition des aldéhydes sur des maléimides substitués catalysée par le tripeptide de Wennemers

Un autre organocatalyseur bifonctionnel avec un squelette peptidique combinant à la fois une activation covalente et non covalente rapporté par Sebesta et son équipe.⁸⁵ Il s'agit d'un catalyseur thiourée avec une fraction proline en position N-terminale **Ca-17** pour l'addition asymétrique des aldéhydes avec des nitroalcènes hétérocycliques, permettant d'accéder à des produits hétérocycliques assez complexes mais biologiquement pertinentes avec d'excellents sélectivités (Schéma 37). Les deux sites actifs sont reliés par le motif cyclohexane-1,2-diamine, lui conférant une bonne flexibilité.

⁸⁴ G. Vastakaite, C.E. Grünenfelder, H. Wennemers, *Chem. – Eur. J.*, **2022**, *28*, 18. <https://doi.org/10.1002/chem.202200215>

⁸⁵ P. Čmelová, D. Vargová, R. Šebesta, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 581-592. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02251>

Curieusement, l'énantiomère opposé du produit a été obtenu par rapport à ce que Wennemers et ses collègues ont observé, vraisemblablement ceci est dû à la présence de l'acide phosphonique en comparaison avec l'acide carboxylique sur la chaîne latérale en position C-terminal. Dans le but de comprendre ses résultats, les recherches de l'équipe ont porté sur l'impact de l'acide phosphonique tant sur la réactivité que sur la sélectivité, ainsi, des études mécanistiques ont été menés.⁸⁷

Il a été confirmé, en premier lieu par des études cinétiques et d'effet linéaire, qu'une seule molécule de catalyseur intervenait dans le cycle catalytique. En outre, le mécanisme postulé ci-dessous a été vérifié par RMN et par spectroscopie de masse. Ainsi, pour un cycle catalytique (Schéma 39), il semblerait qu'une énamine se forme par condensation du groupe amine secondaire avec l'aldéhyde. Ensuite, l'activation du nitroalcène par une interaction acide, notamment une liaison hydrogène entre le groupe nitro et l'acide phosphonique augmente l'électrophilie du carbone en β permettant l'attaque de l'énamine. Grâce à la flexibilité du catalyseur (structure peptidique), une poche catalytique sélective est créée où la liaison C-C pourrait se former d'une manière stéréosélective. L'hydrolyse de l'iminium permet de libérer simultanément le produit γ -nitroaldéhyde et le catalyseur qui se régénère et entame un autre cycle catalytique.

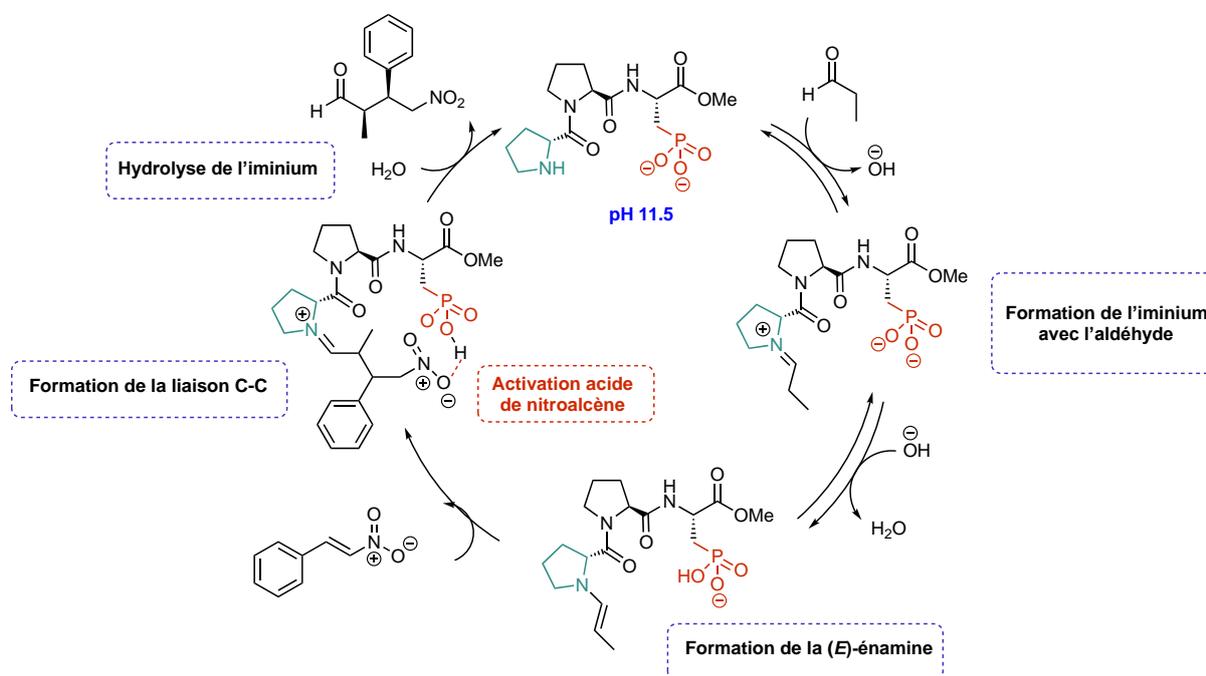


Schéma 39 : Cycle catalytique postulé pour la réaction d'addition 1-4 du propanal et nitrostyrène

⁸⁷ M. Cortes-Clerget, J. Jover, J. Dussart, E. Kolodziej, M. Monteil, E. Migianu-Griffoni, O. Gager, J. Deschamp, M. Lecouvey, *Chem. - Eur. J.*, **2017**, 23, 6654-6662. <https://doi.org/10.1002/chem.201700604>

En raison des multiples états de protonation potentiels du catalyseur, il a été envisagé que la formation de l'énamine pourrait être favorisée sans l'introduction d'une base externe, et donc contrairement aux travaux de Wennemers et *coll.*, la réactivité et la sélectivité se sont révélées être influencé par un ajustement du pH initial du catalyseur et par conséquent de son état d'ionisation. Une conversion complète (20h de réaction), et de meilleures sélectivités ont été observées pour un pH initial de 11,5 à 0°C. En effet, le catalyseur présente déjà une amine réactive à ce pH qui pourrait facilement permettre la formation de l'iminium puis l'énamine avec l'aldéhyde. A ce niveau, le catalyseur ainsi protoné permettra l'activation du nitroalcène *via* une liaison hydrogène. De plus, notre équipe a observé une diminution de pH au cours du temps ce qui semble confirmer la présence de l'espèce acide. Ainsi, l'addition de 2 équivalents de triéthylamine, afin de maintenir la valeur de pH au tour de 9, diminue considérablement la réactivité sans trop influencer la sélectivité. Cette observation fournit la preuve qu'un hydrogène acide sur l'acide phosphonique devrait être responsable de l'activation du nitroalcène.⁸⁷

Un autre avantage des catalyseurs développés par notre équipe, est leur forte solubilité dans l'eau. En effet, le tripeptide était facilement recyclable par extraction aqueuse et il a pu être réutilisé sur plusieurs cycles (jusqu'à 10 fois) sans perte significative de sélectivités (Schéma 40).

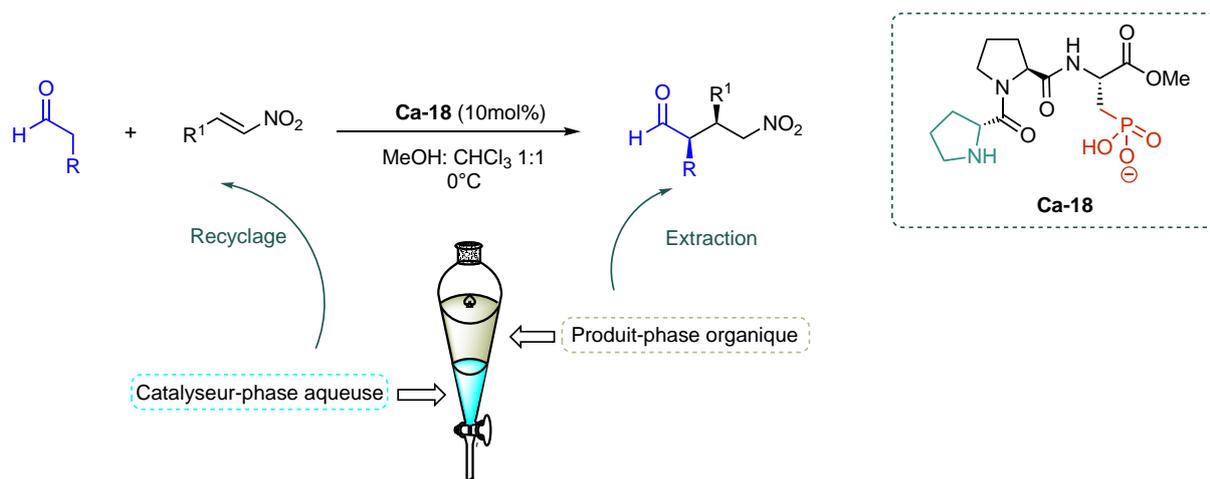


Schéma 40 : Isolation du produit et du catalyseur en fin de réaction

Objectifs de la thèse

L'organocatalyse asymétrique a connu un développement exceptionnel au cours des deux dernières décennies, depuis sa découverte jusqu'à une reconnaissance mondiale avec l'attribution du prix Nobel de chimie en 2021. Cette évolution a mené cette technique d'activation à être considérée, sous tous ses aspects, au même niveau que la catalyse enzymatique et la catalyse métallique pour la synthèse des molécules énantiopures. En conséquence, l'intérêt général pour l'organocatalyse s'est déplacé au-delà d'un simple développement « méthodologique » vers un domaine beaucoup plus « appliqué » dans plusieurs disciplines notamment la chimie médicinale. En effet, plusieurs avantages sont en rapport avec son succès, tels que la simplicité opérationnelle, la disponibilité de ces catalyseurs et surtout la possibilité d'un large éventail de réactions possibles grâce à ces modes d'activation variées. Comme discuté dans ce premier chapitre, il existe de nombreuses modes d'activation des molécules organiques, nous n'avons couvert qu'une petite partie de ce domaine, à savoir l'aminocatalyse (catalyse énamine/iminium) et l'activation non covalente avec un acide de Brønsted soit par interaction électrostatique ou par liaison hydrogène.

La multicatalyse, la combinaison modulaire des modes d'activation, est quant à elle devenue un outil puissant en synthèse organique. Elle a permis la construction des molécules complexes d'une manière sélective, maximisant ainsi l'efficacité et la durabilité de l'organocatalyse. Dans ce contexte, il a été démontré que les peptides synthétiques de faible poids moléculaire sont des catalyseurs efficaces pour beaucoup de transformations asymétriques. Dans de nombreux cas, ces catalyseurs ont permis une activation multifonctionnelle.

Dans la suite de ce travail, nous proposons une nouvelle bibliothèque de catalyseurs bifonctionnels ayant une structure peptidique et présentant deux modes d'activation, à savoir l'activation *via* une énamine et une activation par un acide phosphinique. Nous proposons l'intégration d'un groupe R sur le phosphore en vue d'évaluer l'effet stérique et l'effet électronique sur la réactivité et la sélectivité des catalyseurs par rapport à ceux de première génération. L'objectif principal est donc de synthétiser ces catalyseurs et de les évaluer sur la réaction d'addition 1,4 de Michael des aldéhydes sur les nitroalcènes (Figure 11).

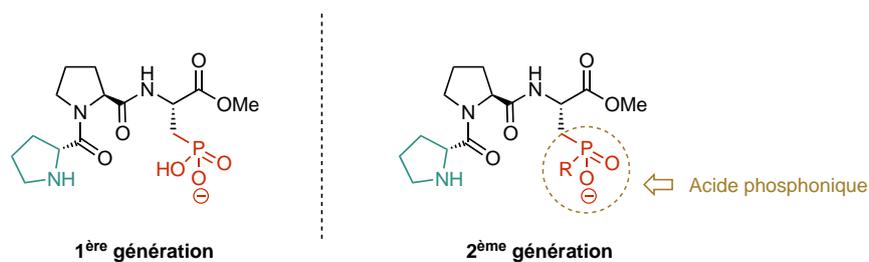


Figure 11 : Structure générale des catalyseurs développés au sein de l'équipe

Dans la suite de ce manuscrit, plusieurs stratégies de synthèse ont été élaborées pour obtenir une méthode pratique et généralisable en vue de la synthèse des catalyseurs. Notamment, différentes études ont été réalisées pour l'introduction du motif phosphoré et fera l'objet d'un second chapitre.

Les propriétés catalytiques des catalyseurs synthétisés ont ensuite été évaluées sur la réaction d'addition 1,4 des aldéhydes sur divers nitroalcènes. Les résultats de ces tests seront présentés dans un troisième chapitre.

Au cours de ces différents chapitres, des notions théoriques et des rappels bibliographiques seront également inclus si nécessaire.

Chapitre 2

Étude méthodologique de la synthèse des catalyseurs

A. Contexte et stratégie de synthèse

L'intérêt, toujours croissant, porté à l'organocatalyse et aux transformations asymétriques incite, sans cesse, à la conception de nouvelles architectures catalytiques efficaces, dans le but d'améliorer la performance des catalyseurs organiques et de permettre la réalisation des réactions asymétriques dans des conditions plus durables. Divers organocatalyseurs ont été présentés dans le précédent chapitre et le modèle peptidique, en particulier, est apparu comme particulièrement intéressant.

Dans ce travail, nous proposons, pour la première fois, une combinaison d'activation entre l'aminocatalyse et un acide phosphinique à travers une structure tripeptidique modifiée. A notre connaissance, l'utilisation de cet acide de Brønsted avec un tel environnement chiral n'a pas encore été décrit (Figure 12).

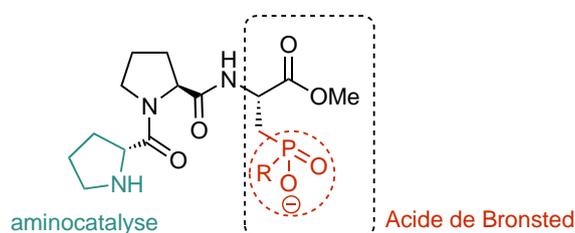


Figure 12 : Structure générale des catalyseurs développés

La conception d'une architecture aussi fonctionnalisée a été un défi majeur à relever, en effet, la préparation et l'incorporation du motif phosphoré tout en visant une certaine configuration s'est avérée complexe à réaliser et a nécessité plusieurs études méthodologiques avant d'arriver à surmonter ce challenge. D'une manière générale, la synthèse de ces catalyseurs s'effectue par un couplage peptidique entre trois acides α -aminés dont l'un contient le motif acide phosphinique et sera donc synthétisé (Figure 13).

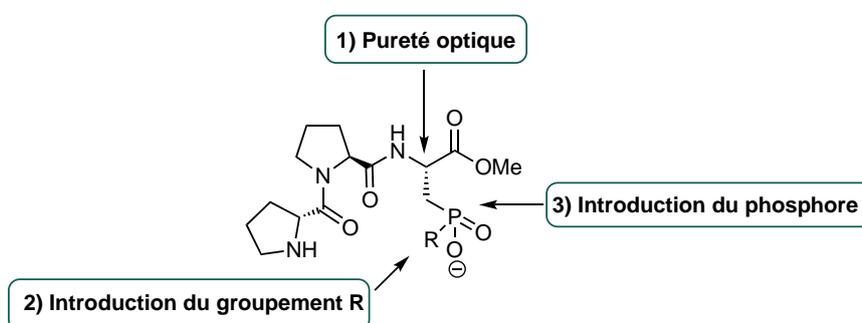


Figure 13 : Problématiques de synthèse des catalyseurs

Une première considération était nécessaire pour guider la synthèse de ces tripeptides. Celle-ci répond à une question très importante : « Quand procéder à l'introduction de l'acide phosphinique sur le peptide tout en conservant l'activité optique ? ». Deux stratégies de synthèse peuvent être envisagées dans ce cas (Schéma 41) :

- **Une stratégie A** : le motif phosphoré est introduit après le couplage peptidique suite à la substitution d'un groupe partant GP inséré sur la chaîne latérale de l'acide aminé.
- **Une stratégie B** : le motif phosphoré est introduit directement sur l'acide aminé avant de faire le couplage peptidique.

Il est à noter que pour les deux stratégies et pour éviter des réactions secondaires l'acide phosphinique est introduit sous sa forme protégée sur le tripeptide et la déprotection n'aura lieu qu'à la dernière étape.

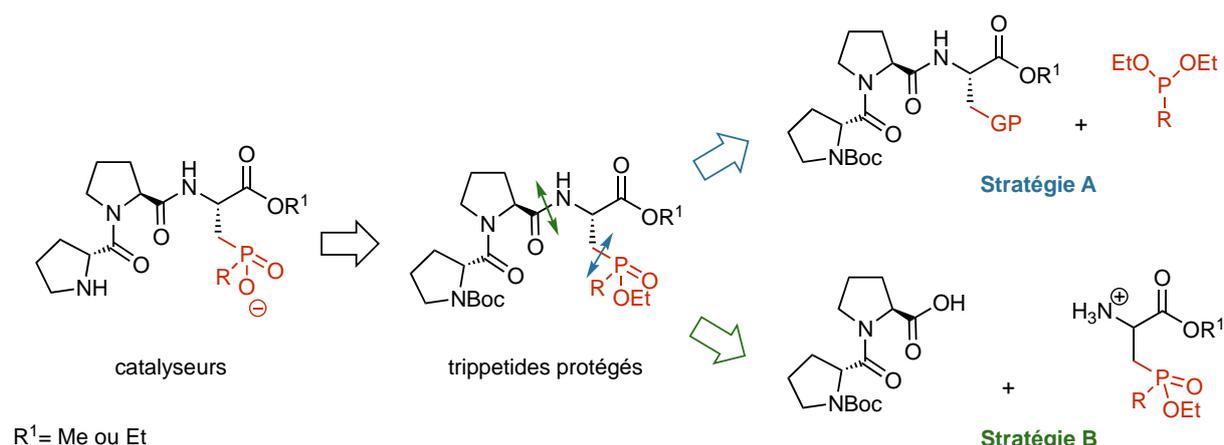


Schéma 41 : Stratégies de rétrosynthèse pour l'introduction du motif phosphoré

Pour répondre à cette question nous nous sommes basés sur les connaissances acquises avec la première génération de ces catalyseurs développés également au sein de notre laboratoire. En effet, il a été démontré que le couplage peptidique selon la **stratégie A**, en présence d'un carbodiimide, le *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide hydrochloride (EDC), la triéthylamine et le benzotriazole (HOBt) pour éviter d'éventuels problèmes de racémisation, a conduit malheureusement à la formation du produit d'élimination (Schéma 42).

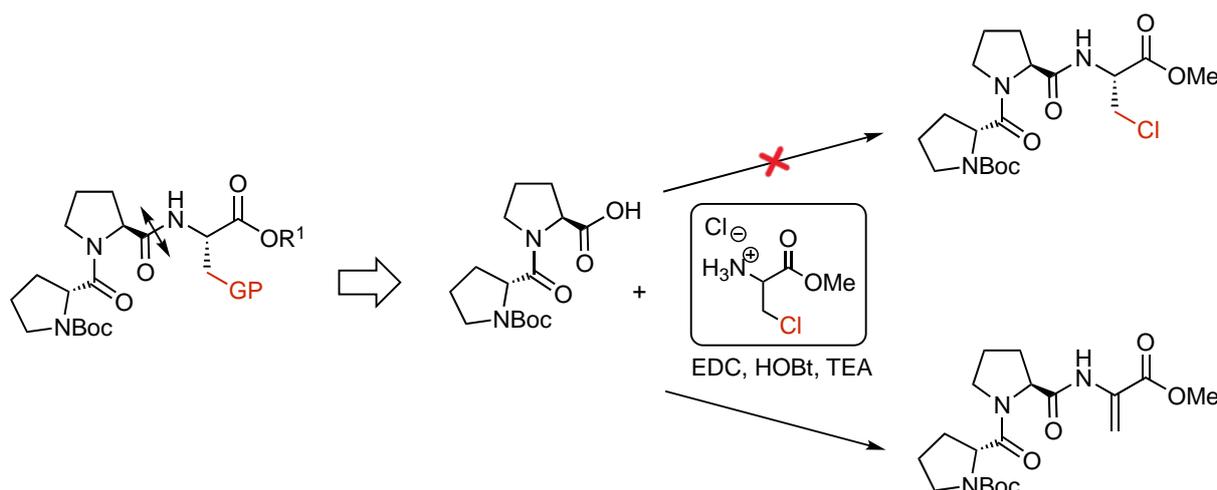


Schéma 42 : Réaction d'élimination observée lors du couplage peptidique selon la stratégie A

Le chlore étant un bon groupe partant et l'alcène formé étant conjugué, la présence d'une base a pu favoriser l'élimination. Un autre agent de couplage peptidique a été également testé : l'benzotriazol-1-yloxy)-tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP). Lors de cette transformation le temps de la réaction a augmenté et la réaction d'élimination est toujours observée. Pour ces raisons le couplage peptidique sera effectué selon la **stratégie B**.

Au vu de ces résultats, nous proposons de réaliser un couplage peptidique entre un dipeptide Boc-Pro-Pro-OH et un analogue de l'acide aspartique ayant le motif phosphoré selon la **stratégie B**. Deux méthodes d'obtention de ces catalyseurs seront étudiées notamment au niveau de la formation de l'acide aminé modifié. La **stratégie B.1** utilise une méthode déjà adoptée par l'équipe pour la synthèse de la première génération de catalyseur. Nous l'avons comparée à une méthode originale que nous avons développée en parallèle que nous appellerons **stratégie B.2** (Schéma 43).

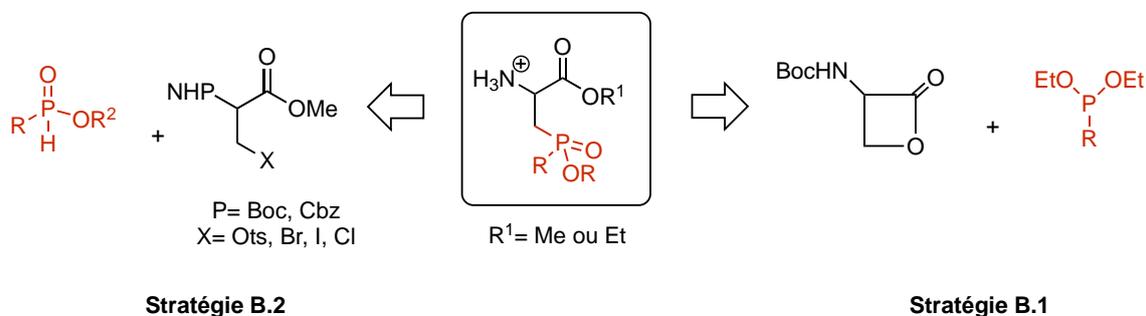


Schéma 43 : les stratégies de rétrosynthèse envisagées lors de ce travail

Notre premier objectif a été donc d'étudier ces différentes stratégies et proposer une méthode efficace, facile à mettre en œuvre et généralisable pour permettre d'accéder à une bibliothèque de catalyseurs avec divers groupements R. L'objectif suivant sera d'évaluer les tripeptides sur la réaction d'addition des aldéhydes sur les nitroalcènes. Cette partie sera présentée par la suite dans le chapitre 3.

B. État de l'art

La chimie des composés organophosphorés constitue l'un des domaines les plus anciens de la chimie organique avec un riche éventail d'applications allant de l'agriculture et de la catalyse à la médecine. Ils sont utilisés également comme des intermédiaires et des composants clés dans la synthèse organique comme ils fournissent de nombreuses réactions telles que la réaction d'Arbuzov, la réaction de Michaelis-Becker, la réaction de Wittig etc.

Les différents dérivés souvent employés, peuvent porter une ou plusieurs modifications sur l'atome de phosphore. En effet, il existe plusieurs degrés d'oxydation du phosphore variant de -III à +V représentés par les différents composés organophosphorés de la figure ci-dessous, le phosphore élémentaire a quant à lui un degré d'oxydation de 0 (Figure 14).

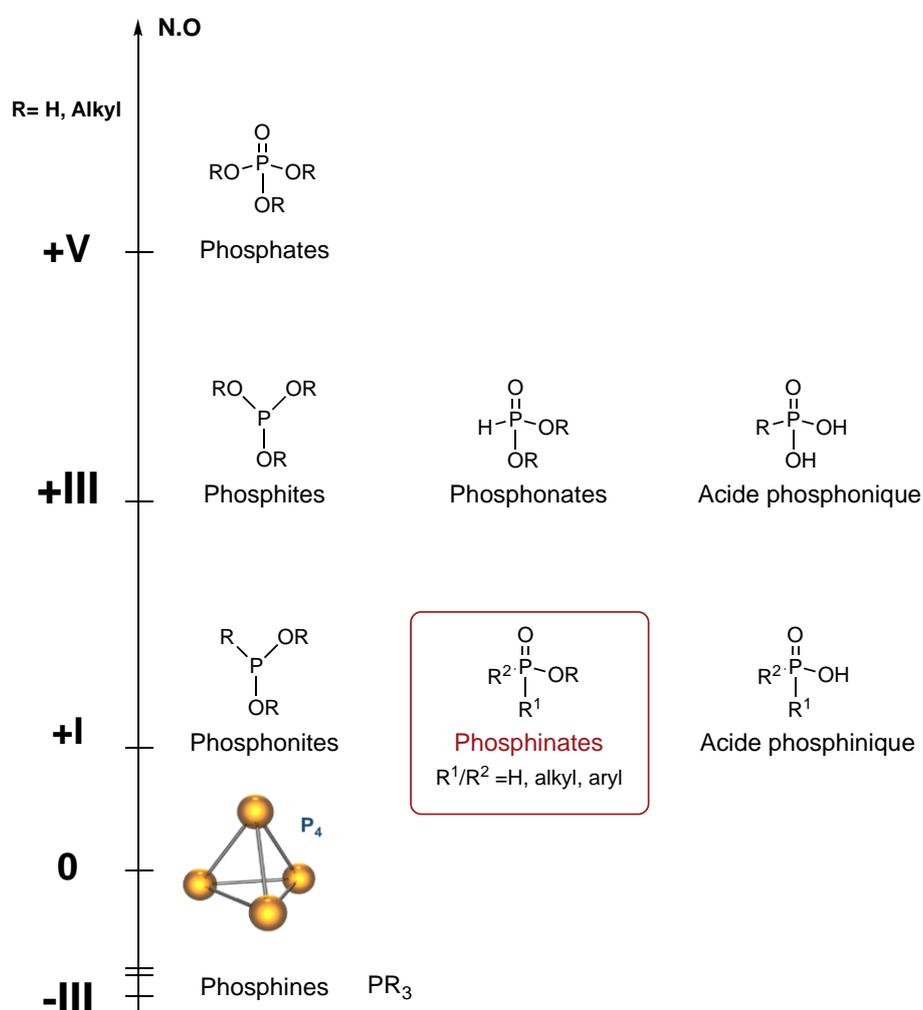


Figure 14 : État d'oxydation du phosphore

Parmi ces composés, les phosphinates, définis comme tout composé avec un atome de phosphore lié à deux oxygènes, nous a particulièrement intéressé. Grâce à leur géométrie tétraédrique et la présence d'une liaison P-C stable, ces composés ont pu montrer leur potentiel en tant qu'intermédiaires polyvalents dans la préparation d'autres composés organophosphorés. Plusieurs exemples bibliographiques ont été rapportés principalement par l'équipe de Montchamp.^{88,89}

Un autre avantage est souvent observé avec les phosphinates comportant au moins un hydrogène ; en effet, le groupe phosphinylidène P(O)-H, possédant une valence de V, peut se tautomériser sous la forme P-OH trivalente (Schéma 44). Ce comportement a un impact sur la réactivité de ces composés dans diverses réactions. Comme on peut s'y attendre, la prise en compte des effets électroniques est suffisante pour influencer la réactivité, ainsi les groupes donneurs (EDG) stabiliseront l'ion phosphonium tandis que les groupes attracteurs (EWG) stabiliseront la forme P(III). Dans presque tous les cas, la forme P(V) est majoritaire même en présence d'un groupe (EWG) stabilisant.⁹⁰

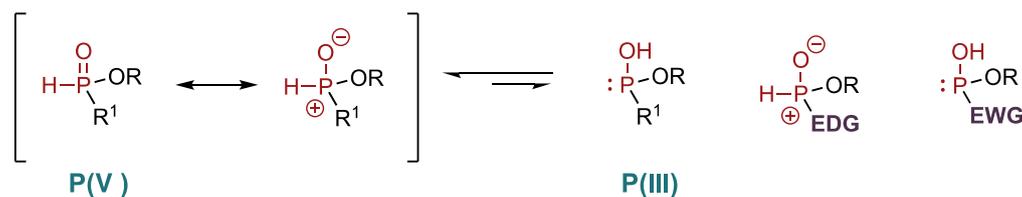


Schéma 44 : Équilibre tautomérique entre la forme pentavalente et trivalente du phosphore

Un aperçu de certaines méthodologies développées suite aux efforts de l'équipe de Montchamp en particulier pour les réactions de formation directe de la liaison P-C par la chimie des phosphinates sont présentées dans le schéma ci-après (Figure 15).

⁸⁸ J.-L. Montchamp, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 77-87. <https://doi.org/10.1021/ar400071v>

⁸⁹ H.C. Fisher, L. Prost, J.-L. Montchamp, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *35*, 7973-7978. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301412>

⁹⁰ B.G. Janesko, H.C. Fisher, M.J. Bridle, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10025- 10032. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.5b01618>

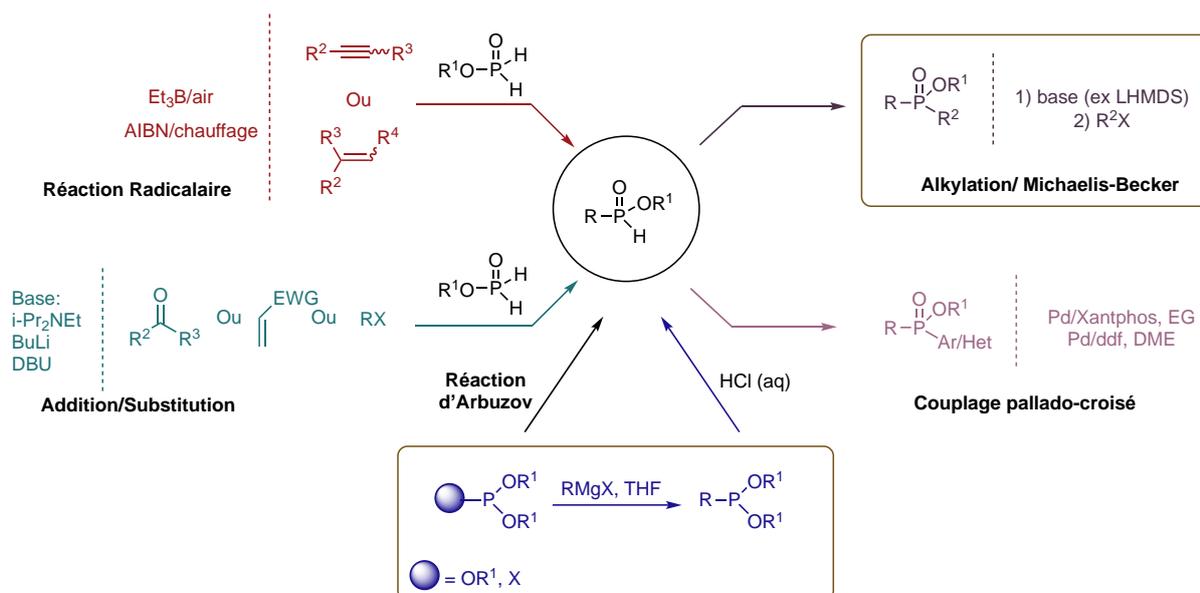


Figure 15 : Exemples de méthodologies de formation de liaison P-C

En effet, on peut accéder à des *H*-phosphinates à partir d'un radical d'acide hypophosphoreux et d'un alcène en présence d'un initiateur radicalaire le triéthylborane (Et_3B)⁹¹ ou l'azobisisobutyronitrile (AIBN).⁹²

Un autre exemple qu'on peut citer, est la synthèse des dérivés d'acide phosphinique monosubstitués obtenus à partir d'un dérivé d'acide hypophosphoreux qui peut cette fois-ci être engagé dans des réactions de substitution ou d'addition nucléophiles avec les alcènes activés, les substrats halogénés et les dérivés carbonyles en présence d'une base.⁹³

Une troisième méthode a été également explorée par d'autres chercheurs, basée sur le traitement d'un chlorodialkylphosphite ou d'un trialkylphosphite avec un réactif de Grignard suivi d'une hydrolyse acide à température ambiante.⁹⁴ Il est intéressant de noter que la formation de la liaison P-C peut être également obtenue à partir des dérivés de phosphite *via* la réaction d'Arbuzov.

⁹¹ S. Deprère, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6745-6755 <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/jo015876j>; S. Gouault-Bironneau, S. Deprère, A. Sutor, J.-L. Montchamp, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5909-5912. <https://doi.org/10.1021/ol052533o>

⁹² M.I. Antczak, J.-L. Montchamp, *Synthesis*, **2006**, *18*, 3080-3084. [10.1055/s-2006-950203](https://doi.org/10.1055/s-2006-950203)

⁹³ L. Gavara, C. Petit, J.-L. Montchamp, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5000-5003 <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1016/j.tetlet.2012.07.019>; I. Abrunhosa-Thomas, P. Ribière, A.C. Adcock, J.-L. Montchamp, *Synthesis*, **2006**, *2*, 325-331 [10.1055/s-2005-924768](https://doi.org/10.1055/s-2005-924768); S. Deprère, J.-L. Montchamp, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *643-644*, 154-163. [https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1016/S0022-328X\(01\)01204-9](https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1016/S0022-328X(01)01204-9)

⁹⁴ J.-N. Volle, D. Filippini, C. Midrier, M. Sobacki, M. Drag, D. Virieux, J.-L. Pirat, *Synthesis*, **2011**, *15*, 2490-2494. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1260109>

Montchamp s'est intéressé par la suite à la formation de la deuxième liaison P-C à partir des *H*-phosphinates et il a ainsi pu obtenir des phosphinates disubstitués en utilisant des réactions de couplage croisé catalysées par le palladium (Figure 15).⁹⁵ Ce couplage peut se réaliser avec divers hypophosphites et dérivés halogénés. Les réactions nécessitent 2 mol % de palladium et font appel à des ligands notamment la 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) ou le 4,5-bis(diphényl-phosphino)-9,9-diméthylxanthène (xantphos).

Une autre procédure efficace et générale a également été développée et qui consiste à l'alkylation directe des *H*-phosphinates en présence d'une base (NaH, *n*-BuLi, LDA, LiHMDS).⁹⁶ La simplicité de la réaction permet l'utilisation d'une large gamme d'électrophile RX.

Au vu des travaux rapportés dans la littérature, différentes stratégies peuvent être envisagées (**stratégie B.1**, **stratégie B.2**, Schéma 45) pour la synthèse de l'acide aminé modifié comportant le motif acide phosphinique permettant par la suite d'accéder aux catalyseurs.

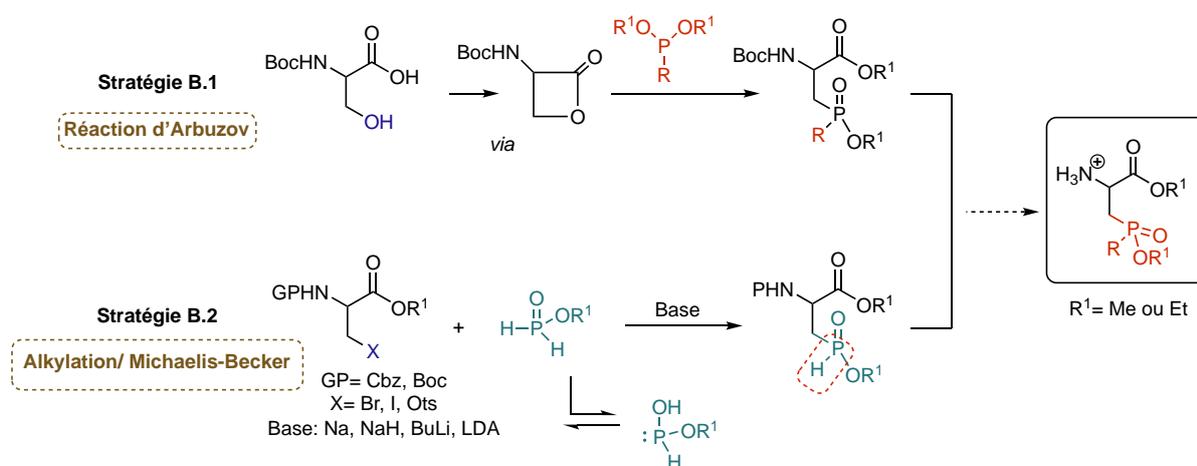


Schéma 45 : Les différentes stratégies de synthèse envisagées pour la synthèse des analogues phosphorés de l'alanine

La **stratégie B.1** consiste à faire réagir une lactone générée *in situ*, à partir d'une sérine protégée, avec un phosphonite *via* une réaction d'Arbuzov. Cette méthode a été explorée précédemment par notre équipe pour la synthèse de la première génération des catalyseurs.

⁹⁵ O. Berger, C. Petit, E.L. Deal et J.-L. Montchamp, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3270 <https://doi.org/10.1002/adsc.201300069> ; O. Berger, C. Petit, E.L. Deal, J.-L. Montchamp, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 7, 1361-1373 <https://doi.org/inc.bib.cnrs.fr/10.1021/ol201222n>.

⁹⁶ I. Abrunhosa-Thomas, C.E. Sellers, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2851-2856. <https://doi.org/10.1021/jo062436o>

La **stratégie B.2** sera basée sur une alkylation directe entre une sérine modifiée (RX) et un *H*-phosphinate protégé en milieu basique. Nous envisagerons par la suite la fonctionnalisation de la liaison P-H avec un couplage pallado-catalysé en présence d'un dérivé halogéné.

Dans la suite de ce chapitre, nous discuterons de ces deux stratégies envisagées lors de l'étude méthodologique et nous présenterons les différents résultats obtenus.

C. Étude méthodologique de la stratégie B.1: *via* la réaction d'Arbuzov

Lors de cette partie, nous nous intéresserons à la première stratégie de synthèse **B.1**. En effet, celle-ci a été utilisée par notre équipe dans la formation des catalyseurs de première génération. Dans ce cas, il a été proposé l'introduction du motif phosphoré sur la sérine *via* la formation d'une lactone intermédiaire. Cette dernière, a été immédiatement engagée dans une réaction d'Arbuzov avec le triméthylphosphite. L'analogue phosphoré de la sérine a été obtenu avec un rendement correct sur deux étapes après une déprotection en présence de l'acide trifluoroacétique (Schéma 46).

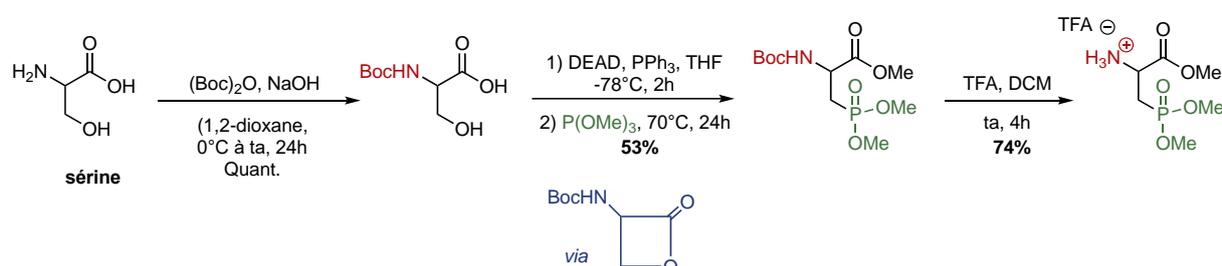


Schéma 46 : Insertion du motif phosphoré par addition nucléophile de triméthylphosphite

Par analogie avec ces travaux, nous proposons d'insérer le motif phosphoré de la même manière, en faisant réagir la lactone en présence d'un phosphonite préalablement synthétisé. Ainsi, après la protection de la N-Boc-sérine, une réaction de Mitsunobu va permettre de former une β -lactone intermédiaire. Celle-ci sera engagée dans une réaction de substitution nucléophile avec le diéthyl alkylphosphite **I.2** pour donner après une déprotection le produit attendu **I.3** (Schéma 47). L'acide aminé obtenu est ensuite couplé avec le dipeptide N-Boc-Pro-Pro-OH. Cette étape sera présentée à la fin de ce chapitre.

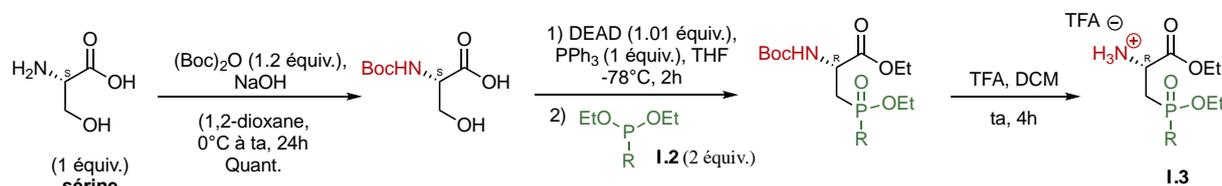


Schéma 47 : Insertion du motif phosphoré par addition nucléophile de diéthyl alkylphosphite

C. 1. Préparation des phosphonites

Plusieurs méthodes d'accès aux phosphonites **I.2** existent dans la littérature, certaines sont résumées dans le schéma suivant (Schéma 48). De façon générale, la méthode la plus ancienne

pour accéder à ces molécules est la transformation des dichlorophosphanes **I.A** par l'action d'un alcool (voie a) en présence de la triéthylamine. Les dichlorophosphanes peuvent par contre être préparés selon la réaction de Kinnear-Perren à partir de trichlorure de phosphore en présence d'un dérivé halogéné.⁹⁷

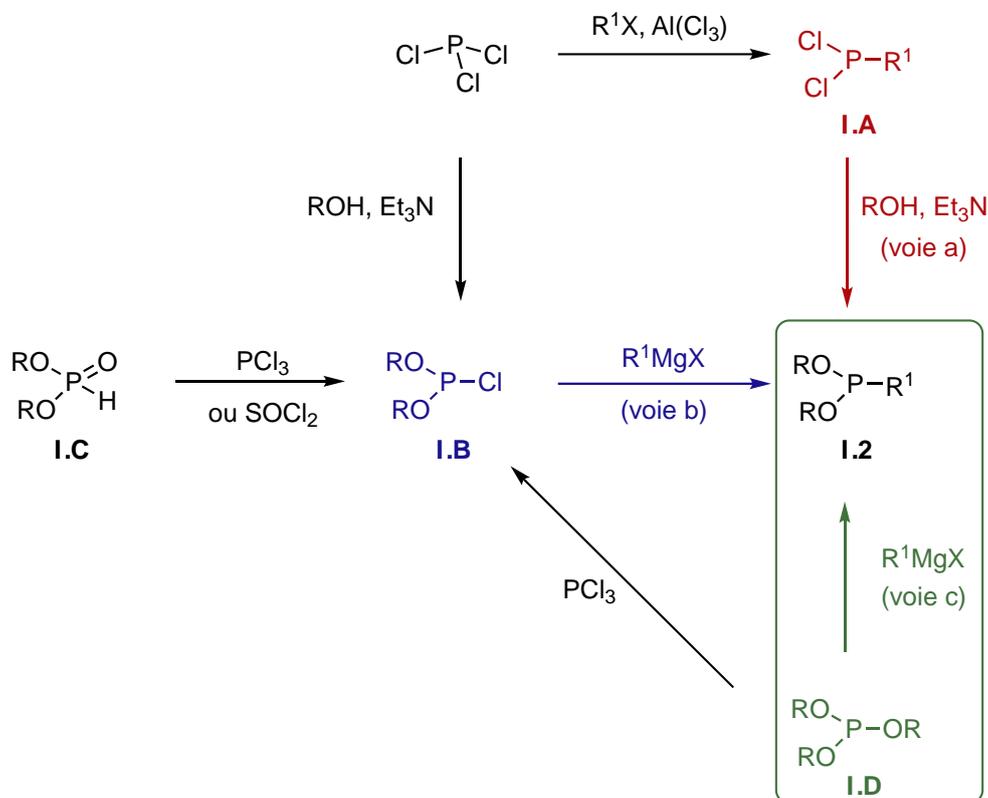


Schéma 48 : Méthodes d'accès aux phosphonites

Les phosphonites peuvent être obtenus également à partir du chlorure de dialcylphosphite **I.B** en présence d'un réactif de Grignard (voie b). Toutefois, l'obtention de **I.B** sous la forme pure est difficile, en particulier, à partir de trichlorure de phosphore en présence d'un alcool, qui donne un mélange de mono-, di- et triesters. Les deux autres méthodes menant au **I.B**, notamment la chloration des *H*-phosphonates de dialcyle **I.C** et des trialkylphosphites **I.D** sont également peu pratiques et donnent un faible rendement.

La méthode la plus prometteuse, pour la préparation des phosphonites **I.2** a été rapporté par Sander.⁹⁸ Selon cette procédure (route c), le triéthylphosphite réagit avec un réactif de Grignard.

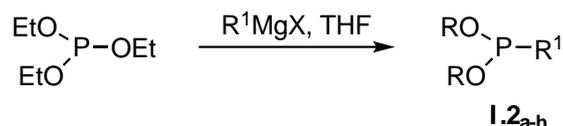
⁹⁷ I. Petneházy, Z.M. Jászay, A. Szabó, K. Everaert, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 1665-1674.

<https://doi.org/10.1081/SCC-120018928>

⁹⁸ Sander, M. *Berichte* **1960**, 93, 1220. <https://doi.org/10.1002/cber.19600930536>

Nous avons donc décidé d'explorer cette méthode pour la synthèse des phosphonites (Tableau 1). Soulignons que pour le cas de substituant Me, cette méthode n'a pas permis d'accéder au phosphonite correspondant, un ajustement a été donc nécessaire en remplaçant le triéthylphosphite par le chlorodiéthylphosphite selon la voie b décrite précédemment. Les différents phosphonites obtenus **I.2a-h** sont purifiés par distillation.

Tableau 1 : Les phosphonites synthétisés selon la voie c



Entrée	R	Temps (h)	Température (°C)	I.2a-h
1	Me*	1h	50	I.2a , (98) ^a (40) ^b
2	Et	1h	50	I.2b , (97) ^a (42) ^b
3	<i>i</i> Pr	1h	55	I.2c , (100) ^a (36) ^b
4	Bu	1h	55	I.2d , (100) ^a (50) ^b
5	Oct	1h	55	I.2e , (100) ^a (60) ^b
6	Ph	12h	70	I.2f , (87) ^a (70) ^b
7	<i>p</i> -tolyl	12h	70	I.2g , (92) ^a (66) ^b
8	<i>o</i> -tolyl	72h	70	I.2h , (88) ^a (53) ^b

*synthèse selon la voie b, ^a conversion en RMN ³¹P, ^b rendement isolé après distillation

En général, la conversion suivie en RMN ³¹P {¹H} des produits **I.2a-h** était excellente pour tous les groupes R envisagés, à l'exception du dérivé ortho-tolyl où un maximum de 88% de conversion a été observé au bout de 72h probablement dû à l'encombrement stérique (Tableau 1, entrée 8). De plus, nous avons rencontré des problèmes de purification, en effet, certains sont susceptibles de se dégrader beaucoup plus rapidement comme les chaînes alkyles courtes (entrées 1-3) ce qui explique les rendements observés dans le Tableau 1.

C. 2. Réaction de Mitsunobu

La réaction de Mitsunobu consiste en une substitution du groupe alcool par un nucléophile, dans notre cas, le motif carboxylate, à l'aide d'un système binaire azodicarboxylate-triphénylphosphine (DEAD/PPh₃) en présence d'un phosphonite.

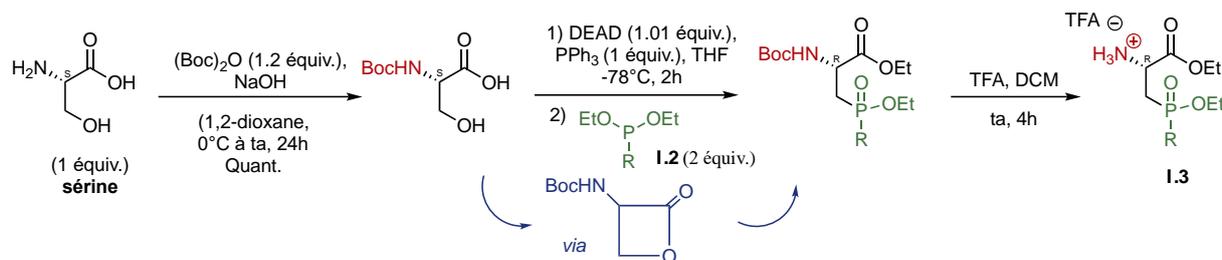


Schéma 49 : Réaction de Mitsunobu appliquée sur divers phosphonites

Ainsi, la triphénylphosphine s'additionne sur l'azodicarboxylate pour former l'intermédiaire phosphonium, une fois attaqué par la fonction alcool de la sérine, une substitution intramoléculaire stabilisante favorise la formation d'une β -lactone. Il est important de noter qu'au cours de cette étape l'oxyde de triphénylphosphine **X** et l'hydrazinedicarbonyle **Y** sont également formés comme des produits secondaires (Schéma 50). L'introduction du phosphonite **I.2** suivant une réaction d'Arbuzov permet après une déalkylation intramoléculaire de former le produit souhaité **I.3**.

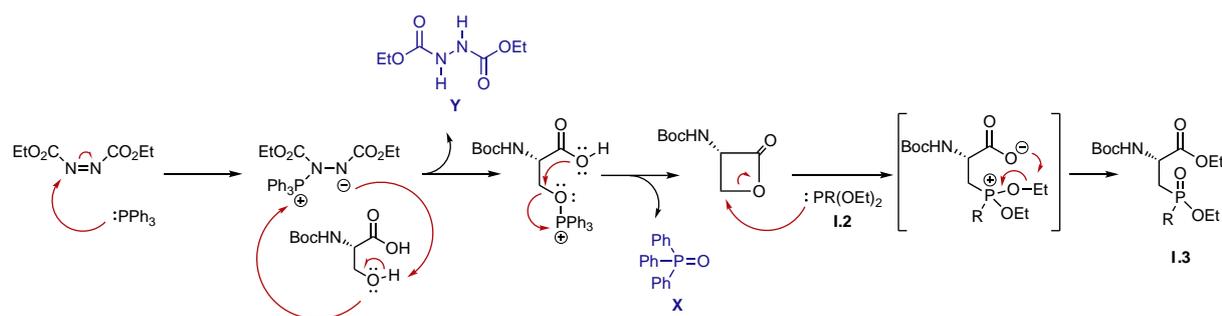
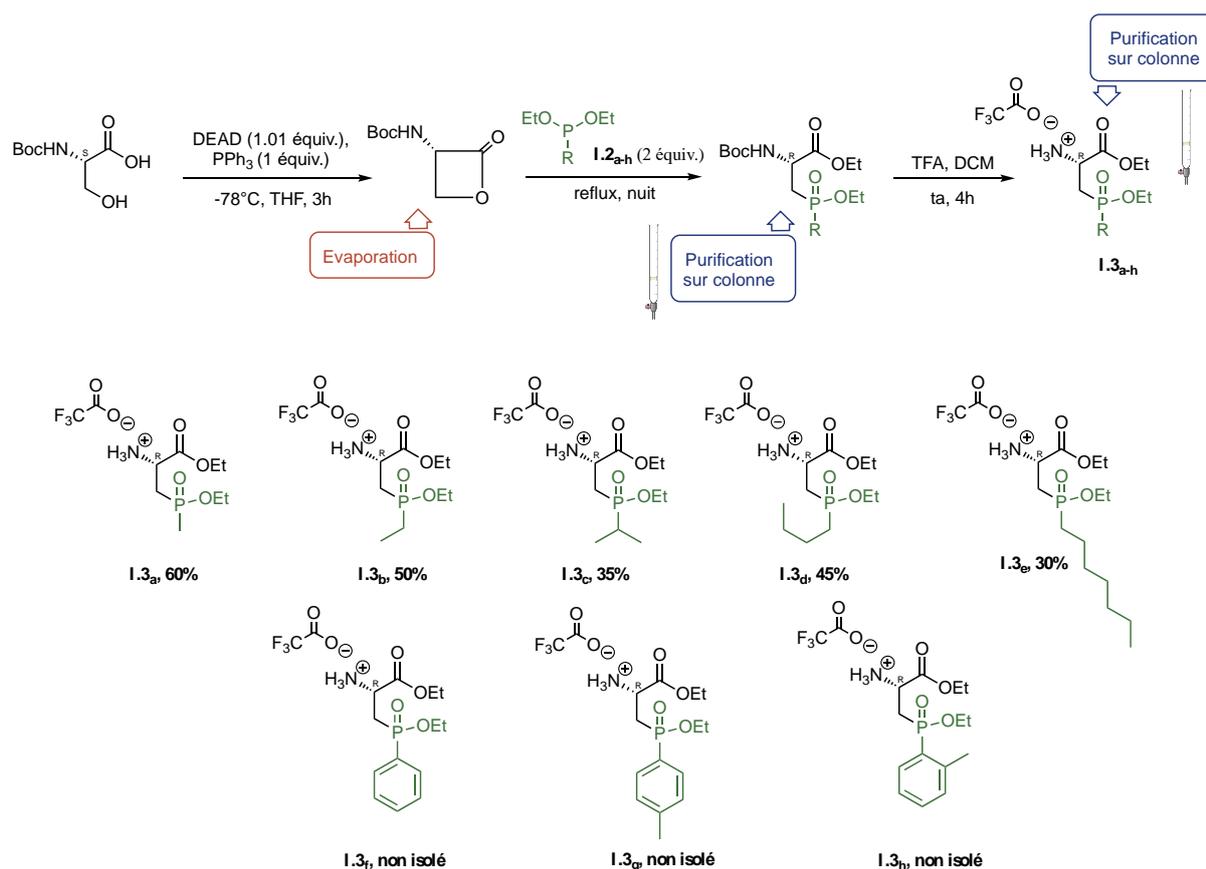


Schéma 50 : Mécanisme postulé pour la formation des produits I.3

C. 3. Champ d'application de la stratégie B.1 sur divers phosphonites

Nous avons poursuivi notre travail par l'étude de la **stratégie B.1** sur les différents phosphonites synthétisés. De ce fait, une β -lactone est générée in situ à partir de la sérine protégée en présence d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et la triphénylphosphine à -78°C . Après 3h, les phosphonites **I.2a-h** sont introduits après élimination du solvant et le milieu réactionnel est agité à reflux pendant la nuit. Grâce à cette stratégie nous avons pu introduire le motif phosphoré avec succès, cependant, il a été difficile de suivre le déroulement de la réaction dû à la présence de plusieurs intermédiaires.

Les acides aminés modifiés obtenus sont déprotégés dans le TFA à température ambiante pour aboutir après une deuxième purification par chromatographie sur colonne aux produits souhaités **I.3a-h** (Schéma 51).

Schéma 51 : Synthèse des analogues phosphorés de la sérine **I.3_{a-h}** à partir des phosphonites **I.2_{a-h}**

L'addition des phosphonites a été réalisée avec succès quelle que soit la nature du substituant même si les rendements sont modestes. Il semblerait que les produits soient sensibles à la purification par chromatographie sur colonne. En effet, il a été difficile de séparer les différents produits formés lors de la réaction de Mitsunobu, en particulier l'oxyde de triphénylphosphine **X** et l'hydrazine **Y** du produit désiré. Dans un système d'éluant classique (éther de pétrole/Acétate d'éthyle) l'hydrazine **Y** et l'oxyde de triphénylphosphine **X** ont des polarités similaires aux produits attendus ce qui engendre des difficultés de purification.

L'introduction d'une chaîne simple (R= Me, Et) a conduit aux produits attendus **I.3_a** et **I.3_b** avec des rendements corrects, cependant, dans le cas d'un encombrement stérique dont des chaînes plus longues les rendements ont chuté notamment pour les produits **I.3_{c-h}**. De plus, les produits avec un noyau aromatique n'ont malheureusement pas pu être isolés seuls. Il a été constaté la présence d'impuretés non identifiables rendant la purification des produits très difficile à réaliser.

C. 4. Essais d'optimisation de la méthode

Au vu des rendements et les difficultés observées lors de la formation des produits **L3c-h**, nous avons décidé d'apporter des modifications à la stratégie de synthèse. Afin de simplifier, la méthode pour pouvoir accéder, en premier lieu, aux produits aromatiques mais aussi pour améliorer les rendements. Deux modulations ont été étudiées :

- Nous avons, tout d'abord, recherché à nous assurer de la formation de l'intermédiaire lactonique. De ce fait, des essais de purification pour isoler cet intermédiaire ont été envisagés. Cette purification nous permettra également d'éliminer les produits formés lors de la réaction de Mitsunobu, en particulier, la triphénylphosphine **X** et l'hydrazinedicarboxylate d'éthyle **Y**. Notre test a débuté par la vérification de la formation de la lactone par analyse IR, comme nous pouvons le voir dans la figure suivante.

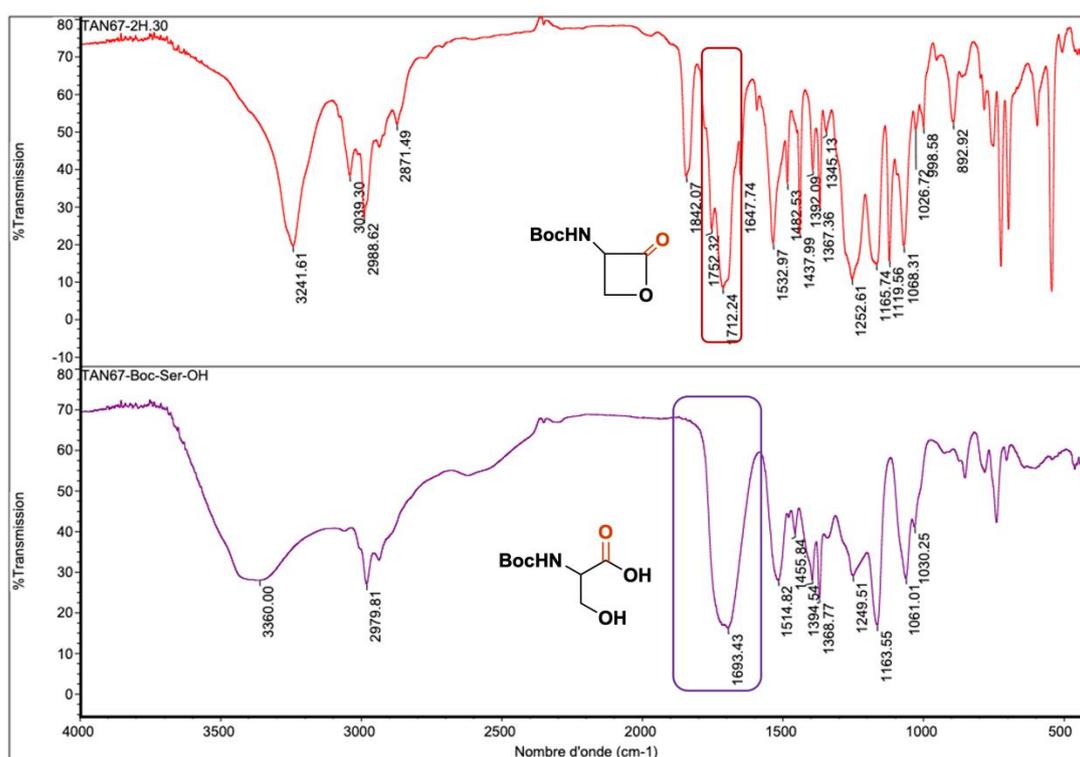


Figure 16 : Superpositions des spectres IR de la sérine et la lactone générée lors de la réaction

L'examen de ces spectres permet de constater, en premier lieu, la bande autour de 1693 cm^{-1} et qui est due à la vibration de valence de la liaison C=O libre du groupement COOH de la sérine de départ. On voit clairement, par la suite, le décalage de cette bande vers 1712-1752 cm^{-1} ce qui correspond à la liaison C=O de la lactone. Les observations

faites sont donc cohérentes avec la formation d'une lactone. Il est intéressant de noter que pour obtenir une conversion correcte, la température du milieu réactionnel doit être précise et constante à -75°C .

Nous nous sommes intéressés par la suite à la purification de cet intermédiaire sur gel de silice. Malheureusement, peu importe le système d'éluion envisagé, nous n'avons pas pu parvenir à isoler l'intermédiaire lactonique. En effet, le dérivé d'hydrazine généré au cours de la réaction est difficile à séparer de la lactone, seulement l'oxyde de triphénylphosphine **X** et l'hydrazinedicarboxylate d'éthyle **Y** ont été obtenu. Cette observation suggère la dégradation de l'intermédiaire comme il a pu être observé dans la littérature.⁹⁹

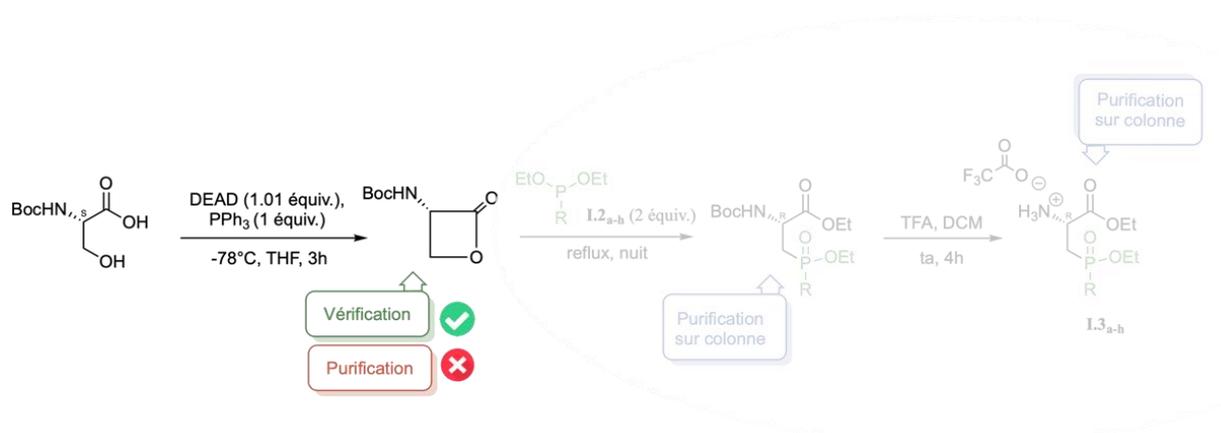


Schéma 52 : Test complémentaire d'optimisation de la stratégie B.1

- Une deuxième optimisation plus poussée a été également envisagée pour simplifier cette fois-ci les étapes de purification. En effet, au vu de la faible différence de polarité entre nos produits et l'oxyde de triphénylphosphine généré *in situ* la purification sur gel de silice est très difficile à mener sans perte de produit. De ce fait, nous avons pensé à utiliser le triphénylphosphine supporté sur polystyrène pour l'exemple de la formation de l'acide aminé **I.3e** (R= octyl) illustré dans le Schéma 53. Ainsi, à l'issue de la réaction, cette approche a permis d'éliminer facilement l'excès de la triphénylphosphine supporté et l'oxyde de triphénylphosphine supporté avec une simple filtration. Bien que la purification ait été plus facile, seule une légère amélioration de rendement a été constaté.

⁹⁹ L.D. Arnold, T.H. Kalantar, J.C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7105-7109 <https://doi.org/10.1021/ja00310a058>; S.V. Pansare, G. Huyer, L.D. Arnold, J.C. Vederas, *Organic Syntheses*, **2003**, *70*, 1 <https://doi.org/10.1002/0471264180.os070.01>

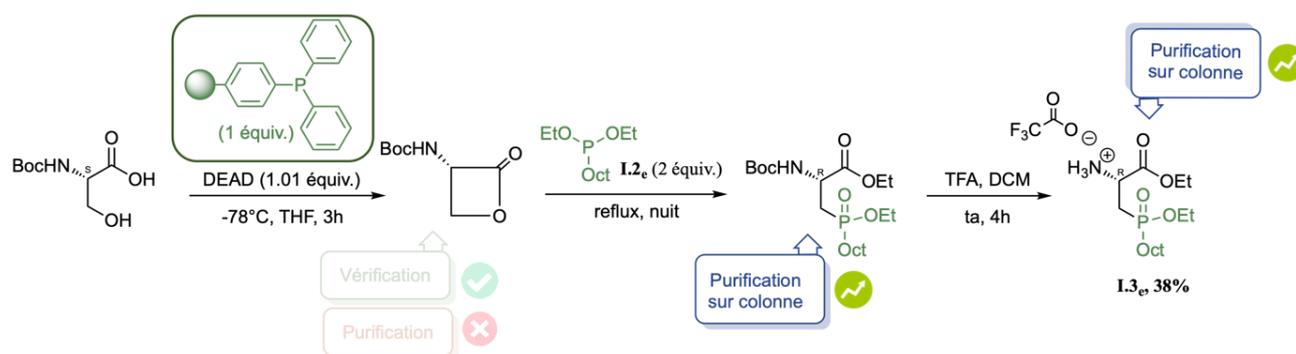


Schéma 53 : Synthèse des analogues phosphorés de la sérine à partir d'un triphénylphosphine supportés

Plusieurs essais ont été menés pour optimiser la **stratégie B.1** et permettre un accès simple et généralisable pour nos produits **I.3c-h**. Cependant, la stratégie semble être limitée et difficile à mettre en œuvre du fait des étapes de purification et la difficulté de suivre la réaction.

Une deuxième **stratégie B.2** sera donc explorée dans une autre partie de ce chapitre intitulé « Étude de la **stratégie B.2** ».

Les produits obtenus avec la stratégie **B.1** sont, par la suite, engagés dans un couplage peptidique pour former les catalyseurs, ceci sera présenté à la fin de ce chapitre.

C. 5. Bilan de la stratégie B.1

Au cours de cette partie, nous avons exploré une procédure pour la synthèse des catalyseurs *via* une réaction d'Arbuzov. Malgré les rendements modestes nous avons pu accéder à certains acides aminés modifiés notamment avec les chaînes aliphatiques (R= Me, Et, iPr, Oct). Différents essais ont été effectués de façon à améliorer les rendements et rendre la stratégie beaucoup plus pratique et facile à mettre en œuvre pour pouvoir accéder aux substituants aromatiques.

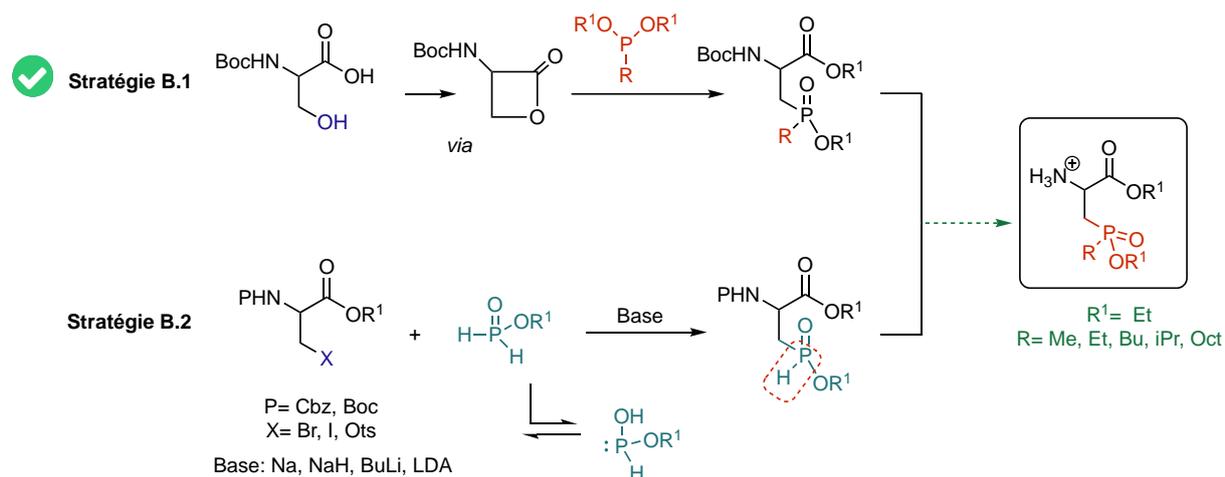


Schéma 54 : Bilan de la stratégie B.1

Après de nombreux essais, nous avons constaté que la stratégie n'est pas généralisable puisque les produits aromatiques n'ont pas pu être isolés. De plus, plusieurs étapes de purification sont nécessaires pour conduire aux produits souhaités. Au vu de ces résultats, notre attention s'est portée vers l'exploration d'autres méthodes de synthèse généralisables et plus faciles à mettre en œuvre.

D. Étude méthodologique de la stratégie B.2 : *via* une réaction de Michaelis-Becker

Au vu des problèmes rencontrés lors de la **stratégie B.1**, nous nous sommes intéressés à la deuxième **stratégie B.2** basée sur une réaction de Michaelis-Becker en présence d'une base ou du sodium (Schéma 55).

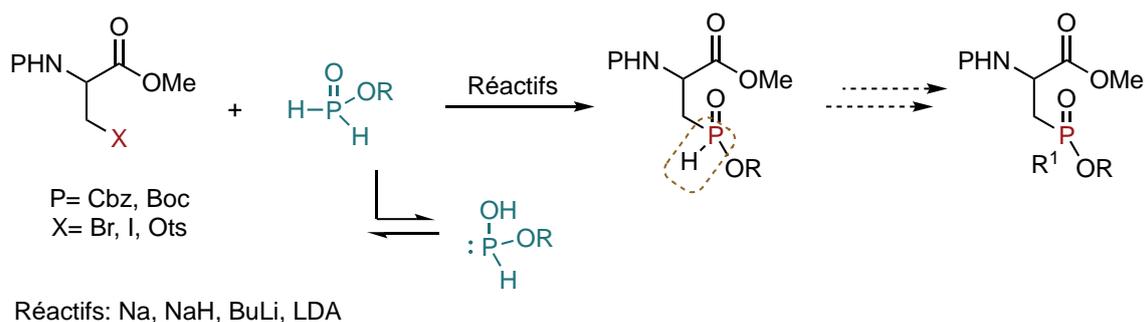


Schéma 55 : Synthèse de l'analogue phosphoré de la sérine selon la stratégie B.2

D. 1. Synthèse de l'analogue-alanine

La préparation du dérivé halogéné a été réalisée en trois étapes à partir de la *L*-sérine commerciale (Schéma 56).

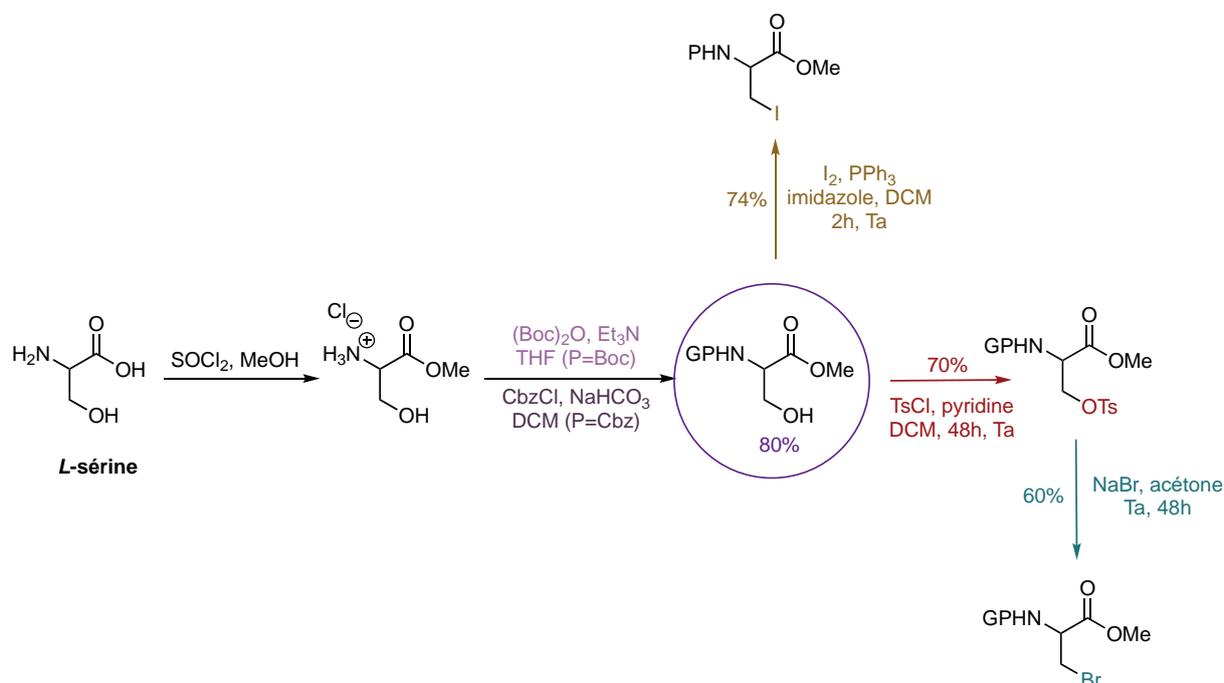


Schéma 56 : Synthèse des différents dérivés de la sérine

La première étape est une estérification dans le méthanol en présence du chlorure de thionyle (SOCl_2). Ensuite, la fonction amine est protégée, dans ce cas, deux groupes protecteurs ont été envisagés le tert-butylcarbonyle (Boc) et le groupe benzyloxycarbonyle (Cbz). Enfin, pour la dernière étape, deux types d'halogènes (I, Br) et un tosylate ont été prévu et sont insérés avec succès sur la sérine. Les différents dérivés ayant été synthétisés, nous nous sommes intéressés à étudier leur réactivité dans la suite du travail tout en menant simultanément une étude comparative.

D. 2. Préparation du *H*-phosphinate

Parmi les différents phosphinates, un réactif a particulièrement retenu notre attention, initialement rapporté par Gallagher et Honegger, et peu après par les chimistes de « Ciba-Geigy » (Figure 17).¹⁰⁰

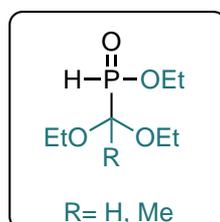


Figure 17 : Structure générale des réactifs de « Ciba-Geigy »

Cet intermédiaire est obtenu facilement à partir de l'acide hypophosphoreux H_3PO_2 , en masquant temporairement une liaison P-H. Cette liaison, est réintroduite dans une étape ultérieure en milieu acide. La forme protégée va nous permettre par la suite d'éviter des réactions secondaires notamment la disubstitution des deux liaisons P-H tout aussi réactive, observées pour le cas de l'alkylation du phosphite dihydrogéné **Z** rapporté par Gallagher et coll.¹⁰¹ (Schéma 57). En effet, l'intermédiaire **Z** en présence de l'isopropylate de sodium et un dérivé halogéné conduit à la formation de deux produits **E** et **F**, le monoalkylphosphinite désiré et le produit doublement alkylé respectivement.

¹⁰⁰ P. Majewski, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *45*, 151-154. <https://doi.org/10.1080/10426508908045011>

¹⁰¹ M.J. Gallagher, M.G. Ranasinghe, I.D. Jenkins, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1996**, *115*, 255-259. <https://doi.org/10.1080/10426509608037971>

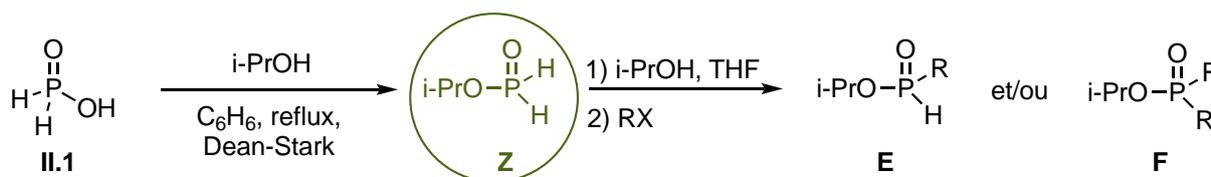
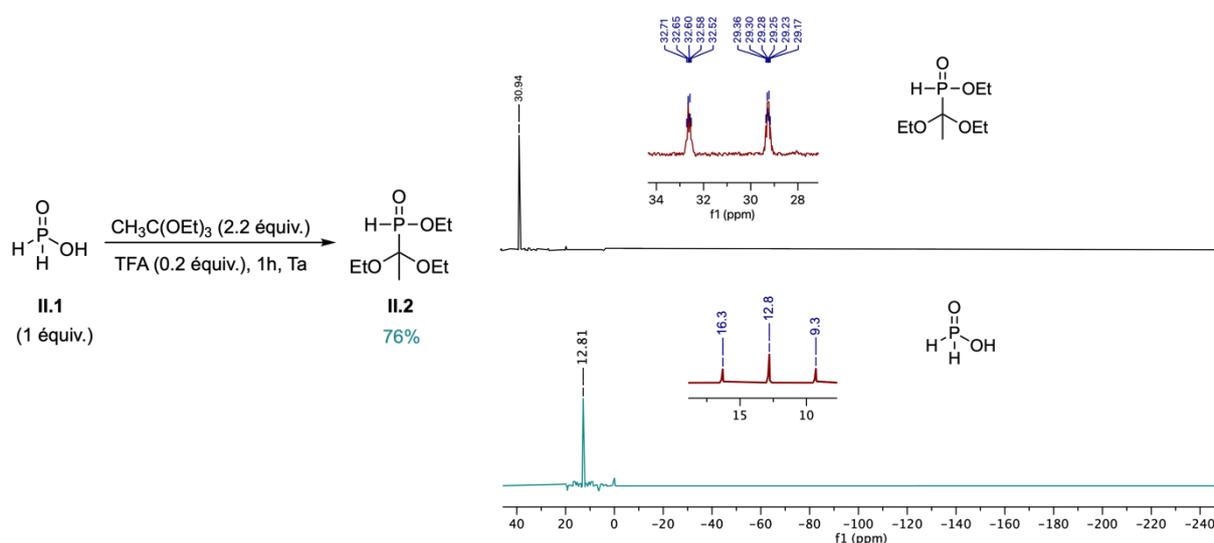


Schéma 57 : Synthèse d'un phosphinate à partir d'un phosphite dihydrogéné

Il a été démontré qu'en plus de sa forte stabilité vis-à-vis des réactions d'oxydation et de réduction, la fonction diéthoxyméthyle (cas où R= Me) peut être facilement clivée dans des conditions acides plus douces et sans perdre le groupe ester P(O)(OEt).¹⁰² Pour cette raison l'éthyl(1,1-diéthoxyethyl)méthylphosphinate **II.2** a été retenu pour la réaction d'alkylation. Ce dernier a été obtenu à partir de l'acide hypophosphoreux **II.1** et de l'orthoformiate d'éthyle avec l'acide trifluoroacétique (TFA) comme catalyseur à température ambiante (Schéma 58).

Schéma 58 : Synthèse du phosphonite de méthyl diéthoxyméthyle et d'éthyle vérifiée par un suivi RMN ³¹P

L'acide hypophosphoreux n'est pas commercial sous la forme déshydratée et il nous a donc fallu mettre en œuvre une étape de préparation. La déshydratation de la solution d'acide **II.1** doit se faire par évaporation sous pression réduite (3 mm_Hg) et à température ambiante. L'acide hypophosphoreux sec ainsi obtenu doit être conservé sous forme de cristaux, à basse température et sous argon.

¹⁰² J.G. Dingwall, J. Ehrenfreund, R.G. Hall, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3787- 3808.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89240-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89240-1)

La conversion de la réaction a été contrôlé par RMN ^{31}P , ainsi, le signal correspondant à l'acide hypophosphoreux à 12,81 ppm disparaît en faveur d'un autre signal correspondant au réactif de « Ciba-Geigy » à 30,94 ppm, la RMN ^{31}P non découplé du proton montre un doublet déblindé à 31ppm ($^1J_{\text{P-H}} = 542,03 \text{ Hz}$).

Le produit est obtenu après une heure avec un bon rendement.

D. 3. Alkylation en présence d'une base

Montchamp et *coll.* ont montré qu'il est possible de déprotoner le réactif « Ciba-Geigy » en présence du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) et de le faire réagir avec plusieurs électrophiles ayant des groupes partants différents comme les halogènes (Br, Cl) et le tosylate (Schéma 59). Cette méthode nécessite néanmoins l'utilisation de très basse température.¹⁰³

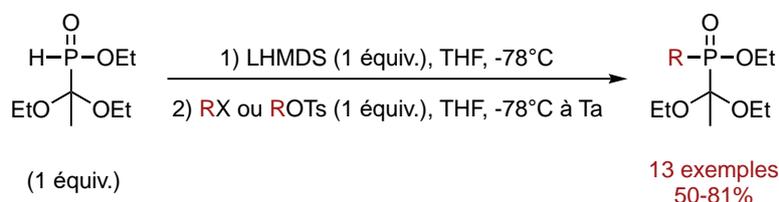


Schéma 59 : Activation du réactif de Ciba-Geigy par un sel de lithium rapporté par Montchamp et son équipe

Il est intéressant aussi de noter que peu après notre équipe a rapporté la formation d'une nouvelle bibliothèque de dérivé d'acides dialkylphosphiniques en se basant sur le réactif « Ciba-Geigy » activé cette fois ci sous la forme d'un alkylphosphinate de sodium (Schéma 60). Tous les produits désirés sont obtenus avec des rendements très satisfaisants compris entre 86% et 100%.¹⁰⁴

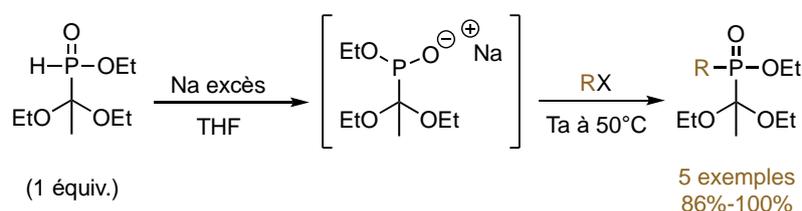
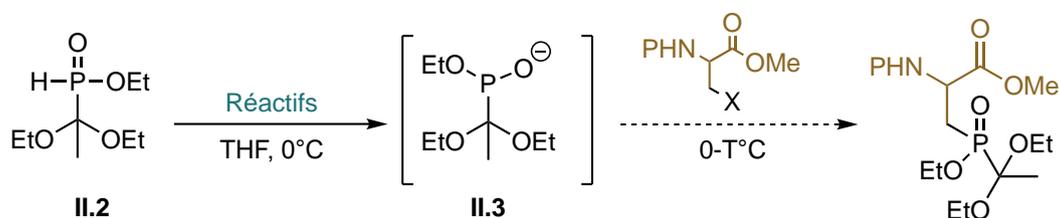


Schéma 60 : Préparation des alkylphosphinates rapporté par notre équipe

¹⁰³ I. Abrunhosa-Thomas, C.E. Sellers, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2851- 2856.
<https://doi.org/10.1021/jo062436o>

¹⁰⁴ C. Fougère, E. Guénin, J. Hardouin, M. Lecouvey, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 34, 6048- 6054.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200900852>

Nous sommes partis de ces résultats pour effectuer nos tests préliminaires sur le réactif de « Ciba-Geigy » **II.2** dans le but de le faire réagir en présence d'une base ou du sodium avec le dérivé halogéné de l'alanine *via* une réaction de Michaelis-Becker. L'utilisation de différents réactifs a été envisagée pour la formation de l'intermédiaire **II.3** avant d'ajouter l'halogéno-alanine (Schéma 61).



Réactifs= Na, NaH, BuLi

Schéma 61 : Alkylation du réactif Ciba-Geigy selon la stratégie B.2

La forme déprotonée n'est pas isolée cependant sa formation et le déroulement de la réaction en générale peuvent être suivis par RMN ^{31}P notamment par le déplacement du signal du phosphore vers la zone des dérivés P(III) ($\delta = 160$ ppm) correspondant à l'intermédiaire nucléophile **II.3**. Bien que la formation de l'intermédiaire ait été observée dans tous les cas avec des taux de conversion différents, des résultats non attendus sont plutôt observés notamment après l'ajout de l'iodo-alanine. Peu importe le réactif d'activation utilisé, le produit d'élimination de la sérine **II.4** est obtenu majoritairement, ceci peut être dû probablement à la présence des résidus de base de l'étape de déprotonation ou simplement par le caractère basique de l'intermédiaire qui avec le proton acide en β de la sérine favorise la formation d'un produit stable d'élimination.

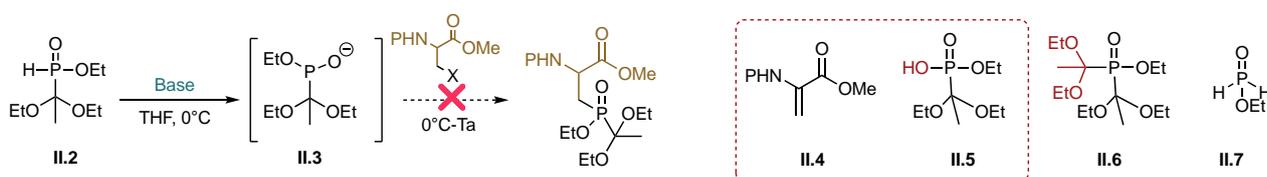


Schéma 62 : Les produits formés selon la stratégie B.2

Il a été observé également la présence du produit de départ **II.2** sous la forme oxydée **II.5** ($\delta = 35$ ppm) en raison d'une importante dégradation, observée principalement pour le cas de l'hydruire de sodium où le taux de conversion est le moins important malgré la désoxygénation du milieu réactionnel (Schéma 62).

Dans le cas de n-butyllithium (n-BuLi), où le taux de formation de l'intermédiaire est le plus encourageant, le produit d'élimination **II.4** a été formé majoritairement. Nous avons observé également la présence des traces du produit doublement protégé **II.6** caractérisé par son déplacement chimique en RMN ^{31}P ($\delta = 31$ ppm) et le dérivé de l'acide phosphonique estérifié **II.7** ($\delta = 18$ ppm) observés également par Gallagher au cours de la formation du réactif « Ciba-Geigy ».

Il ne serait pas donc étonnant qu'une compétition entre la réaction de substitution et la réaction d'élimination ait lieu favorisée par plusieurs facteurs dont la gêne stérique. Pour confirmer cette hypothèse nous avons opté pour un autre dérivé halogéné moins encombré. De ce fait, l'iodométhane a été introduit après la déprotonation de **II.2** en présence de n-BuLi. Le produit **II.8** a été obtenu avec succès au bout de 15 minutes à température ambiante (Schéma 63).

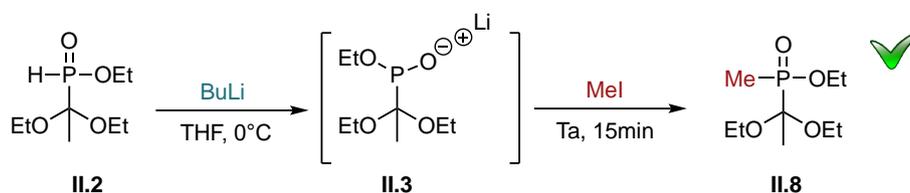
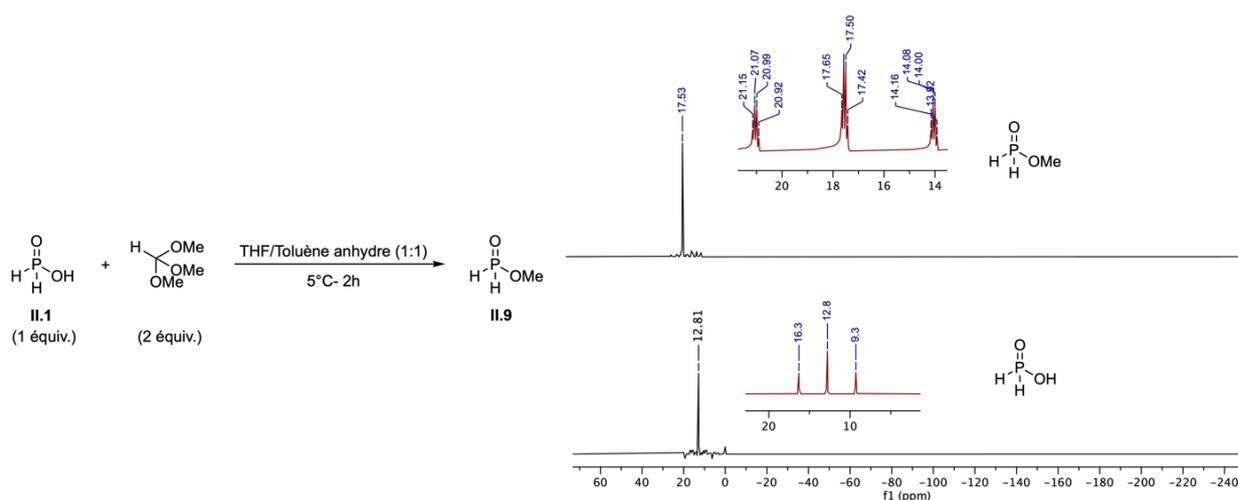


Schéma 63 : Synthèse de l'éthyl (diéthoxyméthyl)méthylphosphinate

L'hypothèse étant vérifiée, nous avons décidé de procéder différemment. Au lieu d'utiliser le réactif « Ciba-Geigy » encombré nous avons opté pour un phosphinate moins encombré **II.9** obtenu également à partir de l'acide hypophosphoreux *via* une estérification. Initialement, en se basant sur la méthode rapportée par Pirat et *al.*,¹⁰⁵ l'estérification de l'acide hypophosphoreux anhydre a été réalisée en présence d'un excès d'orthoformiate de triméthyle sous atmosphère inerte dans un mélange de tétrahydrofurane (THF)/toluène (1 :1). Le suivi de la réaction par RMN ^{31}P montre l'apparition progressive du produit d'estérification **II.9** ($\delta = 17,2$ ppm) (Schéma 64).

¹⁰⁵ J.-L. Pirat, A. Coulombeau, A. Genevois-Borella, H.-J. Cristau, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2002**, 177, 677, 1793-1796. <https://doi.org/10.1080/10426500212259>

Schéma 64 : synthèse de l'ester méthylique contrôlée par RMN ^{31}P

L'ester méthylique obtenu est engagé directement, sans purification, dans la réaction de déprotonation avec LiHMDS à -78°C . L'iodo-alanine est ajoutée peu après à la même température (Schéma 65).

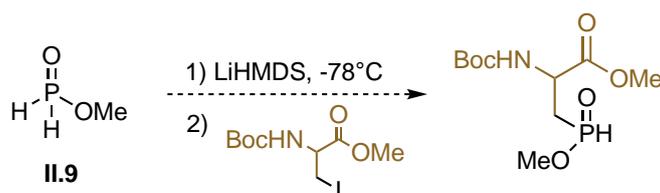


Schéma 65 : Synthèse de dérivé phosphoré de la sérine à partir de l'ester méthylique

Malheureusement, il n'a pas été possible de suivre le déroulement de la réaction, ni d'identifier de manière satisfaisante le composé souhaité. Cependant, les analyses spectrales après traitement correspondent au produit d'élimination **II.4**, observé avec le réactif « Ciba-Geigy », contrairement à ce que Montchamp a rapporté pour la synthèse de l'inhibiteur de la kynurénine, où la première étape d'alkylation se déroule d'une manière efficace et avec un bon rendement (Schéma 66).⁹⁶

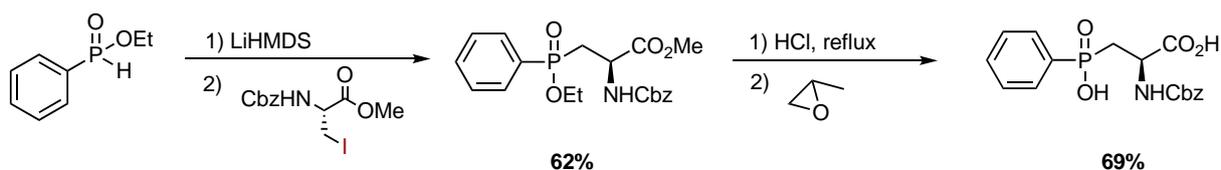


Schéma 66 : Synthèse d'un inhibiteur de la kynurénine

Il semblerait que la procédure d'alkylation en milieu basique ne soit pas compatible avec les électrophiles étudiés. En effet, les conditions réactionnelles décrites dans la littérature n'ont pas donné le produit de substitution mais le produit d'élimination. Ces résultats nous ont incité à nous tourner vers une autre méthode plus douce pour éviter les conditions basiques. Nous proposons donc dans la partie suivante une étude complémentaire basée sur le concept de la **stratégie B.2** en passant cette fois-ci par une voie indirecte *via* la formation de phosphonites silylés selon la réaction de sila-Arbuzov. Cette méthode permet d'éviter les conditions basiques propices à l'élimination (Schéma 67).

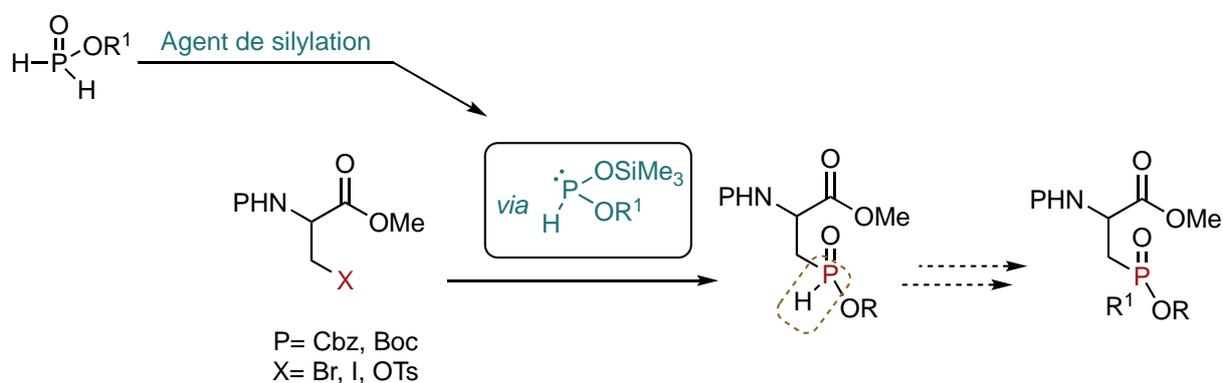


Schéma 67 : Modification de la stratégie B.2: Introduction de la voie indirecte

E. Les phosphonites silylés : contexte et application

E. 1. Travaux antérieurs

Les phosphinates, comme nous avons pu le constater précédemment, sont des précurseurs très intéressants qui ont été notamment utilisés pour accéder à des dérivés phosphorylés substitués. Ils ont également attiré l'attention en chimie médicinale pour leur potentiel en tant que structures intéressantes pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Plusieurs activités pharmacologiques contre de nombreuses maladies ont été attribuées aux phosphinates grâce à leurs capacités à mimer les fonctions esters et phosphates. Ces derniers sont utilisés, par exemple comme des agents anti-inflammatoires, antitumoraux, anti-Alzheimer, anti-VIH, etc.¹⁰⁶

L'utilisation des phosphonites silylés s'est montrée comme un outil polyvalent pour accéder dans des conditions douces à des phosphinates hautement fonctionnalisées d'intérêt biologique. Ces intermédiaires sont facilement accessibles par une réaction entre un *H*-phosphinate et un agent silylant à savoir l'hexaméthylidisilazane (HMDS), le chlorotriméthylsilane (TMSCl) ou le bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA) représenté dans le schéma 68.

Ainsi, les phosphonites silylés peuvent attaquer des halogénures d'alkyle *via* une réaction de sila-Arbuzov pour fournir des phosphinates d'alkyle substitués. Les aldéhydes, les cétones et les imines peuvent également subir l'attaque nucléophile des phosphonites silylés *via* la réaction d'Abramov pour donner respectivement divers α -hydroxy- et α -aminophosphinates. En outre, l'addition de Michael sur les cétones α,β -insaturées peut avoir lieu d'une manière sélective pour former des phosphinates fonctionnalisés.¹⁰⁷

¹⁰⁶ M.M. Abdou, P.M. O'Neill, E. Amigues, M. Matziari, *Drug Discov. Today*, **2019**, *24*, 916-929.
<https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1016/j.drudis.2018.11.016>

¹⁰⁷ J.-L. Montchamp, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 2388-2406.
<https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1016/j.jorganchem.2004.10.005>

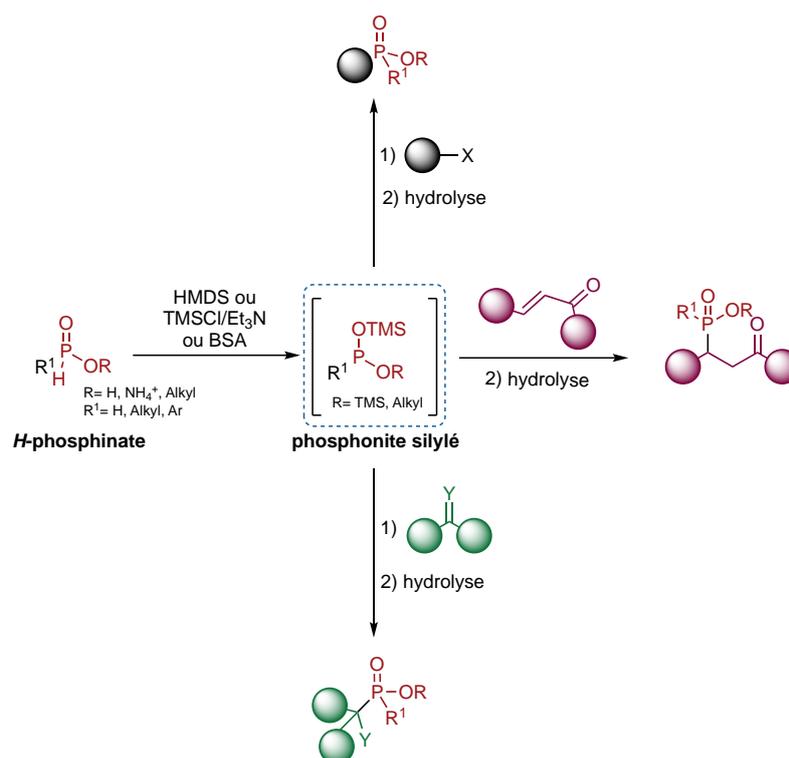


Schéma 68 : Modes d'application des phosphonites silylés

Au cours des dernières années, notre équipe a étudié l'addition de phosphonites silylés sur divers électrophiles notamment des composés trivalents comme des chlorures d'acyle, des anhydrides, des esters activés et des α -cétophosphonates. Ces méthodes reproductibles et efficaces ont pu être appliquées sur divers substrats fonctionnalisés et a conduit à la synthèse d'analogues des bisphosphonates correspondant à des bisphosphinates et phosphinylphosphonates ; Ces méthodes passent par la formation d'un phosphonite silylé $(TMSO)_2PH$ formé en présence d'un agent de silylation le *N,O*-bistriméthylsilyl)acétamide (BSA) (Schéma 69).¹⁰⁸

¹⁰⁸ J. Dussart, J. Deschamp, M. Monteil, O. Gager, E. Migianu-Griffoni, M. Lecouvey, *Synthesis*, **2019**, 51, 421-432 [10.1055/s-0037-1610274](https://doi.org/10.1055/s-0037-1610274); J. Dussart, N. Guedeney, J. Deschamp, M. Monteil, O. Gager, T. Legigan, E. Migianu-Griffoni, M. Lecouvey, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 6969-6979 [10.1039/C8OB01878B](https://doi.org/10.1039/C8OB01878B) ; J. Dussart, J. Deschamp, M. Monteil, O. Gager, T. Legigan, E. Migianu-Griffoni, M. Lecouvey *J. Org. Chem.* **2020** 85, 14559-14569 [10.1021/acs.joc.0c01182](https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01182), J. Dussart-Gautheret, J. Deschamp, T. Legigan, M. Monteil, E. Migianu-Griffoni et M. Lecouvey, *Molecules*, **2021**, 26, 7609 [10.3390/molecules26247609](https://doi.org/10.3390/molecules26247609).

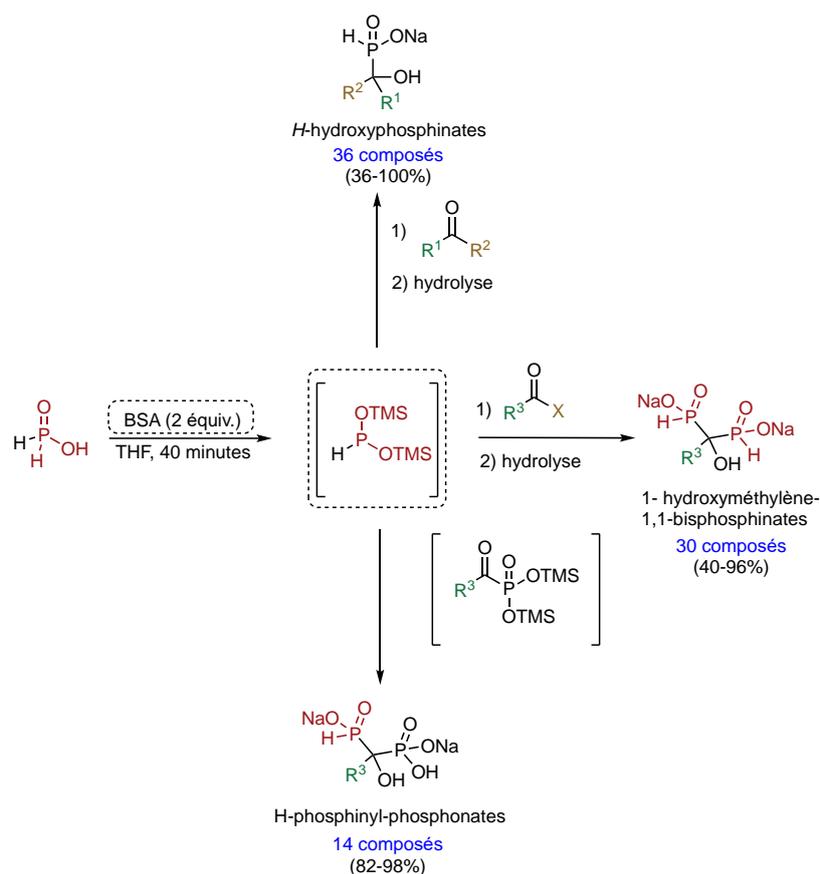


Schéma 69 : Bilan des travaux antérieurs de l'équipe

Les études développées par le laboratoire ont montré que seulement 2 équivalents de BSA étaient nécessaires pour transformer complètement l'acide hypophosphoreux en dérivé silylé malgré l'utilisation d'un large excès d'agents de silylation rapportés précédemment dans la littérature.¹⁰⁹

Au vu de la littérature et des travaux de l'équipe, la réaction de sila-Arbuzov apparaît comme une voie douce compatible avec diverses fonctions chimiques. Cette voie indirecte semble tout à fait adaptée pour la synthèse des acides aminés modifiés incluant un motif phosphinate.

Avant de présenter cette étude méthodologique et dans la continuité des études déjà menées dans l'équipe, nous avons étudié la réactivité du phosphonite silylé obtenu à partir de l'acide hypophosphoreux $(\text{TMSO})_2\text{PH}$, vis-à-vis d'autres électrophiles tels que les nitriles. Dans ce cas, des dérivés de types d'aminométhylènebisphosphinate (AMBPI) peuvent être formés.

¹⁰⁹ C. Selvam, C. Goudet, N. Oueslati, J.-P. Pin, F.C. Acher, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4656-4664.
<https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/jm070400y>

E. 2. Synthèse des aminobisphosphinates (AMBPi)

L'accès aux AMBPi se résume avec seulement quelques exemples limités déjà existants.¹¹⁰ De plus, leurs activités biologiques restent à ce jour non identifiées contrairement à leur analogue en série aminobisphosphonates (AMBPs). Ces derniers présentent des activités antiparasitaires¹¹¹ et antibactériennes¹¹² très intéressantes.

Les stratégies rapportées consistent généralement à faire réagir in situ le composé **II.10** soit avec le chlorhydrate de formimide ou avec les amides substitués en présence de triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) (Schéma 70).¹¹³

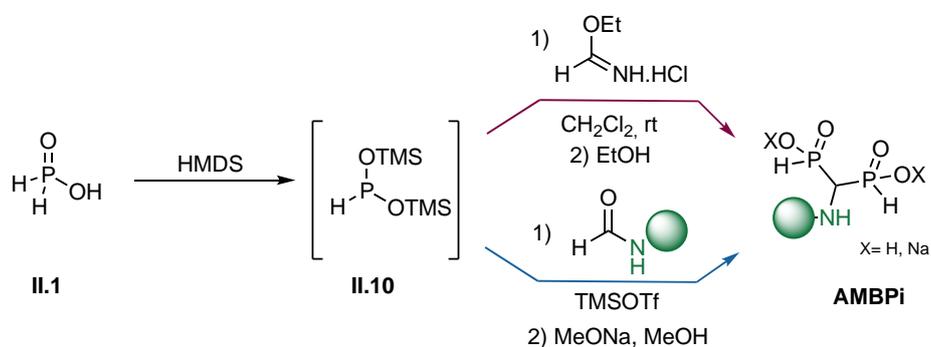


Schéma 70 : Les méthodes d'accès aux AMBPi

E. 2. a. Les tests préliminaires

Nous nous sommes inspirés pour cette étude préliminaire des travaux réalisés par Kaboudin et *al.* pour la synthèse des 1-aminobisphosphonates (AMBPs) dont certains sont utilisés pour leur capacité à chélater les métaux afin d'éliminer les toxines métalliques radioactives telles que

¹¹⁰ T. David, S. Procházková, J. Kotek, V. Kubiček, P. Hermann, I. Lukeš, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 26, 4357-4368 ; <https://doi.org/10.1002/ejic.201402420>, A.A. Prishchenko, M.V. Livantsov, O.P. Novikova, L.I. Livantsova, I.S. Ershov, V.S. Petrosyan, *Heteroat. Chem.*, **2013**, 24, 5, 355-360 <https://doi.org/10.1002/hc.21100> ; A.A. Prishchenko, M.V. Livantsov, O.P. Novikova, L.I. Livantsova, I.S. Ershov, V.S. Petrosyan, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2013**, 83, 1175-1177. <https://doi.org/10.1134/S1070363213060340>

¹¹¹ S.H. Szajnman, E.L. Ravaschino, R. Docampo, J.B. Rodriguez, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4685-4690 [10.1016/j.bmcl.2005.07.060](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.07.060) ; E. Kotsikorou, Y. Song, J.M.W. Chan, S. Faelens, Z. Tovian, E. Broderick, N. Bakalara, R. Docampo, E. Oldfield, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6128-6139 [10.1021/jm058220g](https://doi.org/10.1021/jm058220g).

¹¹² A. Leon, L. Liu, Y. Yang, M.P. Hudock, P. Hall, F. Yin, D. Studer, K.-J. Puan, C.T. Morita, E. Oldfield, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 7331-7341 [10.1021/jm060492b](https://doi.org/10.1021/jm060492b)

¹¹³ David, T.; Procházková, S.; Kotek, J.; Kubiček, V.; Hermann, P.; Lukeš, I., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 26, 4357-4368 <http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201402420>; Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Ershov, I. S.; Petrosyan, V. S., *Heteroat. Chem.* **2013**, 24, 355-360 <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules21111474>; Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Ershov, I. S.; Petrosyan, V. S., *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 1175-1177 <https://doi.org/10.1134/S1070363213060340>.

l'ion uranyle (UO_2^{2+}) du sang. La méthode d'accès aux AMBPs se base sur une double addition nucléophile des phosphonates sur des nitriles en présence d'un acide de Lewis, plus précisément, un système ZnCl_2 /triéthylamine comme le montre le schéma 71.¹¹⁴

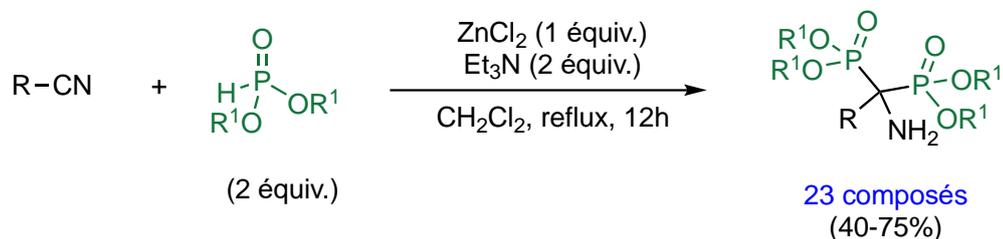


Schéma 71 : La double addition de dialkylphosphite sur les nitriles en présence de ZnCl_2

Ainsi, et par analogie avec nos travaux réalisés au laboratoire¹⁰⁸, nous avons proposé la formation *in situ* du phosphonite silylé **II.10** par une silylation de l'acide hypophosphoreux H_3PO_2 en présence de BSA dans le THF suivie de l'ajout de nitrile en présence de ZnCl_2 . L'évolution de la réaction a été suivie par RMN ^{31}P . Après 6h de reflux, une conversion complète de **II.10** a été observée. Toutefois, les analyses complémentaires des spectres RMN ^1H , ^{13}C et de la spectroscopie de masse, après traitement, indique la formation d'un α -aminométhylènebisphosphinate ayant un substituant Me peu importe le groupe R qu'on voulait introduire (Schéma 72).

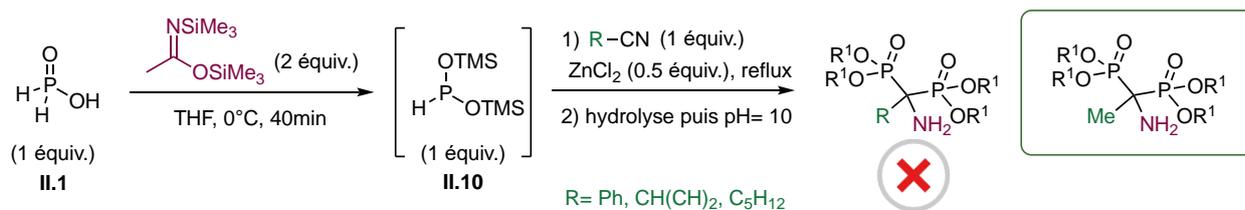


Schéma 72 : Les tests préliminaires d'addition du phosphonite silylé sur les nitriles

Il semblerait que la réaction ne se soit pas déroulée comme prévu sur les nitriles mais plutôt sur le *N*-silylacétamide généré lors de l'étape de formation du phosphonite silylé en présence de bis(triméthylsilyl)acétamide. Le *N*-silylacétamide apparaît comme étant un meilleur électrophile que les nitriles vis-à-vis l'attaque nucléophile de **II.10** (Schéma 73).

¹¹⁴ B. Kaboudin, H. Esfandiari, A. Moradi, F. Kazem, H. Aoyama, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 14943-14948 <https://doi.org/inc.bib.cnrs.fr/10.1021/acs.joc.9b02298>.

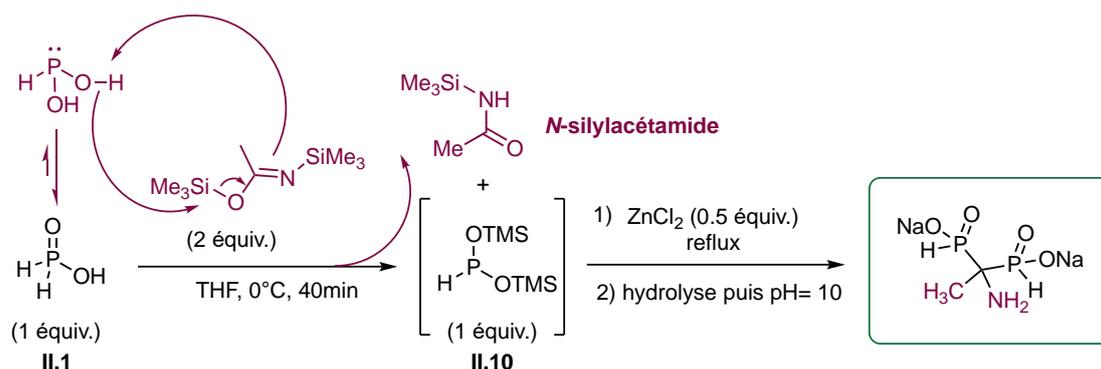
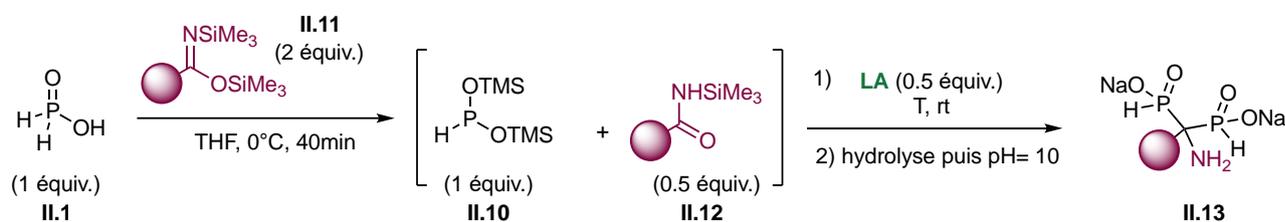


Schéma 73 : Synthèse d'un AMBPi à partir de N-silylacétamide

Au vu de ce résultat inattendu, nous avons décidé d'explorer la faisabilité de développer une réaction en cascade dans laquelle un bis(triméthylsilyl) imidate **II.11** pourrait silyler H_3PO_2 pour générer simultanément le phosphonite silylé **II.10** et un *N*-silylamide **II.12**. Ainsi, en présence d'un acide de Lewis, ces produits pourraient réagir entre eux pour permettre la formation des dérivés AMBPi **II.13**. En parallèle avec nos travaux sur les catalyseurs, nous proposons dans cette partie, tout d'abord, une étude méthodologique pour le développement de ce processus, ensuite une étude mécanistique sera détaillée et enfin le champ d'applications sur divers amides sera exploré. L'objectif étant de présenter un protocole général comme le montre le schéma ci-dessous.



E. 2. b. Étude méthodologique de l'utilisation du phosphonite silylé sur les *N*-silylamide

E. 2. b. i. Synthèse des bis(triméthylsilyl)imidates

La formation des imidates a été effectuée selon la méthode rapporté par Knapp et Levorse. Elle consiste à silyler les amides en présence de TMSOTf et de la triéthylamine (TEA) sous

atmosphère inerte (Schéma 75).¹¹⁵ A la fin de la réaction, les sels de triéthylamine sont éliminés et l'évaporation des fractions volatiles a alors été effectuée sous pression réduite.

Le suivi de la réaction par RMN ¹³C a permis de détecter le carbone caractéristique de l'imidate vers ~160-165 ppm. L'exemple de butyramide (R=Pr), illustré dans le schéma ci-dessous, montre clairement la disparition du pic à 176 ppm en faveur d'un pic à 161 ppm au bout de 30 minutes d'agitation.

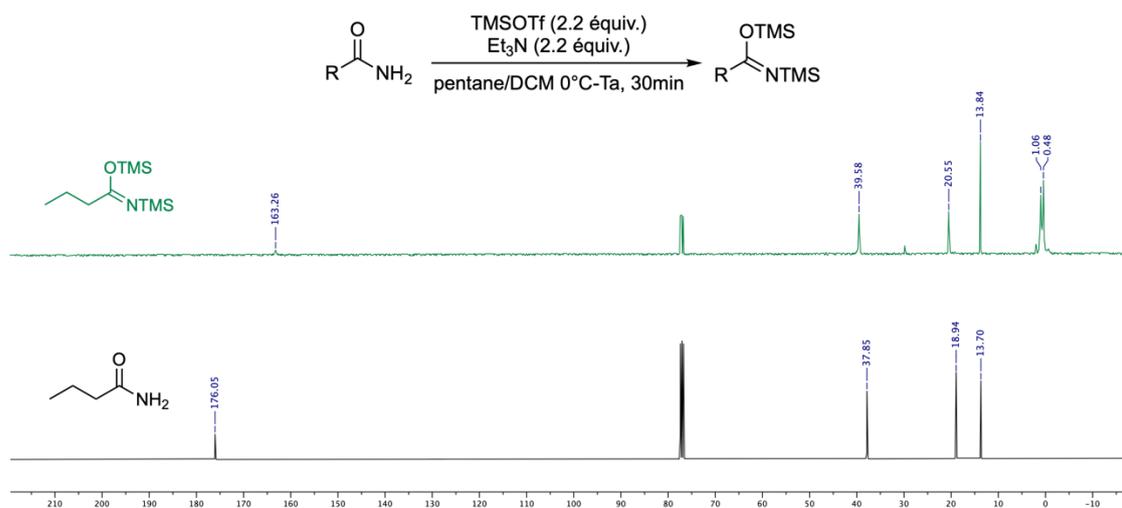


Schéma 75 : Synthèse des N,O-bis(silyl)imidates, exemple de suivi de formation de butyrimidate en RMN ¹³C

Il est important de noter qu'avec 1.1 équivalents de TMSOTf/TEA, on observe la formation du composé monosilylé **II.14** caractérisé par un pic à 178ppm. L'ajout de 1.1 équivalents supplémentaires favorise la formation de l'éther d'énol silylé **II.15** caractérisé par deux pics à 146 et 101 ppm (Figure 18).

¹¹⁵ S. Knapp et A.T. Levorse, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4006-4014 <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1021/jo00252a024>.

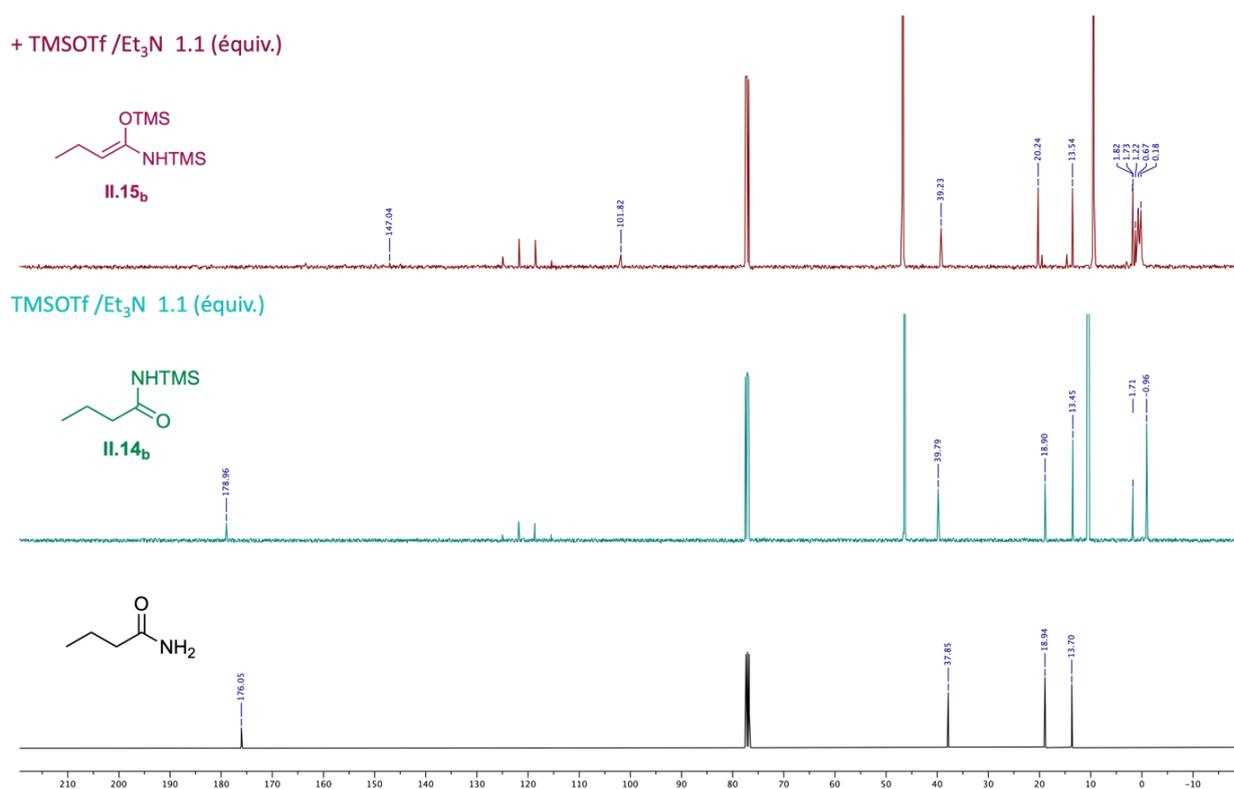
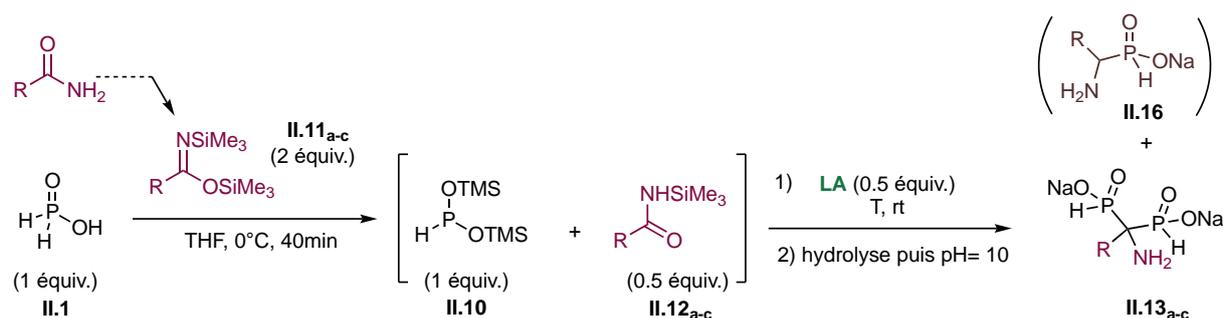


Figure 18: Observation de la formation du monosilylé et de l'éther d'énol silylé à partir de butyramide lors de l'ajout de TMSOTf

E. 2. b. ii. Formation de phosphonite silylé en présence des imidates : Optimisation des conditions opératoires

Dans un premier temps, la réaction a été réalisée entre l'acide hypophosphoreux et le BSA commercial en tant qu'agent silylant (Tableau 2). Au bout de 40 minutes, à 0°C, une conversion totale en phosphonite silylé **II.10** a été observé par RMN ³¹P. Ensuite, divers acides de Lewis ont été testés. Les résultats obtenus montrent leur influence sur l'évolution de la transformation.

Tableau 2 : Optimisation des paramètres de la réaction



ENTREE	II.11A-C	R	LA	T, °C	TEMPS, H	II.13A-C/ II.16, RDT (%)
1	II.11a	Me ¹	ZnCl ₂	70	18	II.13 _a , 90 ³ (75) ⁴
2	II.11a	Me ¹	ZnI ₂	70	1,5	II.13 _a , 88 ³ (83) ⁴
3	II.11a	Me ¹	TMSOTf	0	0,5	II.13 _a , 90 ³ (75) ⁴
4	II.11a	Me ¹	BF ₃ OEt ₂	0-70	18	-
5	II.11a	Me ²	ZnCl ₂	70	15	II.13 _a , 90 ³ (75) ⁴
6	II.11a	Me ²	ZnI ₂	70	1,5	II.13 _a , 88 ³ (79) ⁴
7	II.11a	Me ²	TMSOTf	0	0,5	II.13 _a , 90 ³ (75) ⁴
8	II.11b	Pr	ZnCl ₂	70	18	II.13 _b , 77 ³ (60) ⁴
9	II.11b	Pr	ZnI ₂	70	2	II.13 _b , 77 ³ (60) ⁴
10	II.11b	Pr	TMSOTf	0	0,5	II.13 _b , 6 ³
11	II.11c	Ph	ZnCl ₂	70	18	II.16 _c , 30 ³
12	II.11c	Ph	ZnI ₂	70	1	II.13 _c , 85 ³ (72) ⁴
13	II.11c	Ph	TMSOTf	0	0,5	-

¹le BSA commercial a été utilisé, ²le BSA synthétisé a été utilisé, ³conversion en RMN après méthanolyse, ⁴ rendement isolé après traitement.

En présence des halogénures de zinc, AMBPi **II.13_a** a été obtenu avec un bon taux de conversion et de bons rendements après purification (Tableau 2, entrées 1 et 2). Cependant, une différence de réactivité a été observée pour les deux acides de Lewis. Ainsi, la conversion avec ZnI₂ a été réalisée au bout d'une heure et 30minutes alors qu'avec ZnCl₂ une conversion totale a été plutôt observée au bout de 18 heures.

L'activation par TMSOTf est plus efficace. En effet, la réaction a pu se dérouler à 0°C et une conversion totale est observée au bout de 30 minutes avec un rendement de 75% (Tableau 2, entrée 3). En revanche, aucune conversion n'a été observée en présence de diéthyléthérate de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂) quels que soient la température et le temps de réaction appliqués (Tableau 2, entrée 4).

Par la suite, les mêmes tests ont été réalisés avec du *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide préparé selon la méthode décrite précédemment (Tableau 2, entrées 5-7). Dans ce cas, les réactions ont conduit aux mêmes résultats en terme de conversion et rendement, indépendamment des acides de Lewis introduits.

Pour explorer le potentiel des différents acides de Lewis retenus, d'autres *N,O*-bis(triméthylsilyl)imidates **II.11_b** (R=Pr) et **II.11_c** (R=Ph) ont été envisagés (Tableau 2, entrées 8-13). La double addition du phosphonite silylé **II.10** sur le silylamide **II.12_b** s'est déroulé avec succès en présence des halogénures de zinc pour fournir l'AMBPI **II.13_b**, la réaction étant beaucoup plus rapide avec ZnI₂ (Tableau 2, entrée 8 et 9). Toutefois, nous avons constaté une baisse considérable de la conversion en présence de TMSOTf (Tableau 2, entrée 10).

En outre, après avoir étudié la réactivité du bis (triméthylsilyl) amide aromatique (Tableau 2, entrées 11-13), en présence des différents acides de Lewis testés, seul l'iodure de zinc a permis de promouvoir l'attaque de **II.10** sur **II.12_c** conduisant à la formation de l'AMBPI **II.13_c** souhaité (Tableau 2, entrée 12). De façon surprenante, l'utilisation de chlorure de zinc a entraîné la formation d'un produit de type α -aminophosphinate **II.16_c** et une dismutation du phosphonite silylé HP(O)OTMS₂ et H₂POOTMS en raison d'une importante dégradation. La réactivité de chlorure de zinc semble être insuffisante pour favoriser la réaction de sila-Arbuzov. Il apparaît également, en faisant les traitements, que l'AMBPI **II.13_c** n'est pas très stable et peut conduire à la formation de **II.16_c**.

D'autre part, aucune réaction n'a eu lieu avec TMSOTf (Tableau 2, entrée 13),

Pour conclure, il a été remarqué que l'utilisation de ZnI₂ constituait le meilleur compromis en termes de temps de réaction relativement court et de taux de conversion plus important même pour les dérivés aromatiques. De façon très satisfaisante, cette méthodologie ainsi optimisée, peut donc être appliquée que ce soit pour les amides aliphatiques ou aromatique.

E. 2. b. iii. Identification des intermédiaires par RMN 31P

Comme mentionné précédemment, des suivis RMN de ^{31}P et du $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ sont régulièrement réalisés pour suivre le déroulement des réactions impliquant les intermédiaires phosphorés. La figure ci-dessous montre le suivi de la réaction en cascade des différents espèces phosphorés pour la formation de l'AMBPI **II.13_a**. Il est à noter que le suivi en RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ est représenté en noir alors que le suivi RMN ^{31}P est représenté en rouge.

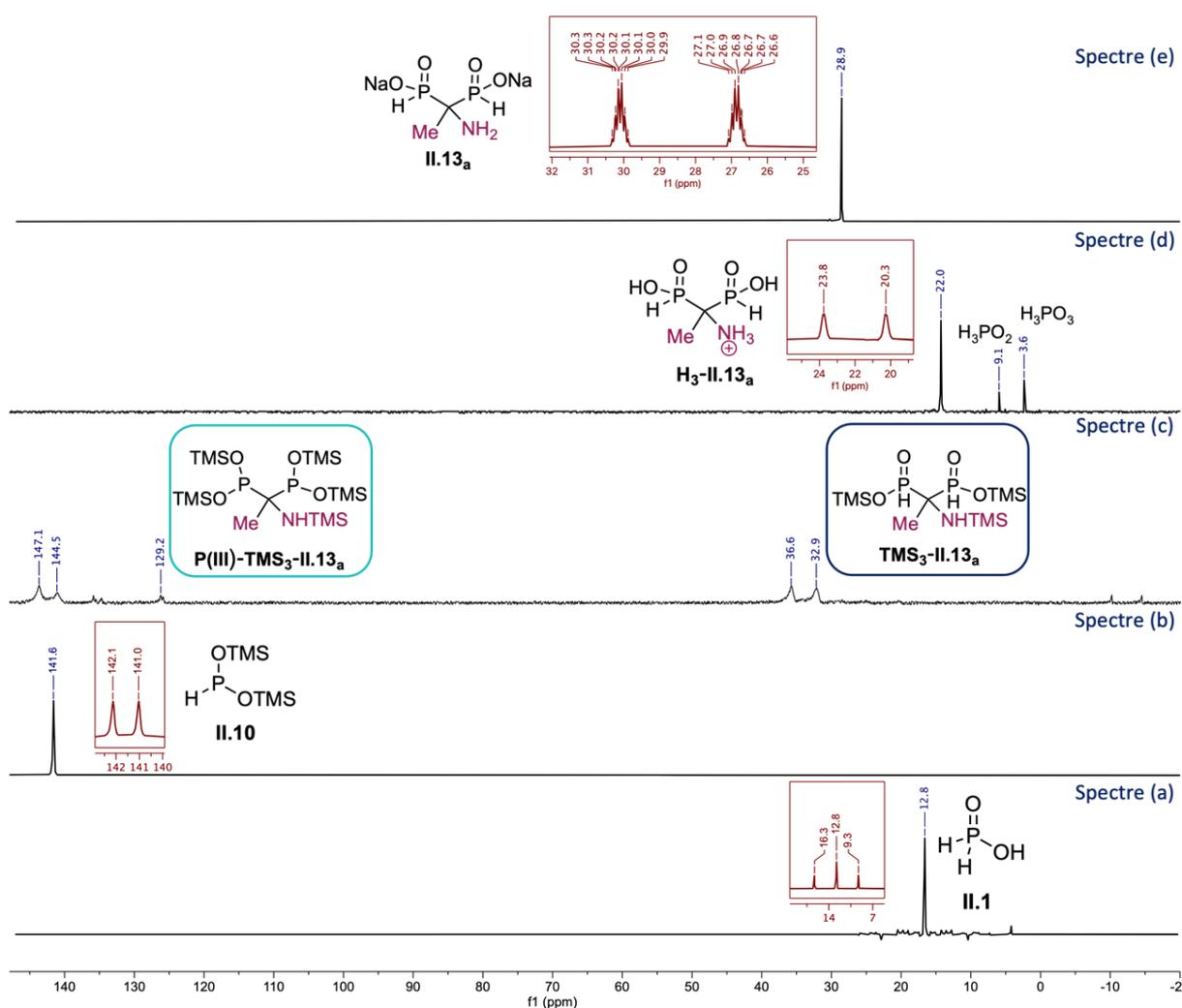


Figure 19 : Suivi par RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ et ^{31}P de la réaction pour le cas de la formation de l'AMBPI **II.13_a**

En premier lieu, la silylation de H_3PO_2 est confirmée par la disparition de son signal à 12.8 ppm sous sa forme pentavalente la plus stable au profit d'un nouveau signal à 141,6 ppm dans la région du phosphore trivalent correspondant à la formation du phosphonite silylé **II.10** (Figure

19, spectre (b) *versus* (a)), celui-là est également confirmé *via* le spectre RMN ^{31}P couplé au proton par un doublet ($^1J_{\text{P-H}} = 174,6$ Hz).

Après 1h30 de reflux et après l'addition de ZnI_2 , le suivi RMN a indiqué la conversion complète du phosphonite par la disparition de son signal et l'apparition de plusieurs pics dans les régions des composés P (III) et P(V) (142-147 ppm et 33-36 ppm) liés respectivement à **P (III) -TMS₃-II.13_a** et **TMS₃-II.13_a** (Figure 19, spectre (c) vs (b)). Après méthanolyse, un signal majoritaire est observé à 22 ppm qui correspond à la forme acide **H₃-II.13_a** de l'AMBPI **II.13_a** (Figure 19, spectre (d)). Il est à noter qu'une formation d'une petite quantité d'acide phosphoreux ainsi que l'acide hypophosphoreux a été détectée respectivement à 3,6 et 9,1 ppm.

Un ajustement du pH à 10 conduit à la formation de sel disodique de l'AMBPI et à la précipitation partielle des sels de zinc éliminés par centrifugation. Par la suite, des lavages successifs à l'acétate d'éthyle (avec 0-10% d'éthanol) et au méthanol ont permis de récupérer l'excès d'amide dans la phase organique, et d'éliminer respectivement NaH_2PO_2 et Na_2HPO_3 dans la phase méthanolique. Les sels de zinc résiduels ont été éliminés grâce à une résine échangeuse d'ions Dowex H^+ . L'élimination du zinc a été vérifiée par analyse ICP-AES soit $13,6 \text{ mg/kg} \pm 0,6$ de zinc pour le cas de **II.13_a**. Enfin le sel disodique d'AMBPI **II.13_a** a été isolé après lyophilisation (Figure 19, spectre (e) vs (d)).

E. 2. b. iv. Évaluation de la viabilité de la réaction en cascade

La réaction en cascade semble être une méthode intéressante et simple pour accéder aux molécules AMBPI, cependant 2 équivalents de silylimidates sont nécessaires pour l'étape de silylation et seulement 0,5 équivalents du silylamide généré participe à la réaction de sila-Arbuzov. Pour contourner cet inconvénient majeur, nous nous sommes penchés vers la récupération de l'excès d'amide initialement introduit. Plusieurs tentatives de lavages à l'acétate d'éthyle et l'éthanol ont permis de récupérer finalement jusqu'à 90% des amides qui ont pu être réutilisés (Schéma 76).

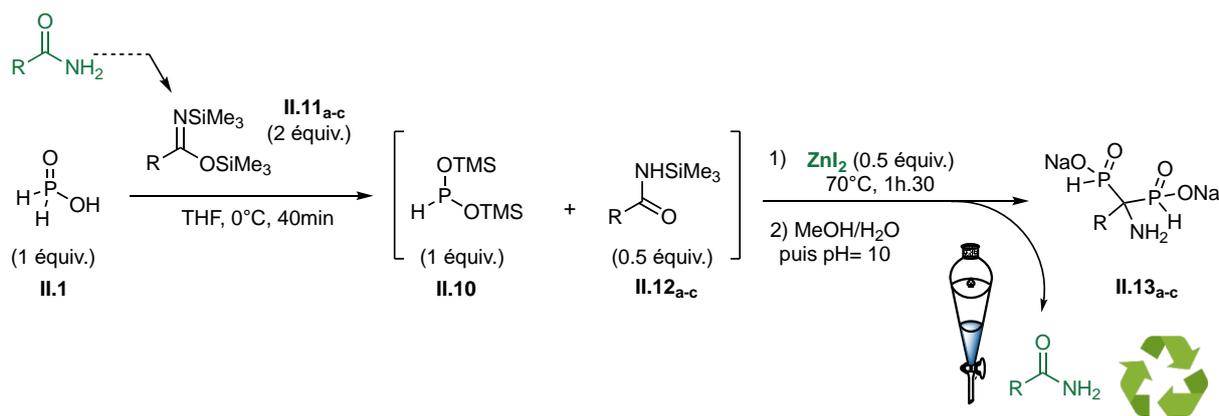


Schéma 76 : Récupération de l'amide de départ après la réaction

Des tests complémentaires ont été menés notamment sur la possibilité de réaliser la réaction en one-pot en évitant la préparation préalable des bis(triméthylsilyl)imidates. De ce fait, nous nous sommes demandés si la réaction pouvait se dérouler *via* une silylation directe de H_3PO_2 en présence de TMSOTf/TEA suivie de l'ajout d'un amide. Dans ce cas, le triflate de triméthylsilyl jouera à la fois le rôle d'agent silylant et d'acide de Lewis (Schéma 77).

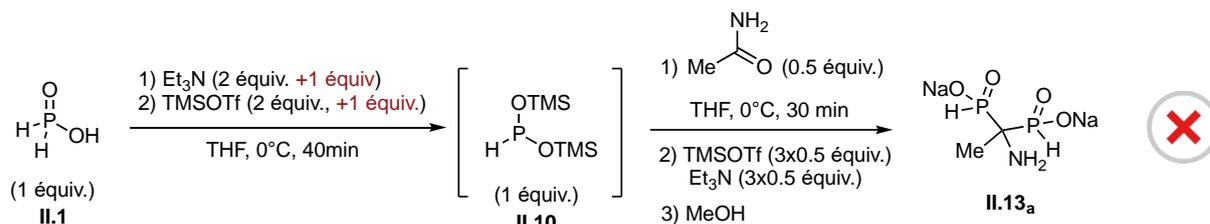


Schéma 77 : Tests complémentaires : silylation de l'acide hypophosphoreux en présence de TMSOTf

Tout d'abord de l'acide hypophosphoreux et 2 équivalents de triéthylamine/TMSOTf ont été mélangés à 0°C . Malheureusement, la silylation était partielle même après une période prolongée. Pour parvenir à l'achèvement de la silylation, un équivalent supplémentaire de $\text{Et}_3\text{N/TMSOTf}$ a été ajouté conduisant à un temps de réaction plus lent. Cette approche a abouti à une quantité importante de HP(O)(OTMS)_2 en raison de l'oxydation du phosphonite silylé. Dans la deuxième étape, l'acétamide et le TMSOTf ont ensuite été introduits à 0°C . Toutefois, aucun dérivé d'AMBPi ne s'est formé et la réaction n'a pas abouti qu'à la dismutation du phosphonite donnant de l'acide hypophosphoreux et l'acide phosphoreux.

En guise de dernière tentative, nous avons synthétisé indépendamment **II.12_a** et le phosphonite silylé **II.10**, qui ont ensuite été mélangés (Schéma 78). Cependant, la réaction ne s'est pas produite dans ces conditions.

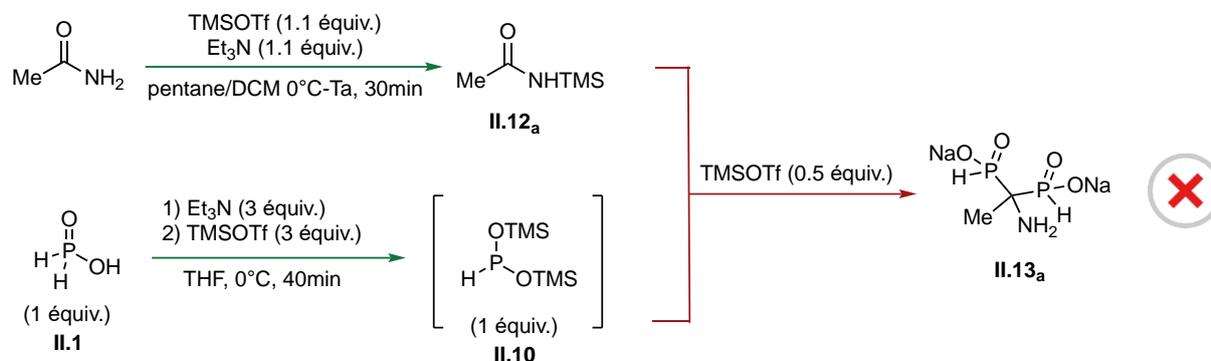
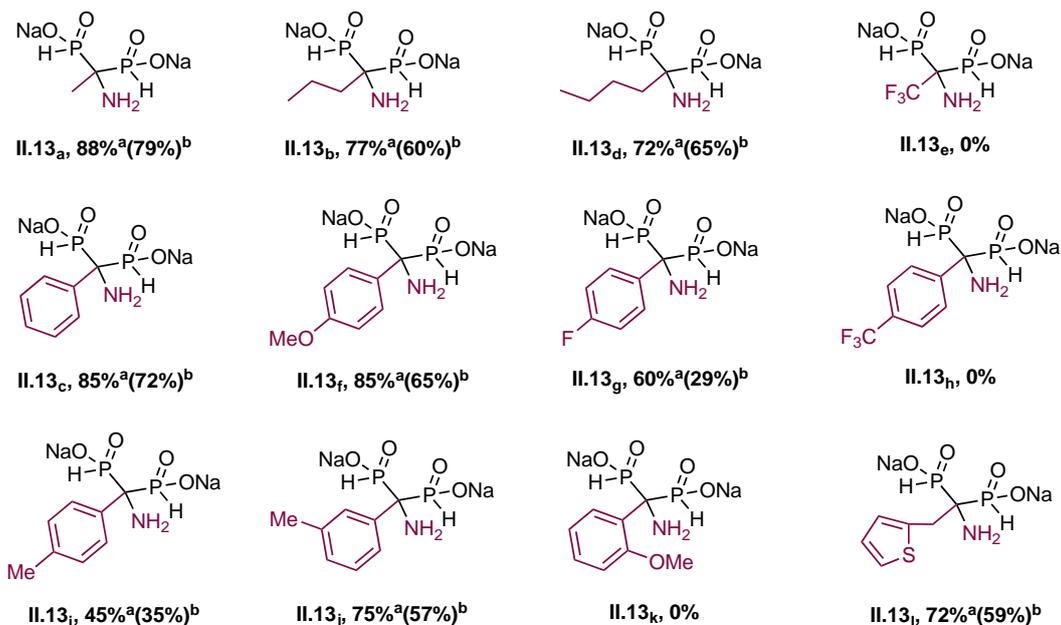
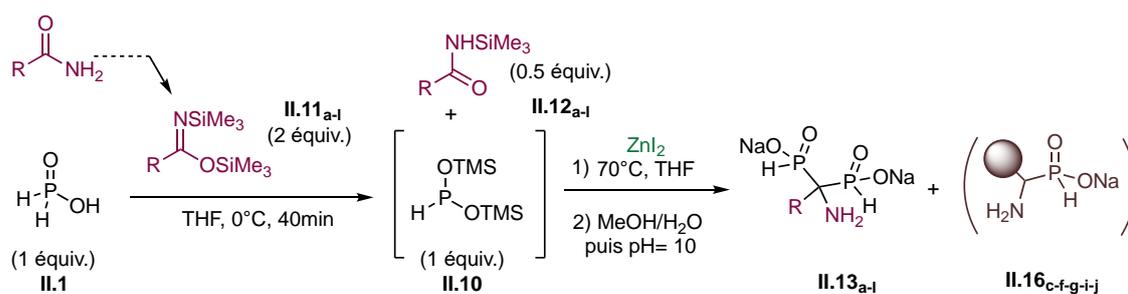


Schéma 78 : Tests complémentaires

Les tests envisagés ont validé la viabilité de la réaction en cascade que nous avons proposé. En se basant sur ces résultats et les optimisations mentionnées précédemment notre intérêt s'est porté sur le champ d'application de la réaction sur divers amides aliphatiques et aromatiques substitués.

E. 2. b. v. Champ d'application de la réaction sur divers amides

Le champ d'application de la réaction a été étudié sur plusieurs amides comme le montre le schéma suivant.

^a conversion^b rendement isol\u00e9 apr\u00e8s purificationSch\u00e9ma 79 : Synth\u00e8se des AMBPi II.16_{a-1}

La plupart des r\u00e9actions sont compl\u00e8tes apr\u00e8s seulement 1h pour former les AMBPi **II.13_{a-1}**, obtenus purs apr\u00e8s des simples lavages avec de bons rendements. Bien que le bis(trim\u00e9thylsilyl) trifluoroac\u00e9timidate **II.11_e** permet de favoriser correctement la silylation de H₃PO₂, la r\u00e9action de sila-Arbuzov ne s'est pas produite. Seule, l'oxydation du phosphonite silyl\u00e9 a \u00e9t\u00e9 constat\u00e9e.

Dans les cas des d\u00e9riv\u00e9s aromatiques, les imidates para-substitu\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9s dans les conditions optimis\u00e9es. Ainsi, la substitution en position para par un groupe m\u00e9thoxy a eu peu d'effet sur le d\u00e9roulement de la r\u00e9action et a conduit \u00e0 la formation de l'AMBPi **II.13_f** avec un rendement similaire \u00e0 celui de l'AMBPi **II.13_c**. D'une mani\u00e8re \u00e9tonnante, un fragment m\u00e9thyl en para pour la formation de l'AMBPi **II.13_i** a donn\u00e9 un rendement plus faible. Cependant, l'amide avec un m\u00e9thyl en m\u00e9ta a correctement subi la r\u00e9action de sila-Arbuzov avec une bonne conversion et un bon rendement isol\u00e9 pour l'AMBPi **II.13_j**.

L'introduction de groupes électroattracteurs a été envisagé avec le para-fluoro et le para-tifluorométhyl. Bien que la conversion en AMBPi **II.13_g** ait atteint avec une conversion de 60 %, le rendement isolé reste faible à seulement 29 % en raison de sa dégradation lors de la purification. AMBPi **II.13_h** n'a pas été obtenu puisque seule la dismutation du phosphonite silylé a eu lieu.

La conversion en AMBPi **II.13_k** avec un groupement méthoxy en ortho n'a pas été observée, probablement dû à l'encombrement stérique. Enfin, un groupe hétéroaromatique sur les imidates a été envisagé et nous avons pu obtenir le produit **II.13_i** avec une bonne conversion et un bon rendement.

Il est important de noter que les α -aminophosphinates **II.16_{c-f-g-i-j}** ont été détectés après méthanolyse selon les spectres RMN, et identifiés également par spectroscopie de masse, ces composés représentent 1 à 15% (RMN ^{31}P) du produit brut. Cette observation pourrait justifier les rendements plus faibles obtenus pour les AMBPi **II.13_{c-f-g-i-j}**.

Même si les résultats étaient modérés pour certains AMBPi aromatiques substitués, cette réaction en cascade représente le premier exemple de synthèse d'AMBPi ayant des groupes alkyles ou aromatiques au niveau du carbone méthylène.

E. 2. b. vi. Mécanisme postulé

Au vu des résultats obtenus par les analyses spectrales, le mécanisme détaillé ci-après est proposé pour expliquer la formation des AMBPi **II.13_{a-l}** et des α -aminophosphinate **II.16_{c-f-g-i-j}** (Schéma 80).

Premièrement, l'équilibre existant entre l'acide hypophosphoreux et sa forme trivalente est déplacé en piégeant cette dernière sous forme de phosphonite silylé **II.10** en présence de silylimidate **II.11_{a-l}**. Par la suite, le silylamide **II.12_{a-l}** généré, activé par l'iodure de zinc, peut subir une attaque par le phosphonite silylé entraînant la formation d'un intermédiaire phosphonium **B**. Suite à cela, une série d'étapes de trans-silylation pourrait conduire au α -iminophosphonates **D** silylé. Une deuxième attaque de **II.10** sur **D** peut donner le deuxième dérivé phosphonium **E** qui participe à divers équilibres de trans-silylation. Enfin, l'étape de méthanolyse conduit à la forme acide **H₃-II.13_{a-l}**, fournissant ensuite les AMBPi correspondants par ajustement du pH à 10 avec une solution de NaOH (1M) (Schéma 80).

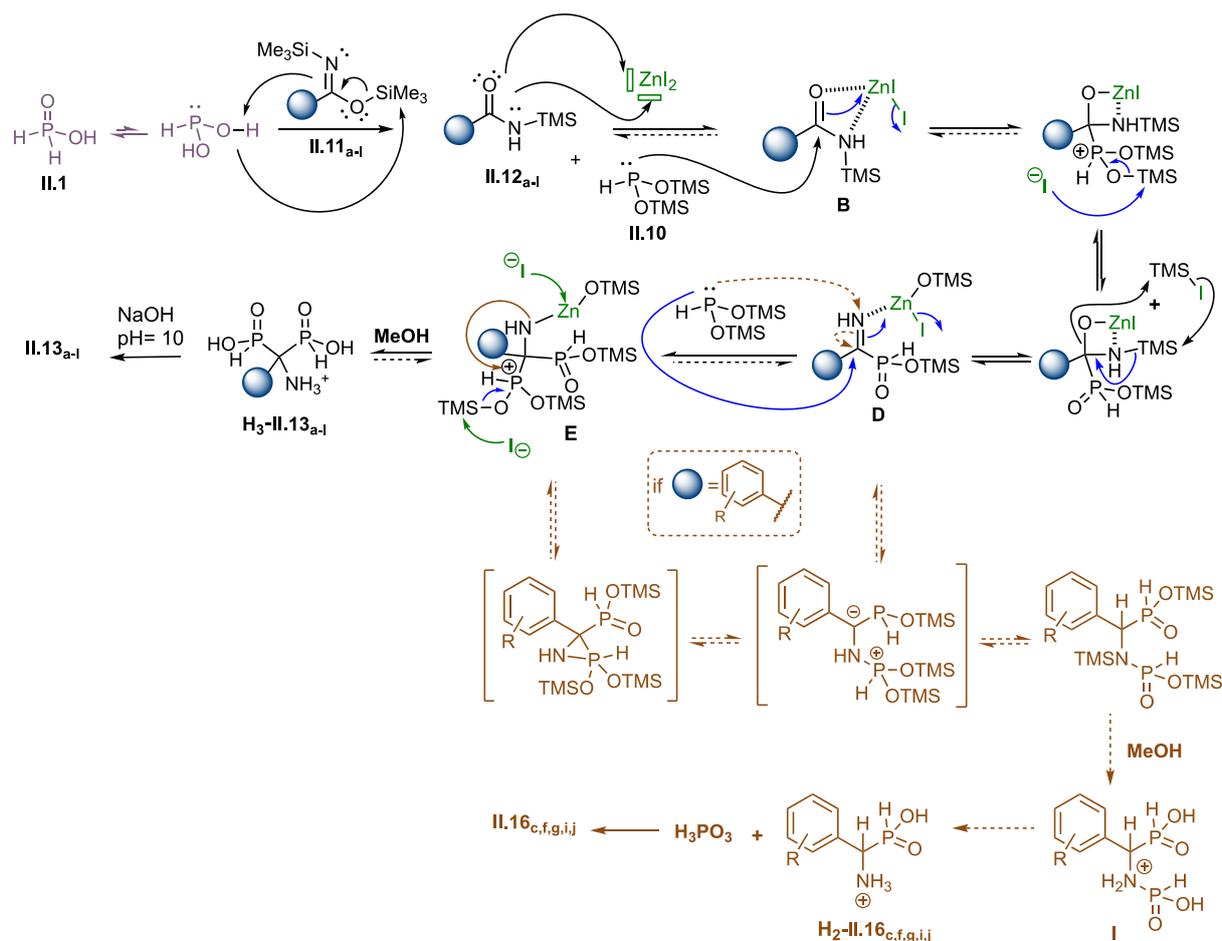


Schéma 80 : Mécanisme postulé de la réaction en cascade de formation des AMBPi et du produit secondaire

D'autre part, la formation des sous-produits aromatiques α -aminophosphinate **II.16c-f-g-i-j** pourrait s'expliquer par la faible stabilité des AMBPi qui peuvent se dégrader rapidement comme déjà rapporté dans la littérature.¹¹³ Cependant, ces produits secondaires étant généralement observés en présence des silylamides aromatiques et/ou en cas d'un encombrement stérique, une autre voie de dégradation peut donc être envisagée.

En se basant sur nos travaux antérieurs, nous pouvons proposer que les α -aminophosphinates **II.16c-f-g-i-j** résulteraient d'un ensemble de réarrangements à partir des intermédiaires **D** et **E**. En effet, ces intermédiaires peuvent évoluer vers des anions benzyliques stabilisés. Ces derniers, pourraient ensuite évoluer vers la formation de l'intermédiaire **I**, qui donnerait le produit **H2-II.16c-f-g-i-j** après hydrolyse. Des recherches approfondies pourraient être entreprises pour corroborer ce mécanisme.

E. 2. c. Conclusion

En conclusion, nous avons mis au point un protocole général pour la formation des AMBPI **II.13_{a-c}** à partir du phosphonite silylé **II.10** et divers N-silylamides **II.12** générés *in situ* en présence de ZnI₂. L'identification des différents intermédiaires a été effectuée grâce à des analyses RMN ³¹P et ³¹P{¹H}.

Cette méthode générale a été appliquée avec succès à divers amides aliphatiques et aromatiques substitués nous permettant d'obtenir 9 produits avec des bons rendements et des temps de réaction courts. Ces produits sont faciles à purifier par des simples lavages avec un mélange de solvant adapté (Schéma 81).

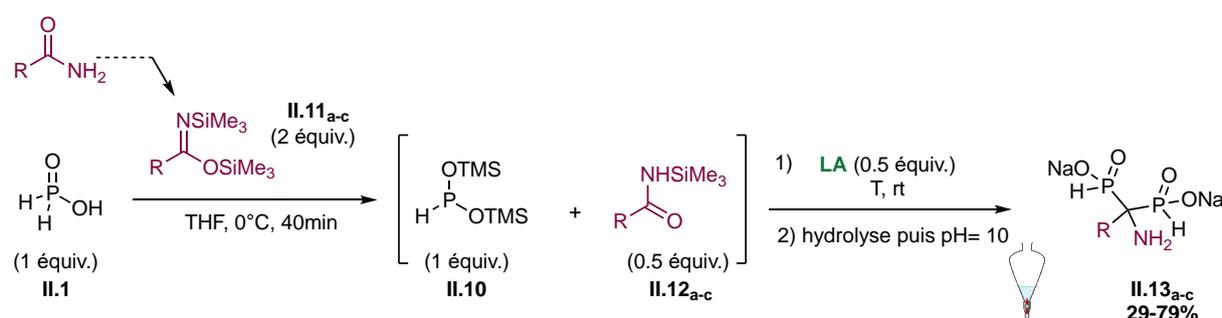


Schéma 81 : Stratégie de synthèse postulée pour la formation des AMBPI

Cette approche montre que les phosphonites silylés peuvent être utilisés avec divers substituants fonctionnalisés et leur utilisation peut être étendue sur plusieurs électrophiles pour accéder à des molécules complexes. Ceci nous a amené à explorer cette méthode pour la synthèse de nos catalyseurs tripeptidiques. Dans la suite de cette partie, une étude méthodologique de cette approche appliquée sur l'analogue-alanine de la stratégie B.2 sera plus détaillée.

F. Étude méthodologique de la stratégie B.2 : via une réaction de sila-Arbuzov

F. 1. Tests préliminaires

Par analogies avec les travaux présentés précédemment dans le paragraphe étude méthodologique des phosphonites silylés, lors de cette partie, nous nous intéresserons à la réactivité des *H*-phosphinates utilisés précédemment pour l'alkylation en milieu basique. Ces derniers seront mis en présence d'un agent silylant comme le BSA pour former un phosphonite silylé qui pourra ensuite réagir avec le dérivé de la sérine selon la réaction d'Arbuzov.

Les différents réactifs (réactif de « Ciba-Geigy », le dérivé protégé de l'acide hypophosphoreux et l'acide hypophosphoreux) sont alors introduits sous atmosphère inerte avec 2 équivalents de BSA dans le THF anhydre préalablement désoxygéné. Le milieu réactionnel est agité pendant 40 minutes à 0°C. Une fois le phosphonite silylé formé, une solution de dérivé de la sérine est ajoutée à 0°C (Schéma 82), L'avancement de la réaction est suivi par RMN ³¹P.

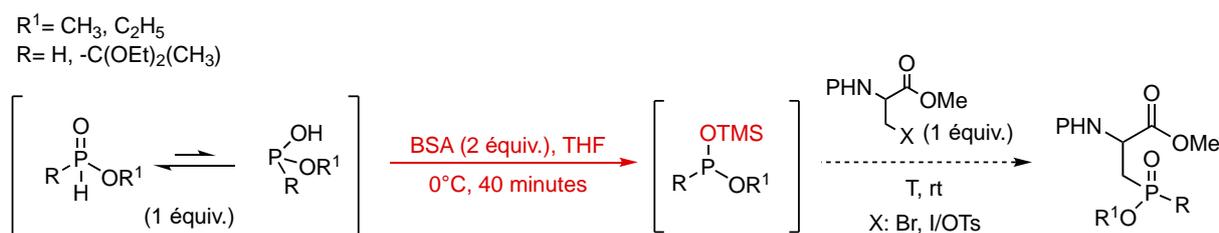


Schéma 82 : Formation des acides aminés modifiés via une réaction de sila-Arbuzov en présence du BSA

D'après les informations recueillies à l'aide des spectres RMN, la formation des phosphonites silylés a bien été observée pour les différents phosphinates utilisés. Malheureusement, aucune réaction d'Arbuzov n'a eu lieu quels que soient les dérivés de l'alanine introduits et même après chauffage. Seul l'acide aminé de départ a été intégralement récupéré et le dérivé silylé oxydé P(O)(OTMS)₂H comme le montre l'exemple avec l'acide hypophosphoreux (Figure 20).

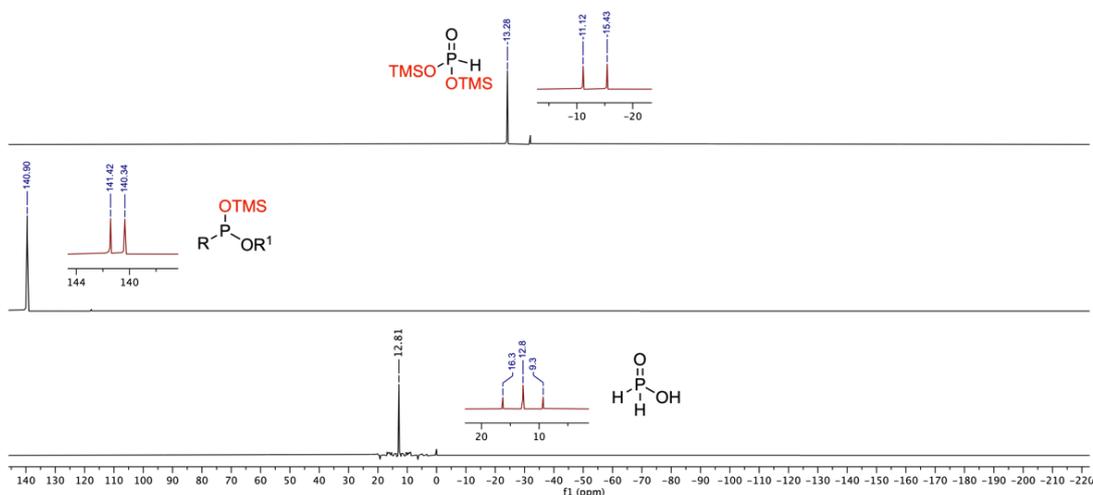


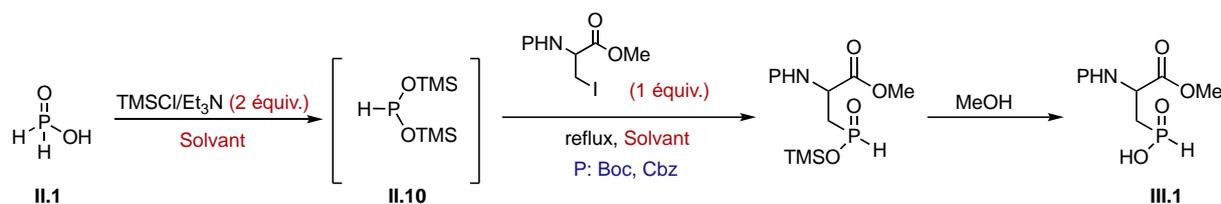
Figure 20 : Test préliminaire de la synthèse de l'analogue-alanine à partir d'un phosphonite silylé

Les résultats observés suggèrent une différence de réactivité des phosphonites silylés avec les halogénures d'alkyles comme la sérine modifiée, ceci peut être expliqué probablement par la nature de l'agent de silylation. D'autres conditions doivent donc être explorées pour permettre que la réaction de sila-Arbuzov ait lieu. Nous avons pensé dans ce cas d'étudier l'influence d'autres agents de silylation afin d'éviter la présence d'acétamide généré au cours de la réaction en présence du BSA.

F. 2. Étude de la méthode de silylation par TMSCl sur l'acide hypophosphoreux

Lors de cette étude, la réaction d'Arbuzov a été effectuée en présence de l'acide hypophosphoreux sec déshydraté **II.1** en présence de chlorotriméthylsilane (TMSCl) et de triéthylamine (2 équivalents) dans un solvant, à 0°C sous atmosphère inerte. Après la formation du phosphonite silylé **II.10** une solution d'iodo-alanine (1 équivalent) est introduite goutte à goutte à 0°C avant de mettre le milieu réactionnel à reflux (Tableau 3).

Tableau 3 : Optimisation des conditions opératoires : choix du solvant



ENTRE E	TMSCL/ET ₃ N (EQUIV.)	SER-I (EQUIV.)	SOLVAN T	CONCENTRATIO N (M)	II.1 0 (%)	PRODUIT S (%)
1	2	1	THF	5 ^a	-	II.1(100) ^d
2	2	1	THF	2.5 ^b	83 ^c	III.1 (9) ^d +  (80) ^d
3	2	1	THF	0.5 ^b	92 ^c	III.1 (14) ^d +  (70) ^d
4	2	1	DCM	1 ^a	98 ^c	III.1 (15) ^d + II.1, (60) ^d

^a Agitation magnétique, ^b Agitation mécanique, ^c Conversion en RMN ³¹P après 40min, ^d Conversion en RMN ³¹P après méthanolyse

Initialement, le THF a été utilisé comme solvant (entrées 1-3, tableau 3). Une analyse par RMN ³¹P a été effectuée après 40 minutes pour vérifier la formation du phosphonite silylé **II.10**, cependant, aucune conversion n'a été observée (entrée 1). En effet, après l'ajout de l'agent de silylation, on constate la formation d'un précipité qui empêche une agitation homogène du milieu réactionnel. Seul le produit de départ est intégralement récupéré. Des modulations ont été, par conséquent, entreprises notamment en augmentant le volume du solvant et en utilisant une agitation mécanique (entrées 2 et 3). Une amélioration a été observée, en particulier, par la formation du phosphonite silylé **II.10**. Toutefois, l'ajout de l'iodo-alanine par la suite ne permet qu'une faible conversion en produit souhaité, légèrement plus importante pour une concentration de 0.5M (entrée 3). On constate par ailleurs la dismutation du phosphonite silylé **II.10** qui donne après méthanolyse l'acide phosphoreux.

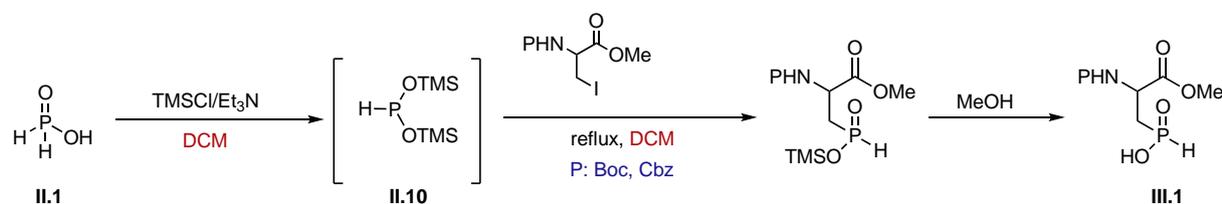
Nous avons alors, dans un second temps, porté notre attention sur l'utilisation de dichlorométhane (DCM) comme solvant (entrée 4, tableau 3). Le milieu réactionnel est alors plus homogène, et une conversion en phosphonite silylé a été observée au bout de 40 minutes à 0°C.

L'ajout de l'analogue alanine a permis une conversion en produit **III.1** similaire à celle observée pour le cas du THF. L'acide hypophosphoreux de départ a été récupéré au lieu de la formation de H₃PO₃. En effet, au cours de la réaction, nous observons très rapidement la formation de H₂POOTMS. Il semble qu'une fois le phosphonite silylé formé, une mono désilylation ait lieu en ajoutant l'analogue de l'alanine sûrement due à une trans-silylation entre le phosphonite silylé **II.10** et l'amine protégée de l'acide aminé.

Nous avons pu mettre en évidence l'importance du choix du solvant pour la formation du produit, ainsi, en se basant sur les résultats du tableau 3, le dichlorométhane a été retenu comme le meilleur solvant. Cependant, une étude complémentaire du nombre d'équivalents des différents substrats est nécessaire pour éviter la trans-silylation.

Pour parvenir à un tel résultat, plusieurs tests ont été effectués et sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Optimisation des conditions opératoires : nombre d'équivalence des réactifs



ENTREE	TMSCl/ET ₃ N (EQUIV.)	SER-I (EQUIV.)	SOLVANT	CONCENTRATION (M)	II.10 (%)	PRODUITS (%)
1	2.5	1	DCM	1	97 ^a	III.1 , (20) ^d + II.1 , (60) ^d
2	3	1	DCM	1	97 ^a	III.1 , (0) + II.1 , (80) ^d
3	2	0.5	DCM	1	98 ^a	III.1 , (79) ^d + II.1 , (7) ^d

^a Conversion en RMN ³¹P après 40min, ^d Conversion en RMN ³¹P après méthanolyse

Tout d'abord, 2.5 équivalents de TMSCl/Et₃N sont ajoutés à une solution d'H₃PO₂ **II.1** dans le DCM à 0°C (entrée 1, tableau 3)), ceci a permis de générer *in situ* le phosphonite silylé **II.10**

en 40 minutes. Une solution d'iodo-alanine (1 équivalent) est ajoutée par la suite. Cependant, le produit de départ est toujours récupéré indiquant ainsi que l'excès de $\text{TMSCl}/\text{Et}_3\text{N}$ n'a pas été suffisant pour réaliser totalement la trans-silylation à la place de $\text{HP}(\text{OTMS})_2$. Il est à noter que la formation du produit attendu est également observée mais en quantité insuffisante.

L'étape suivante de notre étude a consisté à ajouter 3 équivalents de l'agent de silylation afin d'éviter la trans-silylation par le phosphonite silylé **II.10**. D'une manière étonnante, aucune conversion en produit souhaité n'a été observée malgré la formation du phosphonite silylé. On constate, toutefois, majoritairement le produit de départ **II.1** (tableau 4, entrée 2).

Il est à noter qu'un produit disubstitué **II.X** (15 %) a été également observé. En effet, l'excès de $\text{TMSCl}/\text{Et}_3\text{N}$ pourrait silyler le produit **III.1** pour former le silylphosphonite sous sa forme trivalente, lui-même étant un bon nucléophile. Ce dérivé nucléophile pourrait entrer en compétition avec le phosphonite silylé **II.10** lors de la réaction d'Arbuzov avec l'analogue-alanine formant ainsi un phosphinate symétrique disubstitué **II.X** (Schéma 83)

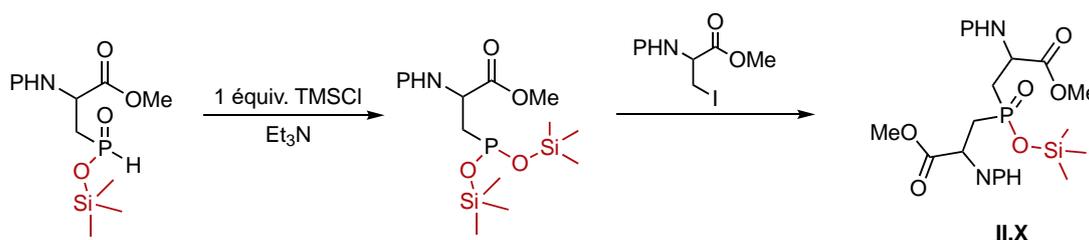


Schéma 83 : Formation du phosphinate symétrique disubstitué

La réaction a ensuite été effectuée avec 2 équivalents d'agent de silylation et 0.5 équivalents de l'acide aminé. L'idée étant d'avoir l'intermédiaire **II.10** en excès pour permettre de réaliser à la fois, la trans-silylation et la réaction d'Arbuzov mais en évitant la formation du produit disubstitué **II.X** (entrée 3, tableau 4). Dans ce cas, le produit **III.1** a été obtenu avec succès avec un excellent rendement en RMN ^{31}P (79 %). Ces conditions sont donc retenues pour la suite de l'étude. De plus il est à noter que le groupement protecteur (Boc ou Cbz) n'a pas d'influence sur le déroulement de la réaction.

F. 3. Identification des intermédiaires par RMN ^{31}P

Dans les conditions ainsi optimisées, la réaction a été suivie en RMN ^{31}P et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de façon à pouvoir identifier les différentes espèces phosphorées au cours de la réaction comme proposé

ci-dessous (Figure 21). Il est à noter que le suivi RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ est représenté en violet, tandis que le suivi ^{31}P est représenté en noir.

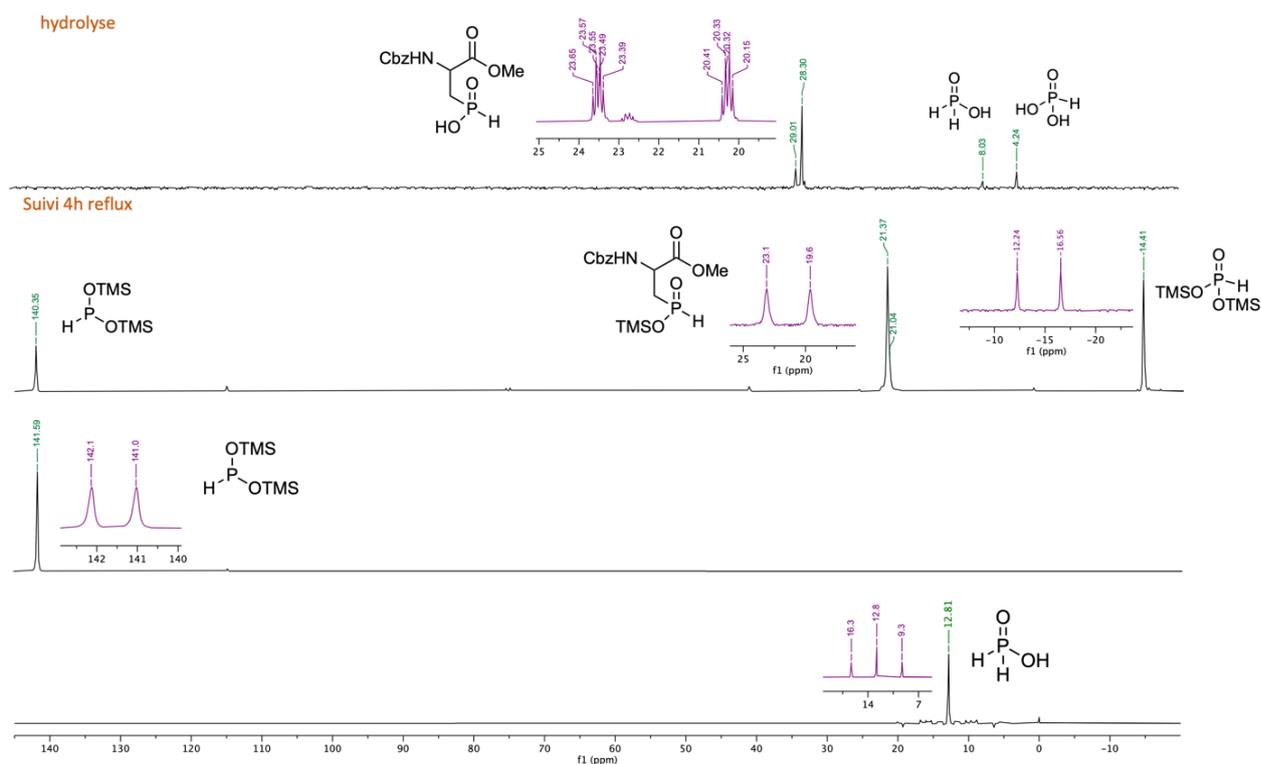


Figure 21: Suivi par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ et ^{31}P de la réaction d'Arbuzov entre l'acide hypophosphoreux (1 équiv.) et la sérine iodée (0.5 équiv.) en présence de $\text{TMSCl}/\text{Et}_3\text{N}$ (2 équiv.)

Comme on a déjà pu le montrer précédemment, le signal de l'acide hypophosphoreux se situe à 12,8 ppm sous sa forme pentavalente. Le spectre RMN ^{31}P indique un triplet avec une constante de couplage de 568,1 Hz. Lorsque celui-ci est mis en présence de l'agent de silylation (TMSCl) et la triéthylamine, il est converti en un phosphonite silylé trivalent au vu de son déplacement chimique à 141 ppm et est confirmé également *via* le spectre RMN ^{31}P par un doublet ($^1J_{\text{P-H}} = 174,6$ Hz).

Après addition de la solution de l'iodo-alanine dans le dichlorométhane, le signal du phosphonite silylé **II.10** se convertit au cours de temps en un signal large à 21,37 ppm (région des P(V)) correspondant à la formation du produit attendu **III.1** silylé. Un autre signal à -14.4 ppm correspond à $\text{HP}(\text{O})(\text{OTMS})_2$ a également été observé.

Après hydrolyse, le signal RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du produit s'est déplacé à 28,30 ppm. Il est à noter qu'une formation d'une petite quantité d'acide hypophosphoreux a été détectée à 4,8 ppm dû à

une légère oxydation du phosphonite silylé ainsi que l'acide hypophosphoreux de départ qui n'a pas réagi à 8 ppm.

F. 4. Application de la méthode sila-Arbuzov avec les alkyles-*H*-phosphinates

Nous avons vu qu'il était possible de réaliser la réaction d'Arbuzov avec l'iodo-alanine en tant qu'électrophile en remplaçant le BSA par le chlorotriméthylsilane (TMSCl). Un protocole optimisé de cette réaction a été également mis au point.

Par analogie avec les travaux réalisés avec la première **stratégies B.1** nous nous sommes demandé s'il est possible d'appliquer ces conditions optimales sur d'autres composés tels que des alkyles et aryles *H*-phosphinates obtenu facilement à partir des phosphonites synthétisés lors de la **stratégie B.1**. Cette méthode va nous permettre d'introduire directement le groupement R sur la sérine sans passer par une étape de post-fonctionnalisation de la liaison P-H pour le cas de **III.1**.

Dans ce contexte, deux équivalents de TMSCl/Et₃N devraient réagir avec un équivalent d'un alkylphosphinate **III.2** préparé à partir du phosphonite **I.2** correspondant par une simple hydrolyse en milieu acide, pour conduire à un phosphonite silylé **III.3**. Ce dernier, étant suffisamment nucléophile pourrait attaquer l'iodo-alanine pour aboutir après hydrolyse au produit souhaité **III.4** (Schéma 84).

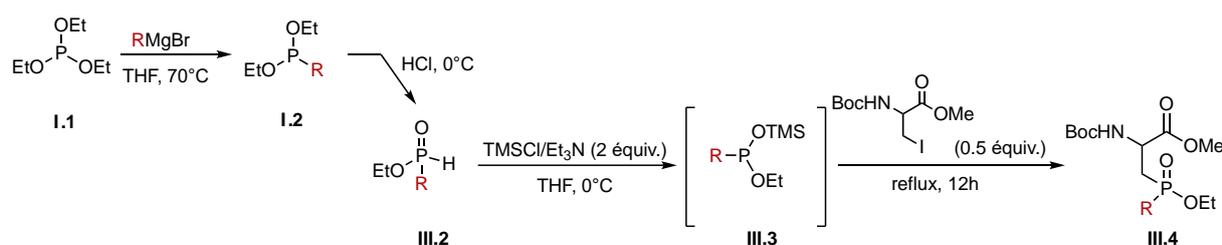


Schéma 84 : stratégie de synthèse des analogues phosphorés de la sérine III.4 à partir des alkylphosphinates III.2 en présence de TMSCl

Les différentes étapes ont été suivies par RMN ³¹P{¹H} et RMN ³¹P de façon à pouvoir identifier les différentes espèces phosphorées tri- et pentavalentes. Le suivi RMN dans le cas du phényl est présenté sur le schéma 85.

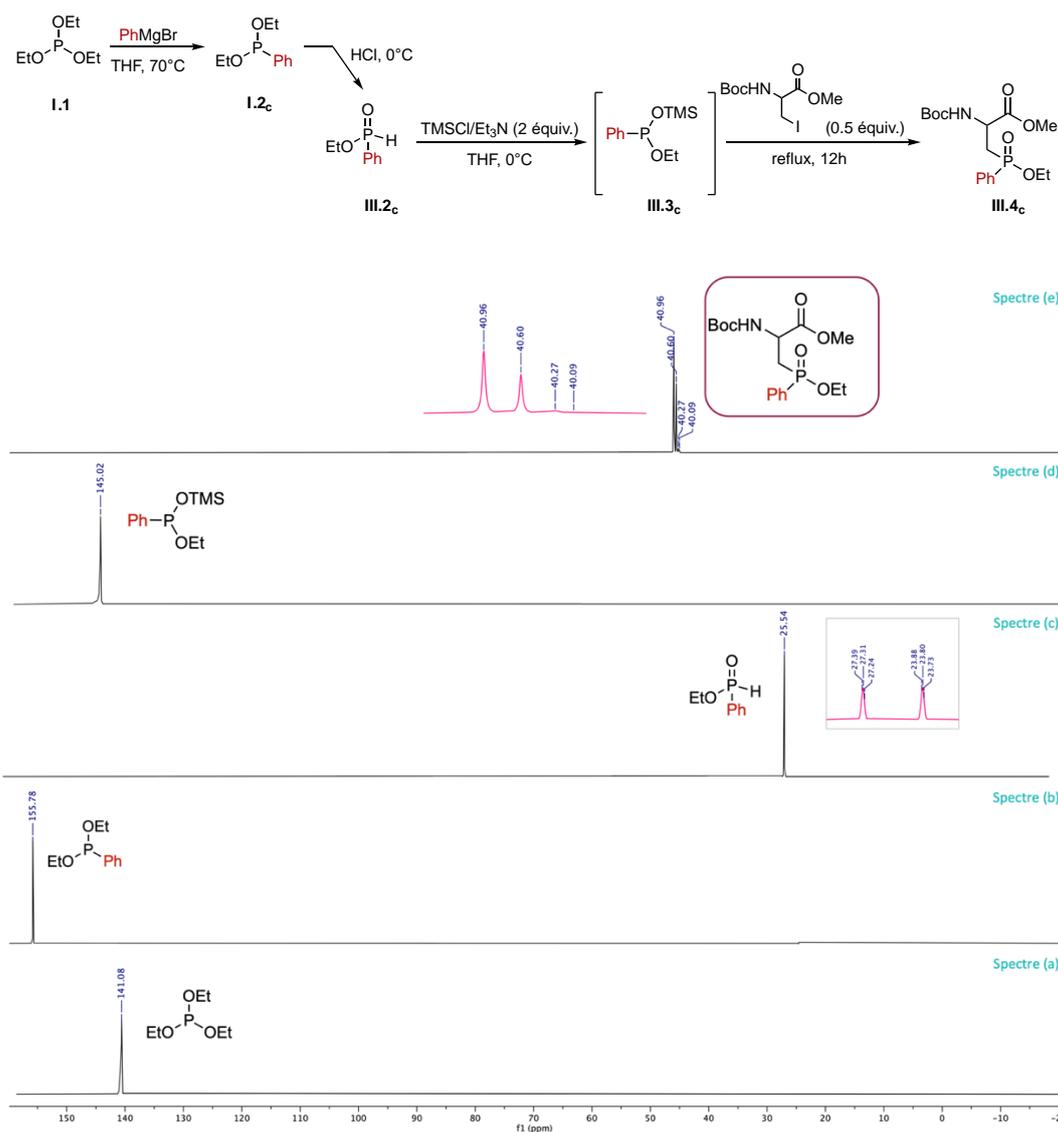


Schéma 85 : suivi en RMN ^{31}P de la formation de **III.4_c** à partir de l'éthyl phenylphosphinate **III.2_c** en présence de TMSCl/Et₃N

Tout d'abord lorsque le triéthylphosphite **I.1** réagit avec le bromure de phénylmagnésium son signal à 141 ppm disparaît au profit d'un nouveau signal correspondant au phosphonite correspondant à 155,78 ppm **I.2_c** (spectre (b)). Le solvant est ensuite évaporé et quelques millilitres de HCl (1M) sont ajoutées à 0°C jusqu'à conversion totale en éthyl phenylphosphinate **III.2_c**. Ceci se traduit par l'apparition d'un pic vers la zone des dérivés P (V) à 25,54 ppm comme le montre le spectre (c). Le spectre ^{31}P montre un doublet qui indique bien la présence d'une liaison P-H.

Lors de l'ajout de 2 équivalents de TMSCl/Et₃N, il a été observé la disparition du signal de **III.2_c** en faveur d'un autre signal relatif au phosphonite silylé **III.3_c** à 145,03 ppm. Cette forme

nucléophile réagit avec l'analogue de l'alanine une fois introduite *via* une réaction de sila-Arbuzov donnant les pics du produit **III.4_c** vers 40 ppm.

Après méthanolyse, le produit est lavé plusieurs fois pour éliminer les sels de triéthylamine et est utilisé sans purification supplémentaire. Cet exemple, montre que la méthode présentée est une procédure pratique pour la synthèse de l'analogue phosphoré de la sérine, contrairement à la **stratégie B.1** étudiée au début de ce chapitre où les substrats présentant des noyaux aromatiques n'ont pas été isolés. Ce processus a été appliqué avec succès pour le cas du phényl.

F. 5. Champ d'application sur divers H-phosphinates

Nous avons voulu vérifier l'efficacité de la méthode. De ce fait, nous avons envisagé l'introduction de groupes aliphatiques et aromatiques différents sur le phosphinate. Les différents produits **III.5_{a-k}** sont obtenus après une déprotection en milieu acide des substrats **III.4_{a-k}** comme décrit précédemment dans la **stratégie B.1** (Schéma 86).

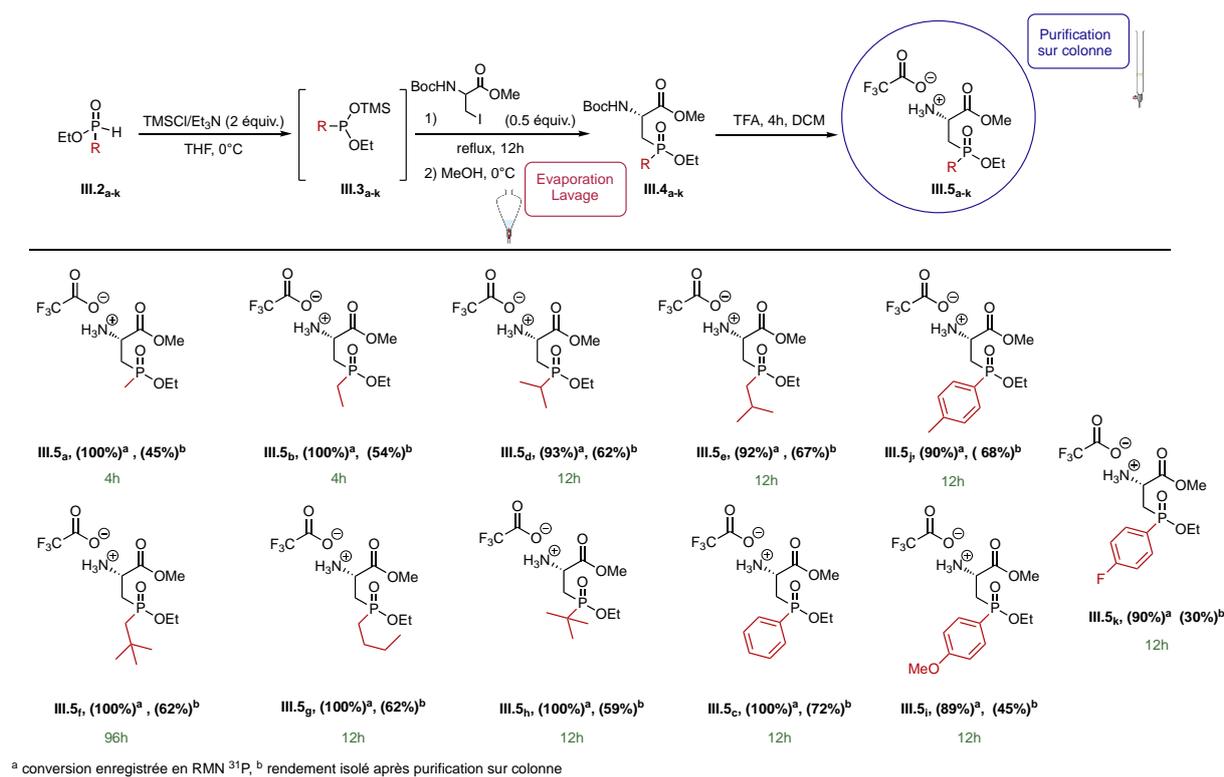


Schéma 86 : Synthèse des analogues phosphorés de l'alanine selon la stratégie B.2, via une réaction de sila-Arbuzov en présence de TMSCl

De façon générale, la majorité des substrats ont été obtenus après un chauffage à reflux pendant une nuit, sauf pour le cas des chaînes alkyles les plus courtes (R= Me, Et) correspondant aux produits **III.5_a** et **III.5_b**, où une conversion totale a été observée au bout de 4 heures. Une vitesse

de réaction plus lente est donc observée dans le cas d'un encombrement stérique, en particulier pour le cas de **III.5f** (R= isopentyl), dont la réaction d'Arbuzov a été achevée au bout de 4 jours, toutefois, sans que le dérivé silylé ne se dégrade **III.3f**.

Après méthanolyse, les analogues de l'alanine protégées **III.4a-k** sont obtenus après de simples lavages et sont engagés directement dans une réaction de déprotection en présence de l'acide trifluoroacétique à température ambiante. Les produits souhaités sont obtenus **III.5a-k** après une purification par chromatographie sur colonne. Malgré, une conversion totale observée lors du suivi de la réaction d'Arbuzov, les rendements enregistrés sur les deux étapes sont plutôt bons mais parfois modestes, comme on a pu constater lors de l'étude de la première **stratégie B.1**, la structure de l'acide aminé modifié étant très fonctionnalisée reste sensible aux traitements et particulièrement à la silice. D'autres essais de purification sur alumine et résine échangeuse d'ion (DOWEX Na⁺) ont été tentés mais ne sont pas montrés fructueux.

Il a été constaté sans surprise que la **stratégie B.2** via une réaction de sila-Arbuzov, a menée avec succès à l'ensemble des substrats, même les noyaux aromatiques substitués, attendus avec de bons rendements. Cette méthode permet également, contrairement à la **stratégie B.1** de suivre la réaction par RMN ³¹P facilitant ainsi le contrôle de déroulement de la réaction.

F. 6. Vérification de la pureté optique

Afin de vérifier la pureté optique des acides aminés synthétisés, **III.5c** a été couplé avec un agent chiral de dérivation, à savoir l'acide de Mosher de configuration *S* et *R* produisant l'amide **w**. La réaction se base sur un couplage en présence d'EDC.HCl, d'HOBt et de la triéthylamine entre l'amine primaire de **III.5c** et l'acide de Mosher. Les diastéréoisomères **w** (*RR*) et **w** (*SR*) obtenus ont été analysés par RMN ³¹P et ¹⁹F.

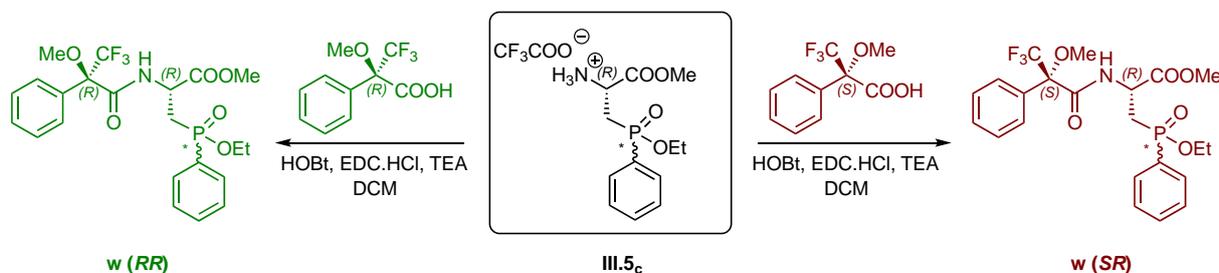


Schéma 87 : Synthèse des amides de Mosher à partir de l'acide aminé comportant l'acide phosphinique **III.5c**

Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de l'acide aminé comportant le motif acide phosphinique **III.5c** indique la présence de deux signaux dû à la présence du phosphore stéréogène (Figure 22).

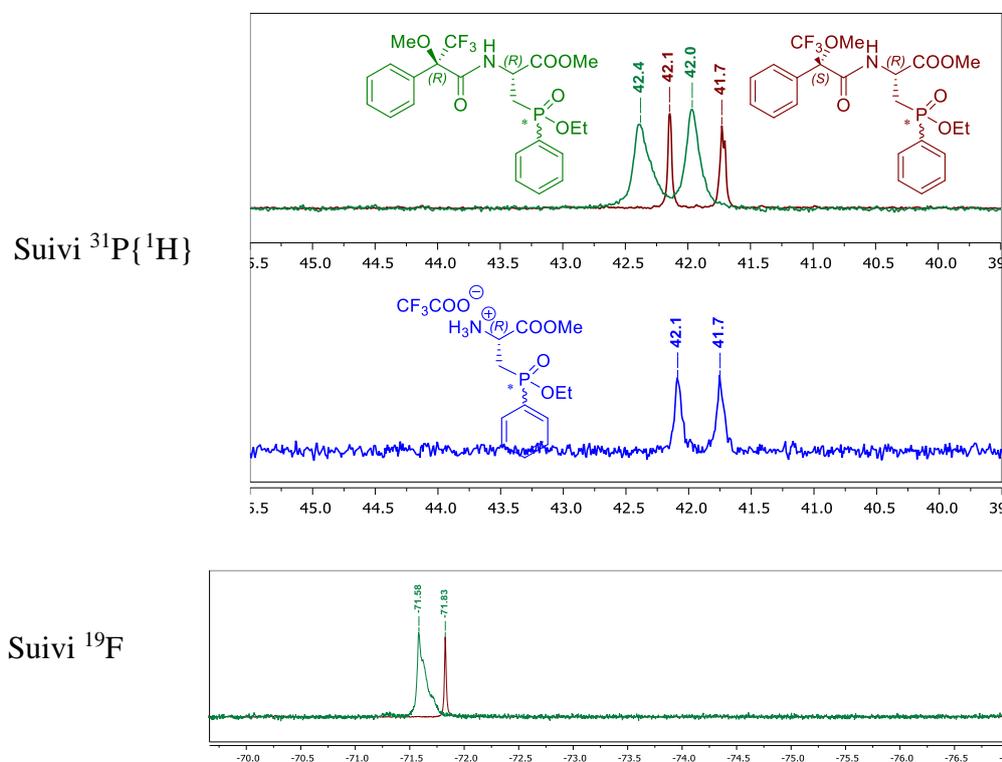


Figure 22 : Superposition des spectres ^{31}P et ^{19}F des amides de Mosher issus de l'acide aminé **III.5c**.

Les spectres RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des deux amides obtenus respectivement **w** (*RR*) et **w** (*SR*) montrent chacun la présence de deux signaux qui ne se superposent pas. Ces analyses indiquent qu'il n'y a pas eu de scalémisation lors de la réaction car deux pics sont seulement obtenus respectivement pour les deux amides et non 4 pics. Ce même comportement a été également observé en RMN ^{19}F .

F. 7. Bilan de la stratégie B.2

Deux approches visant à synthétiser les analogues phosphorés de l'alanine ont été mises en œuvre. Elles consistent à introduire le motif phosphoré *via* une réaction de sila-Arbuzov en présence d'un agent de silylation. La première stratégie se base sur l'addition d'un phosphonite silylé généré en présence de BSA comme agent de silylation sur un dérivé halogéno-alanine. Aucune réaction d'Arbuzov n'a été observée dans les conditions étudiées. La seconde stratégie consiste à remplacer le BSA par TMSCl/Et₃N. Ceci a permis d'accéder finalement aux produits souhaités.

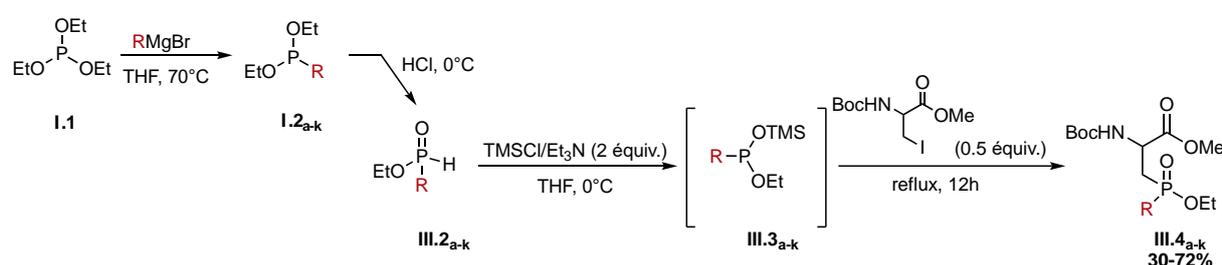


Schéma 88 : Synthèse des acides aminés phosphorés via une réaction de sila-Arbuzov en présence de TMSCl/Et₃N

Des conditions opératoires ont ensuite été étudiées, à savoir, le choix de solvant et les nombres d'équivalents. Les différents intermédiaires ont pu être suivis par RMN ³¹P{¹H} et RMN ³¹P. Cette méthode a été appliquée avec succès sur divers *H*-phosphinates qu'ils soient aliphatiques ou aromatiques permettant ainsi l'accès aux différents acides aminés avec des rendements moyens, malgré une conversion totale observée en RMN. En effet, il semblerait que les produits soient sensibles à la purification par chromatographie sur colonne. D'une manière générale, la méthode reste facile à mettre en œuvre, contrairement à la **stratégie B.1** et généralisable puisqu'on a pu obtenir les acides aminés aromatiques.

Des études par dérivatisation en présence d'un acide de Mosher ont montré qu'aucune perte de la pureté optique n'a été observée pendant la synthèse.

G. Synthèse des catalyseurs

G. 1. Couplage peptidique

Les acides aminés modifiés de la **stratégie B.1** et **B.2** sont couplés avec le dipeptide Boc-Pro-Pro-OH selon un couplage peptidique classique en présence de chlorhydrate 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC.HCl) et l'hydroxybenzotriazole (HOBt). Il est à noter que lors du développement de la première génération il a été démontré que la configuration des différentes prolines sur le dipeptide a, par la suite, un effet sur la réactivité et la sélectivité des catalyseurs. Ainsi, une configuration (*RSR*) du tripeptide a donné les meilleurs résultats. Par analogie avec ces travaux, le dipeptide a été également synthétisé pour répondre à cette caractéristique (Schéma 89).

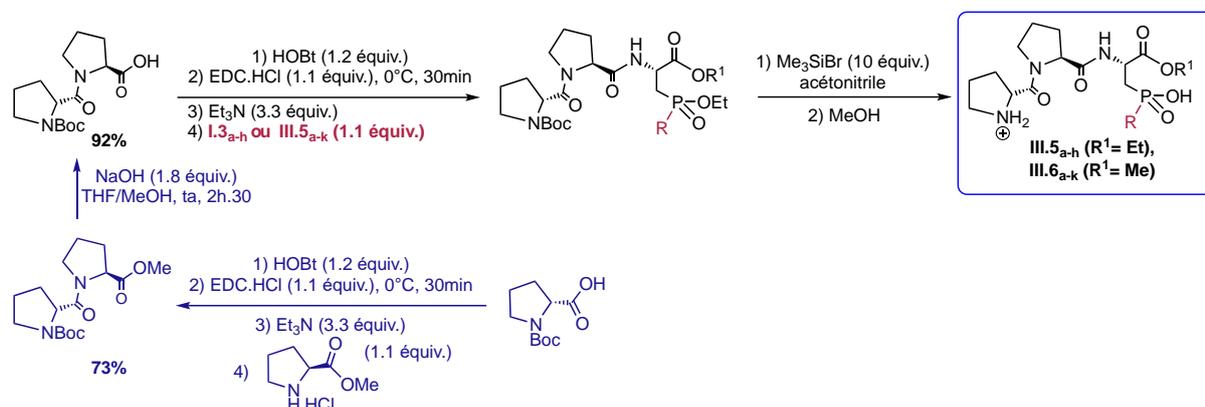


Schéma 89 : Synthèse des catalyseurs à partir des acides aminés obtenus par la stratégie B.1 et B.2

Le tripeptide obtenu est purifié sur colonne et est engagé dans une étape de déprotection en présence de bromotriméthylsilane (TMSBr) sous atmosphère inerte. L'utilisation de ce réactif en particulier permet d'éviter une étape de déprotection, en effet, la réaction présente comme sous-produits, le bromoéthane et l'éthoxytriméthylsilane, ayant des points d'ébullition faibles peuvent être facilement éliminer par une simple évaporation. Cette étape, étant quantitative, va permettre également de déprotéger l'amine terminale du tripeptide. La déprotection de l'acide phosphinique permet de générer un acide fort déprotégeant à son tour l'amine de la proline (Schéma 90).

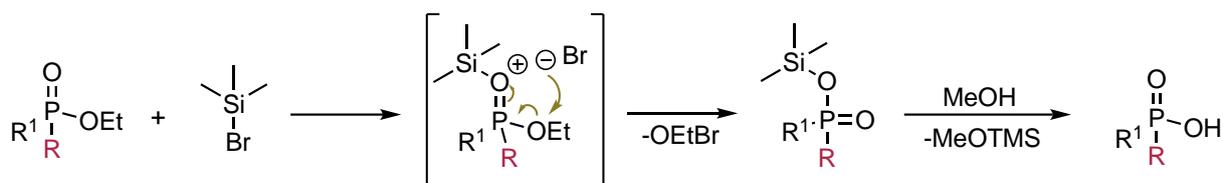


Schéma 90 : Mécanisme de la déprotection de l'acide phosphinique

Le couplage peptidique des différents acides aminés **III.3a-e** et **III.5a-k** avec le dipeptide Boc-Pro-Pro-OH a pu être réalisé avec succès nous permettant d'obtenir les catalyseurs correspondants **III.6a-e** ($R^1 = \text{Et}$) et **III.7a-k** ($R^1 = \text{Me}$) avec de bon rendement (45-73%), (Figure 23).

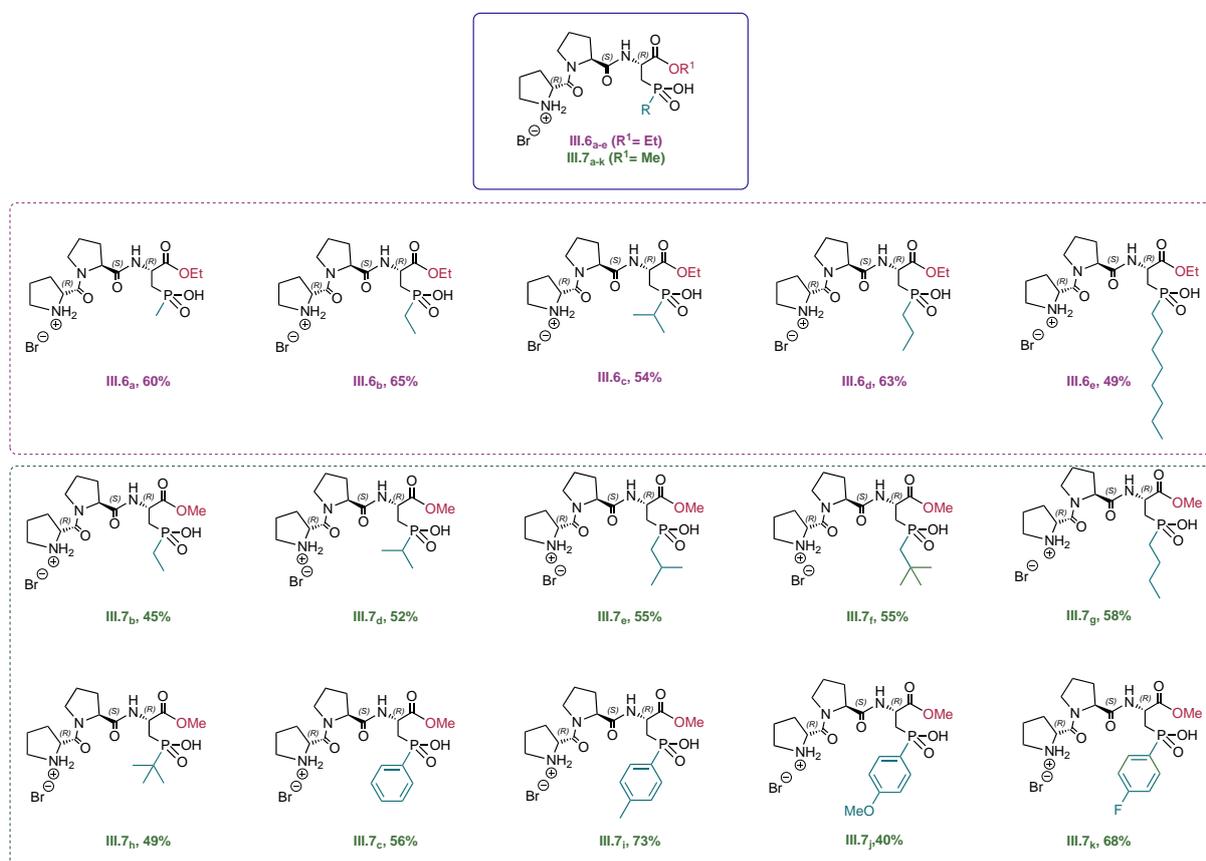


Figure 23 : Bibliothèque des catalyseurs développés

En raison de difficultés rencontrées lors de la période de la pandémie de Covid-19, les catalyseurs **III.6a-e** ($R^1 = \text{Et}$) issus des acides aminés de la **stratégie B.1** n'ont pas pu être testés en catalyse. En effet, les tripeptides, stockés sous leur forme acide, se sont dégradés. Ceci nous a permis d'apporter des modulations en ce qui concerne le mode de stockage de catalyseurs.

Ainsi, la bibliothèque de tripeptides **III.7_{a-k}** ($R^1 = \text{Me}$) issus des acides aminés de la **stratégie B.2** a été stockée au congélateur après un ajustement de pH par une solution de NaOH (1M) suivie d'une lyophilisation. Cette étape a permis de contrôler l'état d'ionisation des catalyseurs pour les tests catalytiques qui sera plus détaillé dans le troisième chapitre.

Il est à noter que les travaux antérieurs sur la première génération montrent que l'étape de synthèse peptidique est non scalémisante. En effet, il a été démontré selon la même méthode de dérivatisation en présence de l'acide de Mosher de configuration (*R*) que le couplage peptidique n'affecte pas la pureté optique.

G. 2. Dosage des catalyseurs

Afin de déterminer les valeurs des pKa de la fonction amine et la fonction acide phosphinique, des titrages avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (0.05M) ont été réalisés respectivement avec le tripeptide **III.6_a** ($R = \text{Me}$, $R^1 = \text{Et}$) et **III.7_c** ($R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{Me}$) sous leur forme acide. Pour le catalyseur **III.6_a** les deux valeurs de pKa ont été de 2.9 et 9.2 comme le montre la figure 24.

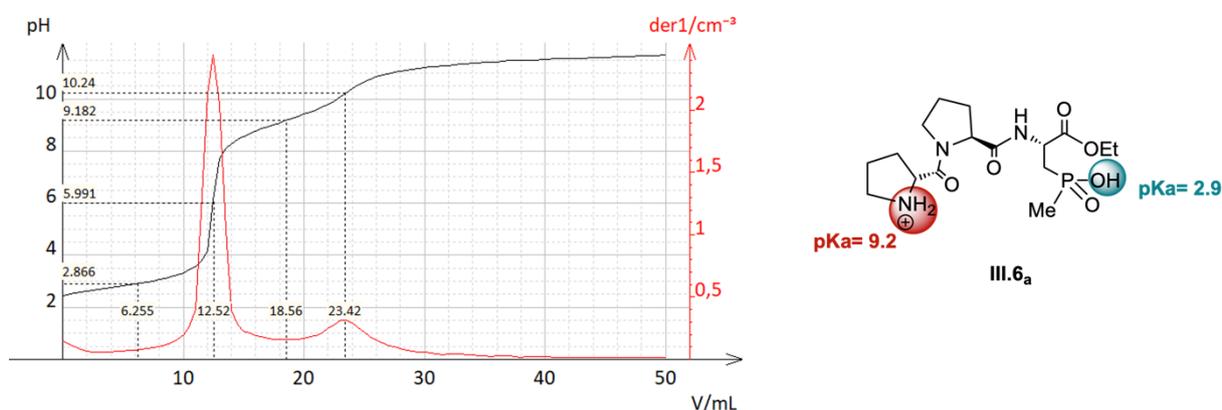


Figure 24 : Courbe de dosage du catalyseur **III.6_a**

Afin de visualiser correctement les deux sauts de pH, deux dosages ont été effectués pour le cas du catalyseur **III.7_c** ($R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{Me}$) (Figure 25). Le premier dosage a été réalisé par une solution d'hydroxyde de sodium permettant de mettre en avant le pKa de l'acide phosphinique ($pK_a = 2.2$). Le second dosage par l'acide chlorhydrique, a permis de déterminer le pKa de la fonction amine ($pK_a = 9.9$).

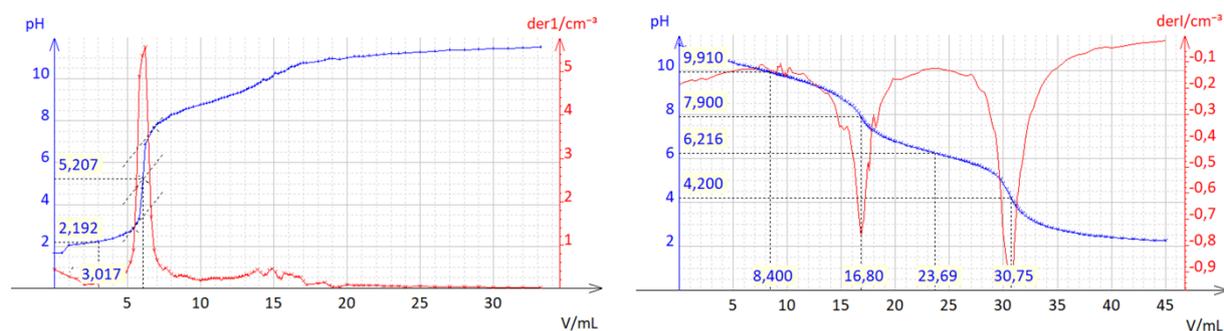


Figure 25 : Courbes de dosages du catalyseur III.7c

Comme on peut le constater, l'introduction d'un groupement attracteur comme le phényl au lieu d'un groupement électrodonneur (R= méthyle), augmente l'acidité de l'acide phosphinique ($pK_{aIII.6a} = 2.9$ versus $pK_{aIII.7c} = 2.2$).

Ainsi, l'état d'ionisation du catalyseur a pu être modulé lors de sa préparation par un ajustement de pH (Figure 26).

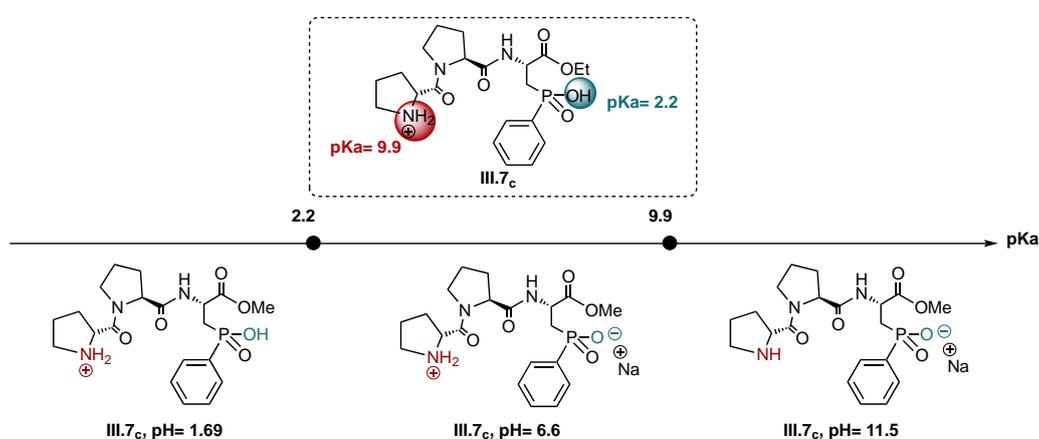


Figure 26 : Prédominances des espèces en fonction de pH du catalyseur III.7c

H. Conclusion générale du chapitre 2

Au cours de ce chapitre, nous avons étudié deux méthodologies pour la synthèse des analogues phosphorés de l'alanine **I.3_{a-h}** et **III.5_{a-k}** (Schéma 91). Une première **stratégie B.1** *via* une réaction d'Arbuzov a été étudiée. Nous avons pu accéder à certains acides aminés notamment avec les chaînes aliphatiques (R=Me, Et, iPr, Oct) bien que nous ayons rencontré des difficultés de purification. Différents essais ont été effectués de façon à rendre la méthode plus généralisable et plus pratique en terme de mise en œuvre en gardant de bons rendements. Après de nombreuses investigations nous avons décidé d'explorer une autre méthode, **la stratégie B.2**. Une importante optimisation a été entreprise et finalement une procédure pratique et généralisable, *via* une réaction de sila-Arbuzov, a pu être développée. Une étude de suivi en RMN ³¹P a également été réalisée permettant de contrôler et d'identifier les différents intermédiaires de synthèse.

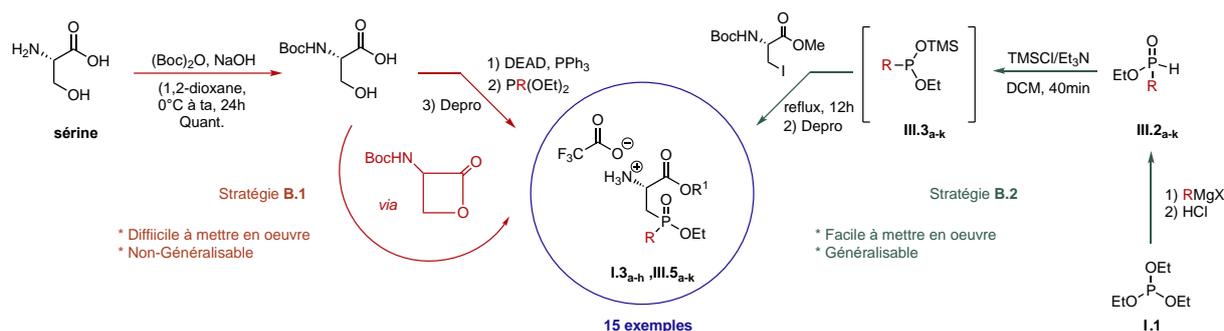


Schéma 91 : Bilan général de synthèse des analogues phosphorés de l'acide aminé

Un champ d'application a été effectué de façon à prouver la reproductibilité. Ainsi, la procédure optimisée a été appliquée avec succès sur divers substrats aliphatiques et aromatiques permettant de fournir 15 acides aminés modifiés. Ces derniers sont par la suite couplés avec Boc-Pro-Pro-OH en vue de synthèse des catalyseurs (Schéma 92).

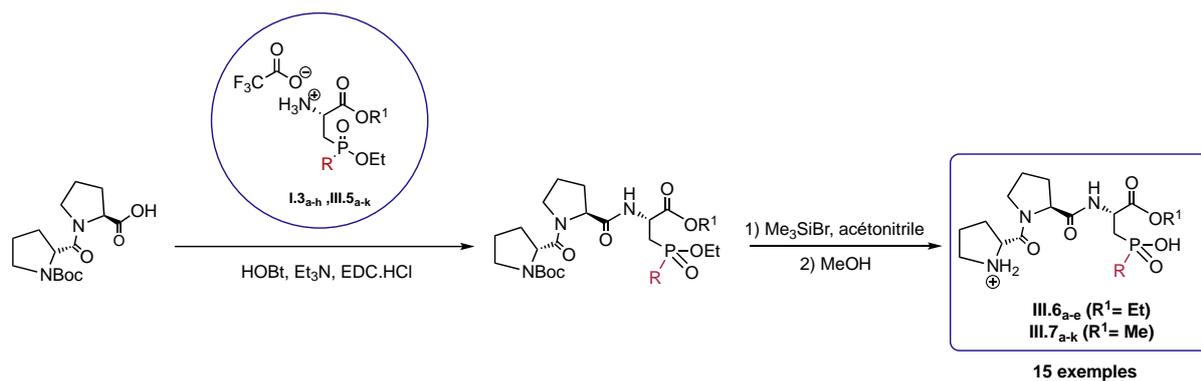
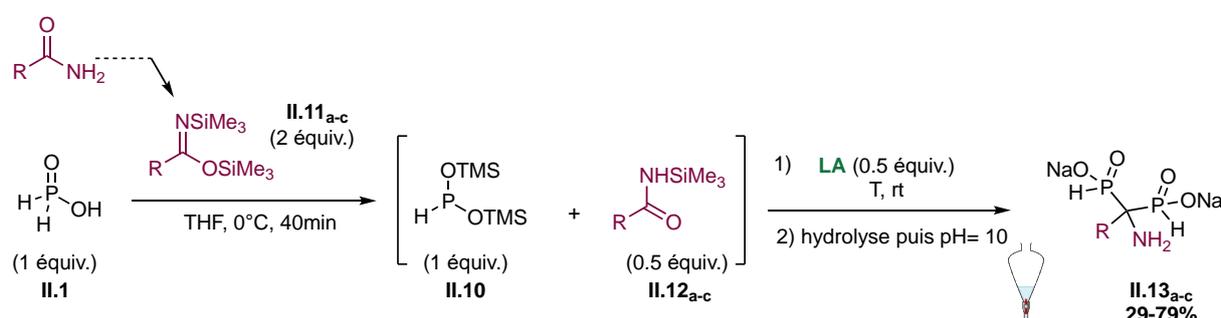


Schéma 92 : Synthèse des catalyseurs

La bibliothèque de 10 catalyseurs nous permettra dans le troisième chapitre, d'évaluer le potentiel de l'acide phosphinique combiné avec une activation énamine sur la réaction d'addition des aldéhydes sur les nitroalcènes.

Par ailleurs, en parallèle de ces travaux, l'exploration de la **stratégie B.2**, en particulier les phosphonites silylés nous a permis de présenter également une méthode unique conduisant à des produits de type AMBPI.



L'étendue de la réaction a été explorée avec divers amides aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques conduisant après des étapes de purification aux produits souhaités avec de bons rendements. Ce travail a fait l'objet d'une publication.¹¹⁶

¹¹⁶ N. Ayadi, A. Descamps, T. Legigan, J. Dussart-Gautheret, M. Monteil, E. Migianu-Griffoni, T. Ben Ayed, J. Deschamp, M. Lecouvey, *Molecules*, **2023**, *28*, 6226. <https://doi.org/10.3390/molecules28176226>

Chapitre 3

Évaluation des catalyseurs sur la réaction
d'addition des aldéhydes sur
les nitroalcènes

A. Introduction

La formation sélective des liaisons C-C est un processus fondamental en synthèse organique. Plusieurs développements sont continuellement documentés dans ce domaine. Ces dernières années, l'organocatalyse est devenue un outil puissant pour réaliser ces réactions d'une manière hautement stéréosélective. L'addition de Nitro-Michael asymétrique, en particulier, est une approche fréquemment utilisée pour la formation de ce type de liaison. En raison de la conversion facile du groupe nitro déficient en électrons en divers groupes fonctionnels, cette méthode est souvent utilisée pour accéder à des composés bioactifs et pharmaceutiques (Schéma 94).⁸

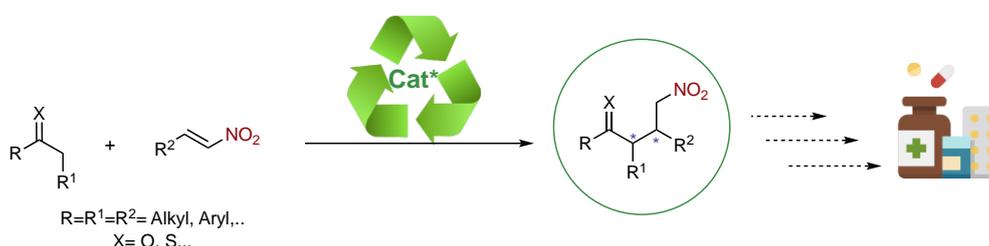


Schéma 94 : Addition de Michael sur les nitroalcènes

Comme on a pu le voir dans le premier chapitre, la réaction de Michael peut être catalysée par un large éventail d'organocatalyseurs, cependant, une attention particulière a été accordée aux catalyseurs bifonctionnel permettant une activation simultanée du nucléophile et de l'électrophile. Parmi les exemples de la littérature, les catalyseurs de Wennemers, impliquant une activation énamine et une activation par un acide carboxylique, ont été très efficaces pour l'addition 1,4 entre les aldéhydes saturés et les nitroalcènes. D'excellentes sélectivités ont été obtenues et ont pu être présentées dans l'étude bibliographique. Par ailleurs, notre équipe, a présenté également une bibliothèque de catalyseurs bifonctionnels permettant l'accès à des γ -nitroaldéhydes formant, ainsi, deux centres stéréogènes contigus. Ces catalyseurs combinent à la fois l'activation par une énamine et une activation par un acide phosphonique. Cette structure a pu donner de très bon résultats, avec un ratio *syn: anti* jusqu'à 95: 5 et un ratio énantiomérique allant jusqu'à 93: 7.

Dans le précédent chapitre, et dans la continuité des travaux réalisés par l'équipe, une procédure efficace et facilement accessible a été développée pour la synthèse de la deuxième génération de ces catalyseurs incluant, cette fois ci, un motif acide phosphinique.

Notre choix s'est porté sur la formation de ces catalyseurs afin d'évaluer l'effet de l'environnement électronique et stérique autour de l'atome de phosphore sur les sélectivités pour la réaction modèle. De ce fait, après avoir présenté les études mécanistiques de notre équipe sur les catalyseurs de 1^{ère} génération, deux parties distinctes seront abordées.

La structure peptidique des catalyseurs étant très fonctionnalisée, il a été primordial de choisir les conditions opératoires les plus compatibles à la fois avec la réaction et l'activité du catalyseur. Dans ce sens la première partie sera donc consacrée à une étude approfondie sur l'effet des différentes conditions opératoires sur la sélectivité en se basant sur une réaction modèle. Une fois les conditions nécessaires établies, le potentiel de la bibliothèque des catalyseurs synthétisés sera évalué.

Par la suite, en s'appuyant sur les résultats obtenus, la deuxième partie traitera de l'efficacité et de l'adaptabilité de ces catalyseurs, en étudiant leur potentiel en catalyse. Dans ce cas, le champ de la réaction sera élargi à d'autres substrats.

B. Travaux antérieurs

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1 lors du développement de la première génération des catalyseurs peptidiques, un cycle catalytique a été proposé par notre équipe. D'une manière générale, le mécanisme postulé impliquerait la formation d'une (*E*)-énamine entre l'amine secondaire de la proline et l'aldéhyde. Ensuite, le nitroalcène serait activé *via* une interaction non-covalente augmentant ainsi l'électrophilie pour permettre l'attaque de l'énamine. Lors de cette étape, la configuration et la structure particulière du catalyseur serait à l'origine de la stéréosélectivité de la formation de la liaison C-C. L'hydrolyse finale devrait libérer simultanément le produit γ -nitroaldéhyde attendu et le catalyseur (Schéma 95).

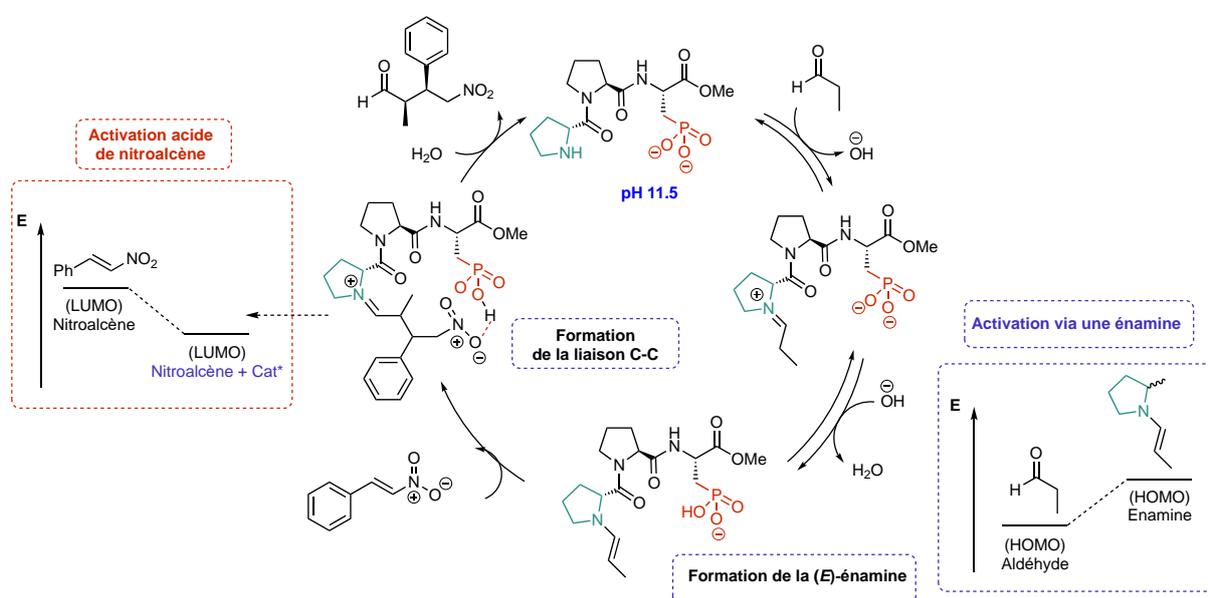


Schéma 95 : Mécanisme postulé pour la réaction d'addition du propanal sur le nitrostyrène en présence du catalyseur de 1^{ère} génération

Dans un premier temps, la nature bifonctionnelle du catalyseur a été vérifiée, le catalyseur possédant deux sites d'activation : l'amine secondaire et l'acide phosphonique. Dans ce sens, la réaction a été réalisée entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène en présence d'un catalyseur protégé sur l'amine avec un groupement Boc. Sans surprise, aucune réaction ne s'est produite, l'amine secondaire est donc essentielle à la faisabilité de la réaction (Schéma 96).

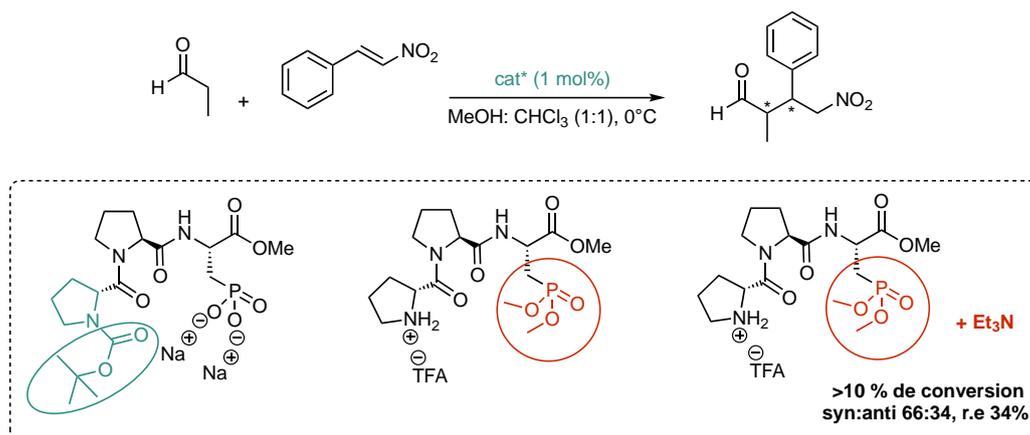


Schéma 96 : Addition de Michael entre le propanal et le nitrostyrène en présence des catalyseurs protégés

De la même manière, l'acide phosphonique a été remplacé par un phosphonate de méthyle. Au début, aucune conversion n'a été observée, ayant utilisé le catalyseur sous forme acide, par contre, l'addition d'une base dans un second temps, améliore légèrement la réactivité du catalyseur. Cependant, seulement 10 % de conversion a été observé avec de très faibles sélectivités (syn:anti 66:34 et 32 % e.r). Tout comme l'amine, l'acide phosphonique est donc nécessaire pour une bonne réactivité et sélectivité.

D'autre part, des études cinétiques et des études de linéarité ont indiqué qu'une seule molécule de catalyseur est impliquée dans le cycle catalytique.

Il a été proposé, par la suite, dans le mécanisme qu'un iminium en équilibre avec une énamine se formait pour activer l'aldéhyde. Ces différents intermédiaires sont caractérisés par spectroscopie de masse. En effet, le spectre ESI d'un mélange de catalyseur et de propanal dans le MeOH:CHCl₃, montre deux pics à $m/z = 417.25$ et $m/z = 418.25$ qui pourrait correspondre respectivement à l'énamine et l'iminium (Figure 27)

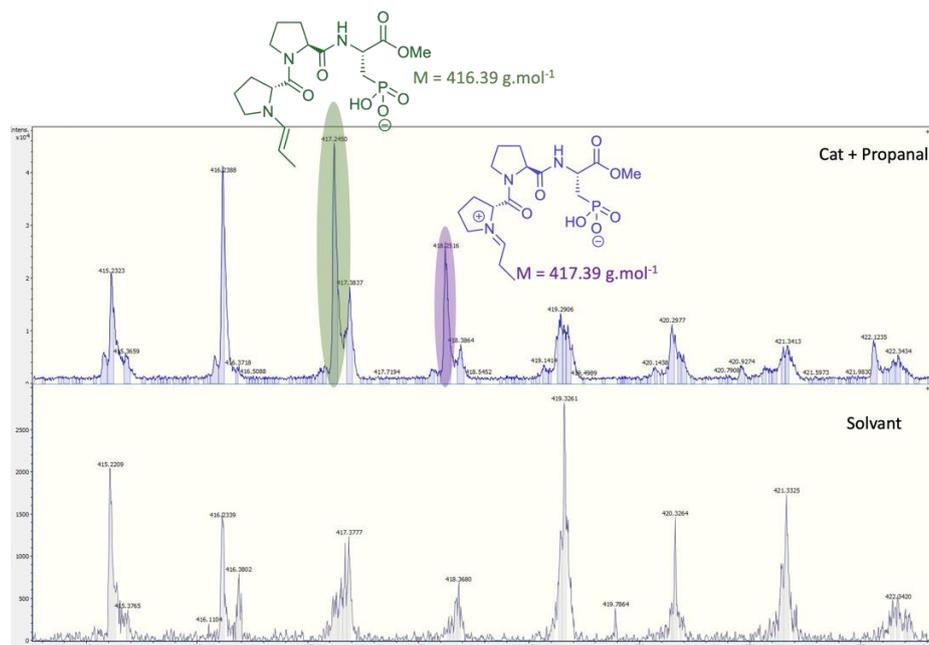


Figure 27: Identification des intermédiaires : Spectre ESI du mélange catalyseur et propanal

Des études complémentaires par RMN 1D et 2D corroborent ces observations, en effet, après avoir mélangé le catalyseur avec un excès de propanal, le signal de ce dernier à 9.44 ppm a diminué au profit de deux nouveaux signaux détectés à 6.26 ppm et 9.04 ppm, ce qui pourrait correspondre aux intermédiaires énamine et iminium (Figure 28).

Des études RMN 2D ont été menées pour confirmer ces observations. Ainsi, l'expérience COSY a mis en évidence une corrélation entre le proton énamine 3 (6.26 ppm) et le groupe méthyle 1 (1.42 ppm). De plus, des expériences de corrélation ^1H - ^1H dipolaire NOESY ont montré une corrélation de 3 avec le proton de la pyrrolidine 4 à 3.25 ppm.

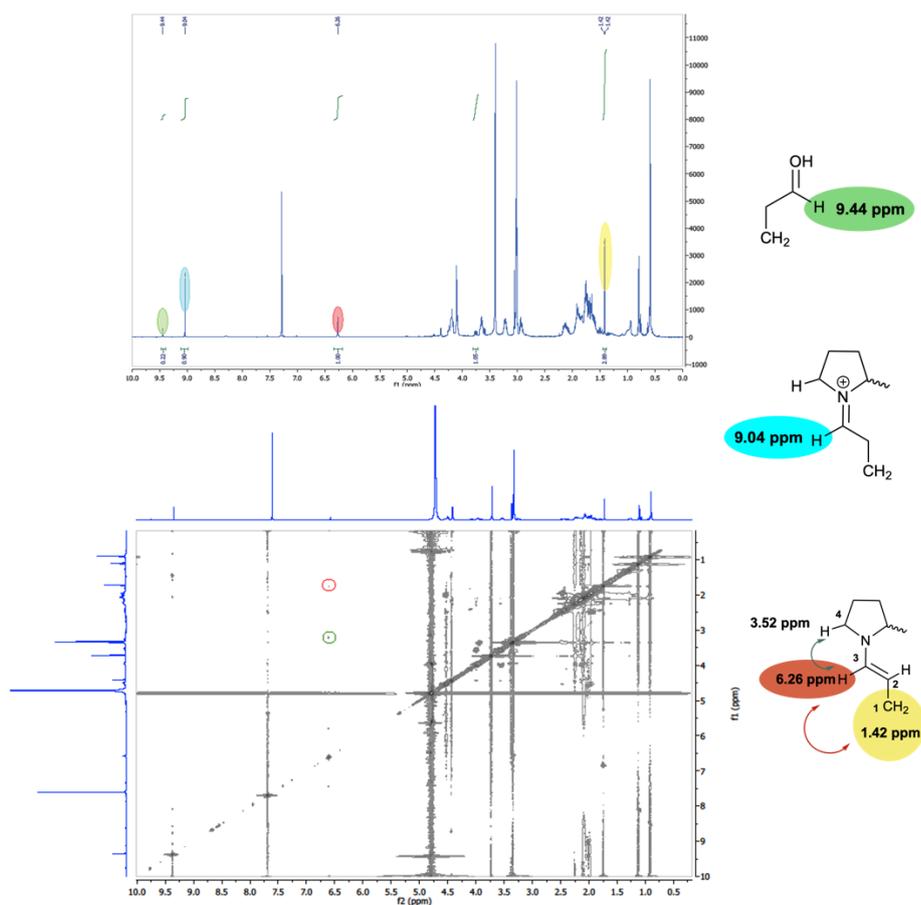


Figure 28 : Spectre RMN ¹H et spectre de corrélation ¹H-¹H dipolaire d'un mélange propanal et catalyseur

Il est également apparu que l'état d'ionisation du catalyseur avait une influence sur la réactivité et la sélectivité. En effet, ayant déterminé les différentes valeurs de pKa des deux fonctions d'activation (énamine, acide phosphonique) les états d'ionisation du catalyseur ont pu être obtenus facilement pendant leur préparation par un ajustement de pH (Figure 29).

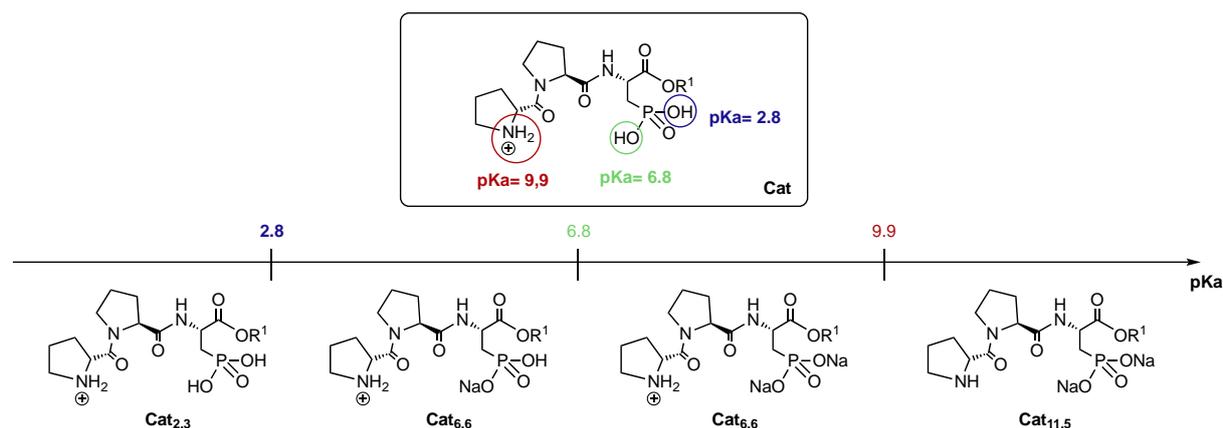


Figure 29 : Prédominance des espèces en fonction du pH d'ajustement pour le catalyseur de 1^{ère} génération

Ces catalyseurs ont ensuite été testés sur la réaction d'addition du propanal sur le nitrostyrène. Sans surprise, aucune réaction n'a lieu avec le catalyseur **Cat_{2.3}**, les deux fonctions amine et acide phosphonique étant sous leur forme protonée, la formation de l'énamine n'est sans doute pas favorisée dans ces conditions acides. Des réactivités et des sélectivités différentes ont été constatées à pH 6.6 et 11.5. Ainsi, une vitesse initiale était plus faible dans le cas de **Cat_{6.6}**. La diastéréosélectivité et l'énantiosélectivités, d'autre part, ont été améliorées en augmentant le pH à 11.5 (**Cat_{11.5}** *syn:anti* 91:09, *re* 93:07). Ces résultats indiquent l'importance de l'état d'ionisation du catalyseur. De plus, il a été remarqué que le pH de la réaction avec le **Cat_{11.5}** diminuait à 6-7 (pH d'équilibre du catalyseur) au cours de la réaction. Le catalyseur se reprotonne donc *in situ*. Cet équilibre indique une activation par liaison hydrogène plutôt qu'électrostatique entre l'acide phosphonique et le nitroalcène comme le montre le cycle catalytique.

Notre équipe s'est intéressée par la suite à la formation stéréosélective de la liaison C-C, d'une manière intéressante, pour une géométrie donnée dans l'espace, le catalyseur de 1^{ère} génération mène, comparativement aux catalyseurs de Wennemers, à l'énantiomère opposé. Pour expliquer ces observations, des études de modélisation moléculaire ont permis de montrer que la formation d'une énamine de configuration *E* et l'orientation par la suite du nitroalcène dans la poche catalytique favorise un état de transition du produit *syn 2R,3S* par rapport au produit *syn 2S,3R* (Figure30).^{86,87}

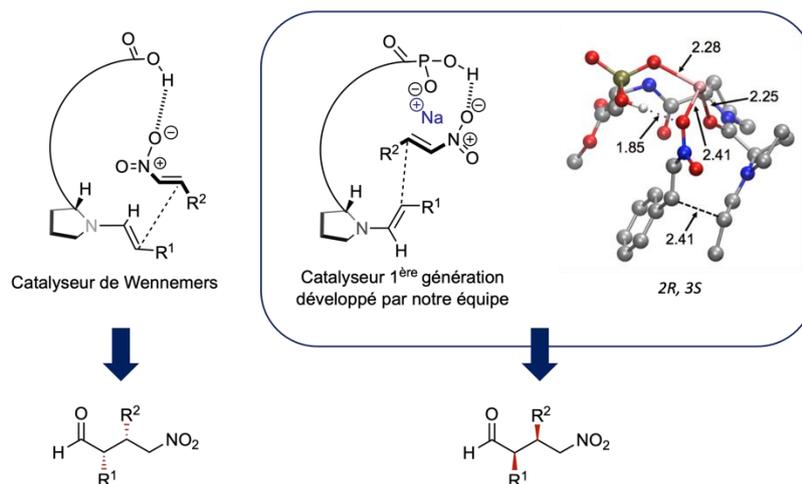


Figure 30 : Différence de sélectivité observée par rapport au catalyseur de Wennemers corroborée par la modélisation moléculaire

En extrapolant ces résultats, nous proposons donc dans cette partie d'étudier la réactivité et la sélectivité des catalyseurs de deuxième génération sur la réaction d'addition des aldéhydes sur les nitroalcènes.

C. Évaluation des catalyseurs de la 2^{ème} génération : Optimisation des conditions opératoires

Au cours de cette partie nous nous intéresserons à la réaction d'addition 1,4 entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène pour optimiser les différentes conditions opératoires. L'objectif, étant d'atteindre des γ -nitroaldéhydes avec une bonne sélectivité et des bons rendements. Le catalyseur **III.7_c** a été choisi parmi la bibliothèque décrite au chapitre 2 pour effectuer les tests préliminaires d'optimisation (Schéma 97).

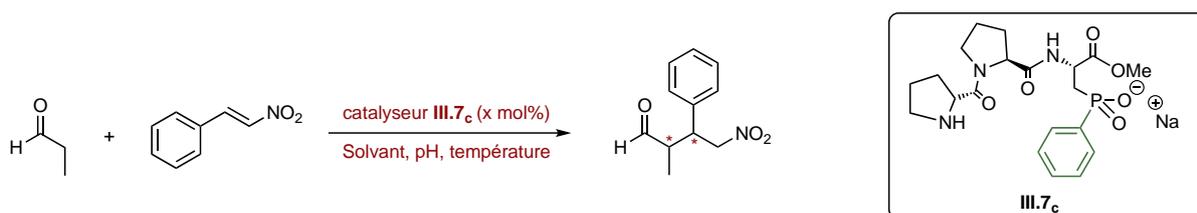


Schéma 97 : Équation générale de l'addition du propanal sur le nitrostyrène en présence du catalyseur **III.7_c**

Il est important de noter qu'aucune réaction ne s'est produite en l'absence totale des catalyseurs.

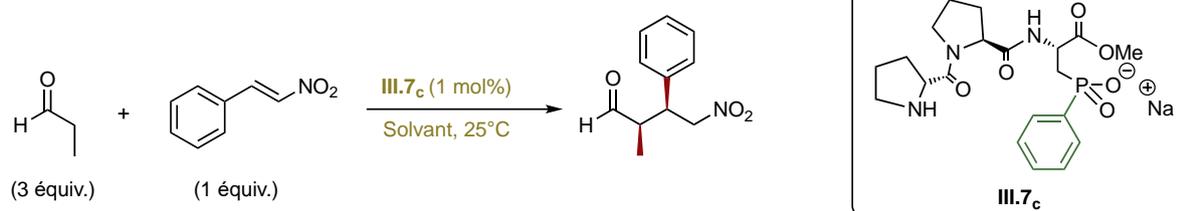
C. 1. Choix du solvant

Pour choisir un milieu réactionnel compatible, un criblage de solvant a été effectué. Dans ce sens, la réaction de Michael entre le propanal (3 équivalents) et le *trans*- β -nitrostyrène (1 équivalents) a été réalisée à température ambiante en présence du catalyseur **III.7_c** (1 mol%). Ces conditions initiales ont été inspirées de nos travaux antérieurs avec la première génération. Différents solvants apolaires et polaires, protiques ou aprotiques ont été évalués, les résultats sont résumés dans le tableau 5.

Quel que soit le solvant utilisé, la réaction conduit majoritairement à l'isomère *syn* avec d'excellents rendements, sauf pour le cas de THF et du toluène (tableau 5, entrées 4 et 5) avec lesquels une conversion totale n'a pas pu être observée malgré d'excellentes énantiosélectivités. Ceci est probablement dû à une faible solubilité du catalyseur par rapport aux autres solvants. La réactivité et la diastéréosélectivité du catalyseur ont été améliorées en présence des solvants polaires, en particulier, pour le cas du méthanol, mais au détriment d'une diminution de l'énantiosélectivité (tableau 5, entrée 1 versus les entrées 2 et 3). Le remplacement par un

solvant aprotique comme le chloroforme a amélioré d'une manière intéressante l'énantiosélectivité (re 93 :07) malgré un faible taux de conversion.

Tableau 5 : Addition du propanal sur le trans- β -nitrostyrène, catalysé par III.7_c : criblage des solvants



Entrée	Solvant	t (h) ^a	dr ^b		Rdt (%)
			(syn :anti)	re ^b	
1	MeOH	12h	89:11	85:15	89%
2	CHCl ₃	96h	81:19	93:07	94%
3	DCM	168h	79:21	94:06	86%
4	Toluène	>500h ^c	88:12	94:06	60%
5	THF	>500h ^c	69:31	99:01	50%
6	MeOH :CHCl ₃ (50 :50)	20h	89:11	90:10	93%
7	MeOH :CHCl ₃ (25 :75)	20h	82 :18	93 :07	93%

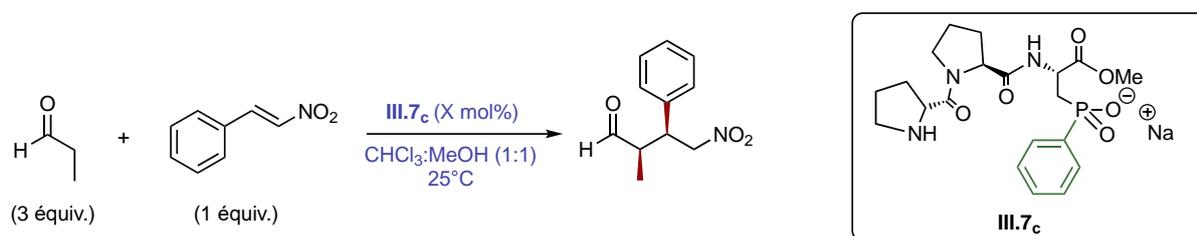
^a temps nécessaire pour atteindre une conversion totale, estimée par GC, ^b déterminé par analyse HPLC en phase chirale, ^c pas de conversion totale

Des modifications ont donc été apportées pour améliorer à la fois la conversion et la sélectivité ; ainsi, différents mélanges de méthanol et de chloroforme ont été utilisés (entrées 6 et 7). Les meilleures sélectivités dans un temps de réaction correct ont été obtenues dans le cas d'un mélange 1 :1 de MeOH et de CHCl₃ (entrée 6). Cette approche a été retenue pour la suite de l'étude.

C. 2. Influence du taux catalytique

Bien que l'organocatalyse utilise des molécules organiques peu coûteuses et disponibles, elle nécessite parfois l'utilisation d'une charge de catalyseurs plus élevée que les méthodes utilisant des catalyseurs enzymatiques ou métalliques. Une étude complémentaire sur le taux catalytique

a été envisagée, de ce fait nous avons opté pour trois quantités différentes à savoir 0.1 mol %, 0.5 mol % et 1 mol % de catalyseur (Schéma 98).



Le catalyseur (x mol %) dissous dans le mélange MeOH : CHCl₃ (1 :1), est mis en réaction avec le propanal et le nitrostyrène introduits simultanément. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante et la conversion est suivie au cours du temps. Les différents résultats sont présentés dans la figure et le tableau ci-dessous.

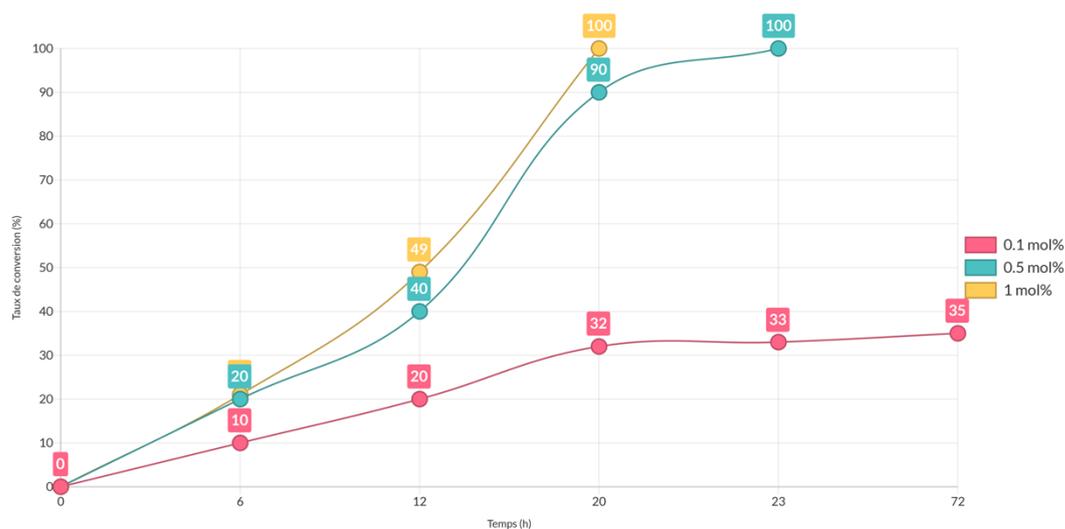


Figure 31 : Évolution du taux de conversion du nitrostyrène en fonction de temps pour les différents taux catalytiques envisagés

Tableau 6 : les effets du taux catalytique sur la conversion et la sélectivité

Entrée	Taux catalytique	Solvant	dr syn :anti ^a	re ^a
1	0.1 mol %	MeOH :CHCl ₃ (1 :1)	94:06	93:07
2	0.5 mol %	MeOH :CHCl ₃ (1 :1)	91:09	92:08
3	1 mol %	MeOH :CHCl ₃ (1 :1)	89:11	91:09

^a déterminé par analyse HPLC en phase chirale

Un très faible taux catalytique (tableau 6, entrée 1) permet le déroulement de la réaction avec, néanmoins, une augmentation du temps de réaction. En effet, au bout de 72h selon la figure mentionnée ci-dessus, une conversion maximum de 35 % a été obtenue.

Il est à noter que bien que les sélectivités soient meilleures par rapport à 1 mol % de catalyseur (*syn: anti* 94:06, re 93:07 versus *syn:anti* 89:11, re 91:09) la réaction n'est pas parvenue à une conversion totale même après 1 mois de réaction.

En ce qui concerne le taux catalytique de 0.5 mol %, une légère augmentation de temps de réaction a été observée ; ainsi, une conversion totale a été enregistrée au bout de 23h par rapport à celle avec 1 mol % où une conversion totale est plutôt atteinte au bout de 20h. D'une manière intéressante, la diminution du taux catalytique dans ce cas a amélioré la sélectivité (tableau 6, entrée 2). Un taux de 0.5 mol % a été retenu pour cette réaction.

C. 3. Influence de la structure du catalyseur

Dans les conditions définies précédemment, la stéréochimie du tripeptide a été évaluée, notamment, par la variation de la configuration de la proline terminale. En effet, il a été démontré grâce aux travaux antérieurs de l'équipe que la distance et la flexibilité entre les deux sites activant à savoir l'amine et l'acide phosphonique (1^{ère} génération) étaient cruciales pour la sélectivité de la réaction. La modification de la configuration de l'acide aminé modifié améliore la sélectivité, ainsi, les meilleures diastéréo- et énantiosélectivité ont été observés pour le cas de la configuration (*R*) sans influencer la réactivité. L'incrémentation de la chaîne latérale diminuait en revanche soit la diastéréosélectivité soit l'énantiosélectivité, voire les deux en même temps en préservant la même réactivité, finalement, la chaîne latérale ne portant qu'un seul carbone ayant le motif phosphoré s'est avéré meilleure.

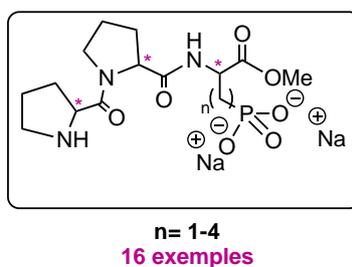
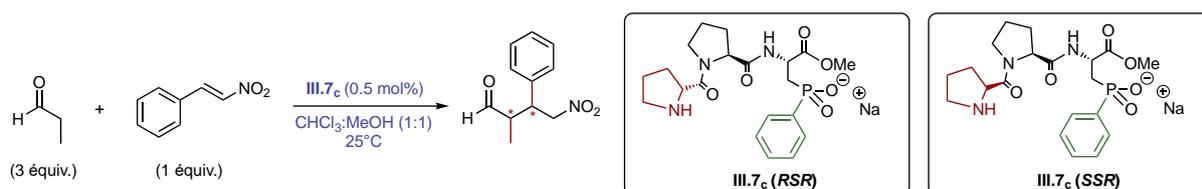


Figure 32 : Structure générale des catalyseurs de 1^{ère} génération

En prenant ces informations en compte, nous proposons dans cette partie une étude complémentaire de l'effet de la configuration de la proline terminale sur l'activité du catalyseur. Deux catalyseurs ont été envisagés **III.7_c** (*RSR*) et **III.7_c** (*SSR*) pour la réaction d'addition du propanal et le nitrostyrène (Tableau 7).

Tableau 7 : Évaluation de la configuration de la proline terminale sur la sélectivité de la réaction



Entrée	Catalyseur	t (h) ^a	rd <i>syn</i> : <i>anti</i> ^b	re ^b	Produit
1	III.7_c (<i>RSR</i>)	23h	91:10	92:08	
2	III.7_c (<i>SSR</i>)	23h	83:17	11:89	

^a temps nécessaire pour atteindre une conversion totale, estimée par GC, ^b déterminé par analyse HPLC en phase chirale

Une conversion totale à un produit *syn* majoritaire a été atteinte au bout de 23h pour les deux catalyseurs. La configuration de la proline terminale n'a pas d'effet sur la réactivité du catalyseur. Toutefois, il semblerait que le remplacement de la proline (*R*) par une proline de configuration (*S*) a un impact important sur la sélectivité de la réaction. Non seulement, on observe une diminution de la sélectivité mais l'autre énantiomère *syn* (*2S*, *3R*) a été obtenu (tableau 7, entrée 2 vs 1). A l'image de ce qu'a observé notre équipe avec la première génération, on peut obtenir l'un ou l'autre des énantiomères en modifiant uniquement la configuration de la proline terminale. Cette modification n'a pas été bénéfique pour les sélectivités.

La configuration (*RSR*) du catalyseur a été retenue pour cette étude.

C. 4. Influence de l'état d'ionisation

Un avantage certain des catalyseurs développés est la possibilité d'être préalablement ajustés à un état d'ionisation quelconque de manière à permettre la réaction en favorisant la formation de l'énamine. En effet, un ajustement simple de pH suivi d'une étape de lyophilisation lors de leur préparation a permis, contrairement aux travaux de Wennemers, de s'affranchir de l'utilisation d'une base supplémentaire dans le milieu réactionnel.

Ayant déterminé les différentes valeurs de pKa des catalyseurs, ces derniers ont pu être ajustés à trois états d'ionisation suivant les valeurs de pH suivant : pH= 1.69 où le catalyseur est considéré sous sa forme acide **III.7c/A**, pH= 6.6 dans lequel une espèce monoacide du catalyseur est étudiée **III.7c/MA** et finalement pH= 11.5 où le catalyseur est considéré plutôt sous sa forme basique **III.7c/B** (Figure 33).

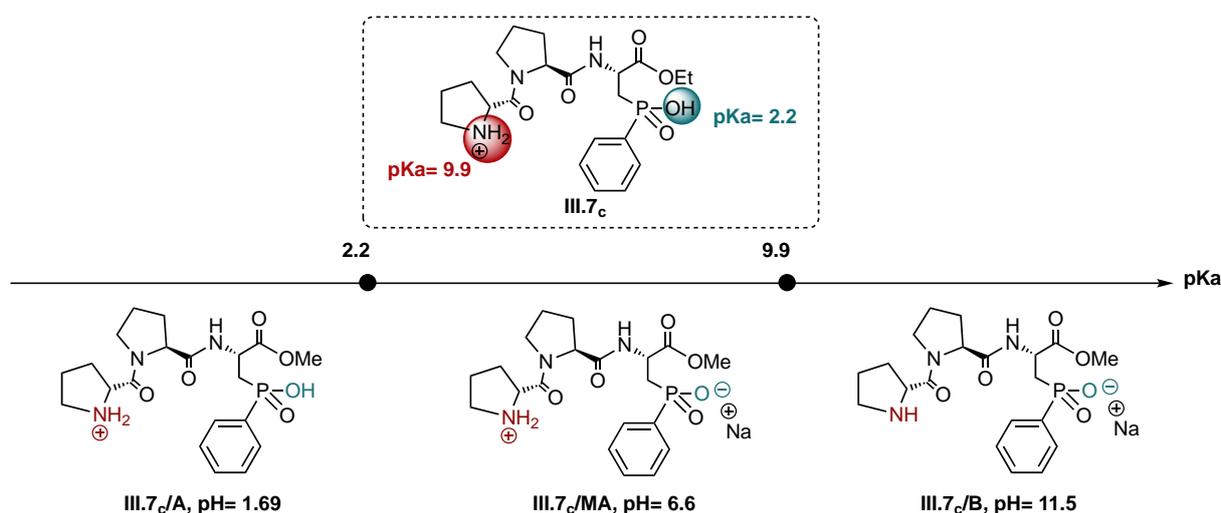
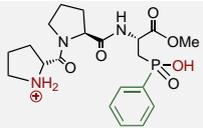
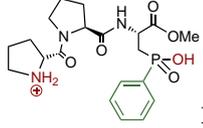
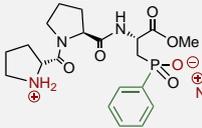
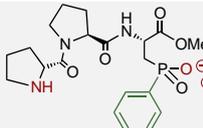
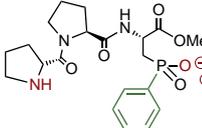


Figure 33 : Prédominance des espèces en fonction de pH pour le catalyseur **III.7c**

Des tests catalytiques ont été donc envisagés avec la réaction d'addition du propanal sur le nitrostyrène (Tableau 8).

Tableau 8 : Évaluation de pH sur la réaction d'addition du propanal sur le nitrostyrène

Entrée	Catalyseur	t(h) ^a	rd syn :anti ^b	re ^b	Rendements
1	 III.7c/A	-	-	-	-
2	 III.7c/A+Et₃N (1 équiv.)	24h	65:35	85:15	51%
3	 III.7c/MA	25h	86:14	88:12	94%
4	 III.7c/B	23h	91:09	92:08	94%
5	 III.7c/B + Et₃N (1 équiv.)	96h	72:28	93:07	53%

^a temps nécessaire pour atteindre une conversion totale, estimée par GC, ^b déterminé par analyse HPLC en phase chirale

Quand le catalyseur est introduit sous sa forme acide **III.7c/A** où la fonction amine et l'acide phosphinique sont protonés, aucune conversion n'a été observée (Tableau 8, entrée 1), l'ajout d'un équivalent de triéthylamine au milieu réactionnel permet de déclencher la réaction avec une conversion totale au bout de 24h. Cependant, l'énantiosélectivité a nettement diminuée passant de 92:08 à 85:15, la diastéréosélectivité d'autre part a drastiquement chuté de 91:09 à 65:35 (entrée 2). Les conditions acides sont, par conséquent, défavorables pour la réaction, la présence d'une base additionnelle a été nécessaire pour permettre la formation de l'énamine.

Un deuxième test a été également réalisé, dans ce cas le catalyseur préajusté à pH= 6.6 **III.7c/MA** a été introduit, le temps de réaction a légèrement augmenté, cependant, la sélectivité a diminué par rapport à celle enregistrée pour un pH basique (tableau 8, entrée 3 versus 4).

L'utilisation du catalyseur sous sa forme basique **III.7c/B** où les deux fonctions amine et acide phosphinique sont cette fois-ci complètement déprotonées, une augmentation de la réactivité

ainsi que l'énantio- et la diastéréosélectivité a été détectée. Il est à noter qu'une diminution du pH du milieu réactionnel de 11.5 à 6-7 a été constaté au cours de la réaction. Le catalyseur pourrait se reprotoner *in situ*. En effet, de par les données de la littérature, présentées dans le chapitre 1, l'acide phosphinique devrait jouer un rôle d'acide de Brønsted. Selon les résultats obtenus, il est probable qu'une activation par liaison hydrogène entre le groupe nitro et l'acide phosphinique ait lieu. Pour soutenir cette hypothèse, le pH a été davantage contrôlé au cours de la réaction en introduisant un équivalent de triéthylamine dans le but de maintenir le pH basique et donc de forcer la déprotonation du catalyseur tout au long de la réaction. Dans ces conditions, la réaction a été beaucoup plus lente (96h versus 23h, entrée 5 vs 4) et l'énantiosélectivité a chuté de manière significative (72:28 versus 92:08). La présence d'un proton acide semble donc être cruciale pour l'activation du nitroalcène. Une liaison hydrogène entre le groupement nitro et l'acide phosphinique influence la réactivité du catalyseur et permet une amélioration significative de la cinétique de la réaction.

Enfin, il semblerait également que l'état d'ionisation ait une influence sur la vitesse initiale de la réaction, notamment sur la formation de l'énamine. En effet, on observe une vitesse initiale plus importante lorsque le catalyseur est sous sa forme déprotonée soit un à pH de pré-ajustement de 11.5. L'énamine serait facilement accessible lorsque l'amine secondaire serait déjà déprotonée, dans le cas contraire le processus devient plus lent. Ces observations ont été vérifiées avec plus de détails par notre équipe pour la première génération.

Au vu de ces résultats, le catalyseur **III.7c/B** dont le pH est préalablement ajusté à pH= 11.5 lors de sa préparation sera donc retenu pour réaliser la réaction d'addition de Michael.

C. 5. Influence de l'effet électronique et/ou effet stérique du groupe R

Avec les conditions de réaction optimisées en main, nous avons ensuite exploré, l'influence des autres catalyseurs sur l'addition du propanal sur le nitrostyrène. Ceci a pour but d'évaluer les éventuels effets électroniques et/ou stérique autour de l'atome de phosphore sur la sélectivité et la vitesse de la réaction. Ainsi, 0.5 mol % du catalyseur **III.7** est introduit dans un mélange de MeOH :CHCl₃ (1 :1) avant d'ajouter le propanal et le nitrostyrène (Schéma 99). Le taux de conversion est estimé par chromatographie gazeuse.

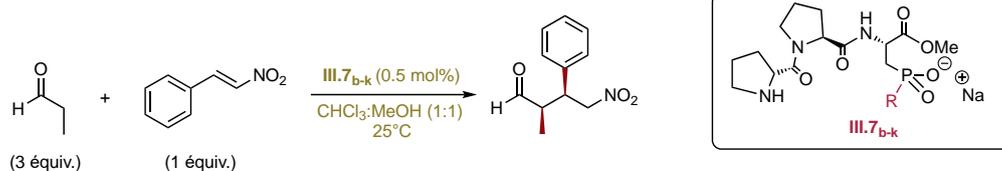


Schéma 99 : Évaluation de la bibliothèque des catalyseurs sur l'addition du propanal sur le nitrostyrène

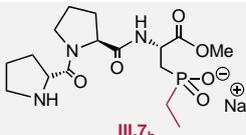
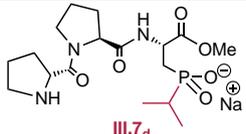
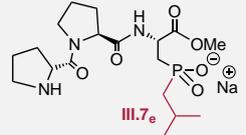
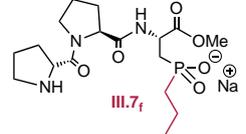
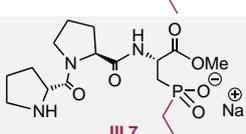
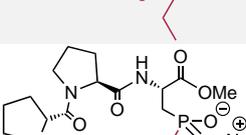
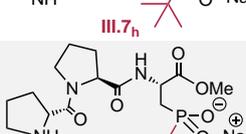
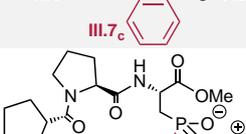
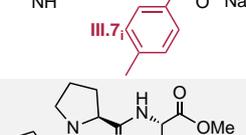
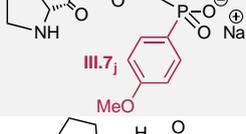
De façon générale, l'isomère syn majoritaire ($2R, 3S$) a été obtenu avec d'excellents rendements et de bonnes sélectivités, peu importe le catalyseur utilisé. Dans un premier temps, la réaction a été réalisée en présence des catalyseurs ayant des chaînes aliphatiques, dans ce cas, les meilleures sélectivités ont été observées d'une manière étonnante pour le cas des groupements R les plus encombrés (Tableau 9, entrées 2, 3 et 6), avec de bon à d'excellent rd jusqu'à 94:06 et de bon à d'excellent re jusqu'à 93:07. Toutefois, le temps de réaction le plus court a été observé avec **III.7g** (R= Bu) en raison de sa flexibilité et de son faible encombrement stérique (entrée 5).

Il semblerait qu'en plus de l'activation par une liaison hydrogène entre l'acide phosphinique et le nitrostyrène, une orientation spécifique générés par les groupes R les plus encombrés favorise une meilleure sélectivité. D'une manière décevante, en présence du catalyseur **III.7f** (R= isopentyl), la sélectivité a chuté (dr 87:13, re 92:18, entrée 4).

Dans un second temps, les catalyseurs avec les noyaux aromatiques (tableau 9, entrées 7-10) ont également été testés et ont généralement donné des sélectivités modérées. L'introduction des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs en position para diminue nettement la diastéréosélectivité. La substitution d'un groupe méthyl par un méthoxy influence la réactivité de la réaction (48h vs 11h, entrée 8 vs 9).

D'après les résultats obtenus, il semble que les effets stériques influencent la réactivité et les sélectivités contrairement aux effets électroniques qui n'ont pas d'effets bénéfiques.

Tableau 9 : Évaluation des catalyseurs sur la réaction modèle de Michael

Entrée	Catalyseur	t (h) ^a	dr syn :anti ^b	er ^b	Rdt
1	 III.7 _b	22h	84:16	89:11	92%
2	 III.7 _d	18h	94:06	91:09	90%
3	 III.7 _e	20h	92:08	92:08	96%
4	 III.7 _f	24h	87:13	82:18	95%
5	 III.7 _g	6h	91:09	92:08	96%
6	 III.7 _h	18h	94:06	93:07	95%
7	 III.7 _c	20h	91:09	92:08	93%
8	 III.7 _i	48h	85:15	91:09	92%
9	 III.7 _j	11h	85:15	89:11	97%
10	 III.7 _k	48h	89:11	92:08	95%

^a temps nécessaire pour atteindre une conversion totale, estimée par GC, ^b déterminé par analyse HPLC en phase chirale

D. Recyclage

Après avoir vérifié l'efficacité de de ces nouveaux catalyseurs pour la réaction d'addition de Michael, nous avons porté notre intérêt sur le recyclage du catalyseur. Ainsi, dans le cadre d'une démarche de chimie verte, le recyclage de nos catalyseurs peut être envisagé, en raison, de leur stabilité à l'air et leur forte solubilité dans l'eau.

Dans ce sens, et pour le cas de l'addition du propanal sur le *trans*- β -nitrostyrène, quand l'alcène est totalement consommé, le solvant a été éliminé et le brut a été lavé 2 fois à l'eau déminéralisée pour isoler le produit. En effet, étant soluble dans la phase aqueuse, le catalyseur reste dans l'eau. Cette phase est par la suite lyophilisée et le catalyseur peut être réengagé dans un nouveau cycle. Cette procédure est même efficace avec des petites quantités de catalyseur (0.5 mol %).

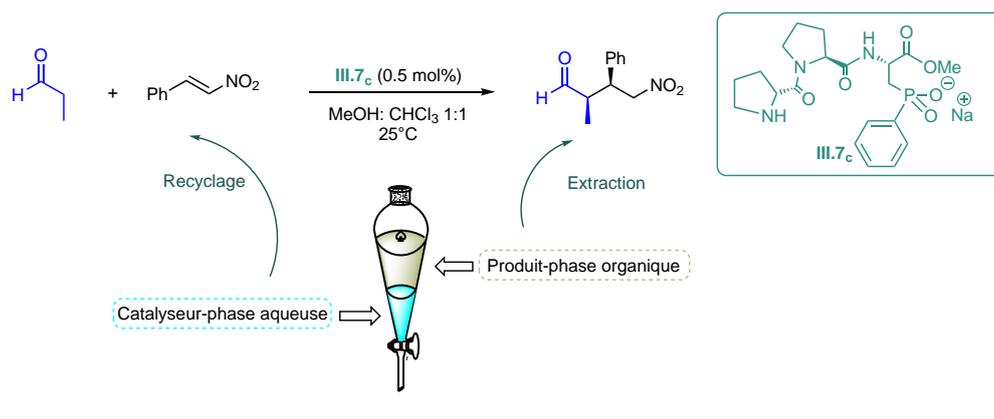


Schéma 100 : Méthode de recyclage du catalyseur en fin de réaction

Cette réaction a été réalisée 5 fois avec le catalyseur **III.7c** (Figure 34). Il est intéressant de noter que la quantité du catalyseur est entièrement récupérée lors de chaque recyclage. Le produit souhaité est obtenu, également, à chaque cycle d'une manière quantitative (entre 90 et 96 % de rendement). Il a été constaté qu'aucune diminution de la sélectivité n'a été observée pendant les 4 premiers cycles. Toutefois, à la fin du dernier cycle, une légère diminution de l'énantio- et la diastéréosélectivité a été enregistrée (*syn:anti* 91:09 à 89:11, *er* 92:08 à 89:11).

Notons qu'au cours du 3^{ème} cycle le temps de réaction a commencé à augmenter passant globalement de 20h à 96h (Figure 34).

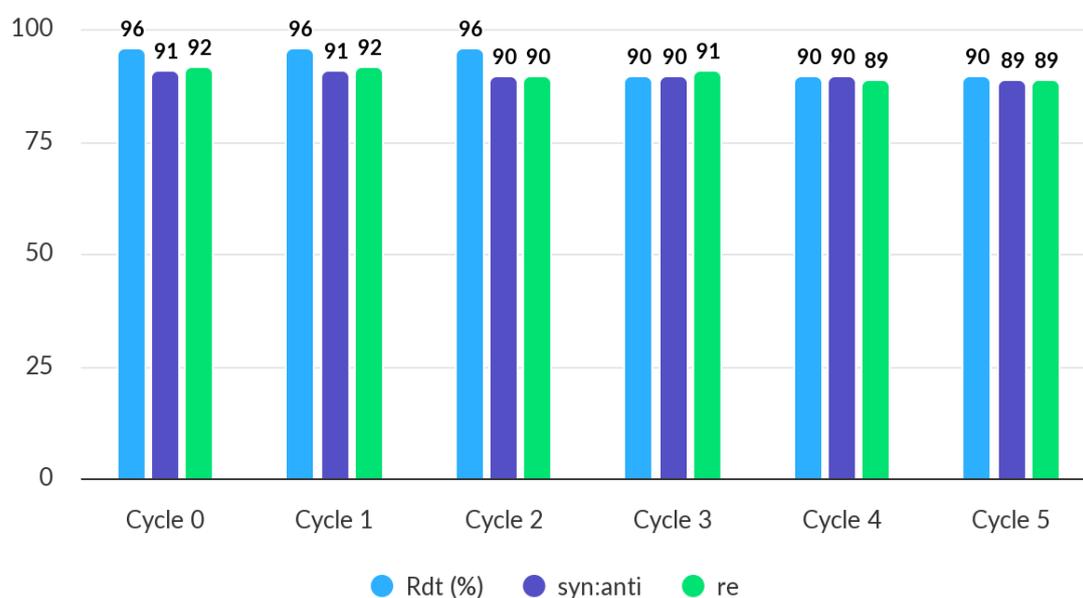


Figure 34 : Évolution de la réactivité et de la sélectivité du catalyseur après 5 recyclages

Comme nous pouvons le constater, ces résultats montrent la robustesse du catalyseur. En effet, ce dernier a pu être utilisé 5 fois même avec de très faible taux catalytique (0.5 mol %) sans perdre la sélectivité. Dans le but d'explorer davantage le taux de recyclage, et de façon à pouvoir récupérer plus aisément le catalyseur, notre choix s'est porté sur l'augmentation de l'échelle de la réaction. Cependant, au moment de l'écriture du manuscrit, ces derniers tests n'ont pas encore été réalisés par manque de temps mais le seront prochainement.

E. Champ d'application

Nous avons donc poursuivi notre étude en étendant le champ d'application de la réaction d'addition de Michael sur d'autres substrats. En se basant sur les résultats mentionnés précédemment, les catalyseurs **III.7_d**, **III.7_e** et **III.7_h** sont davantage testés, dans les conditions optimales, sur la réaction d'addition du butanal (3 équiv.) sur le *trans*- β -nitrostyrène (1 équiv.) présentée dans le schéma ci-dessous.

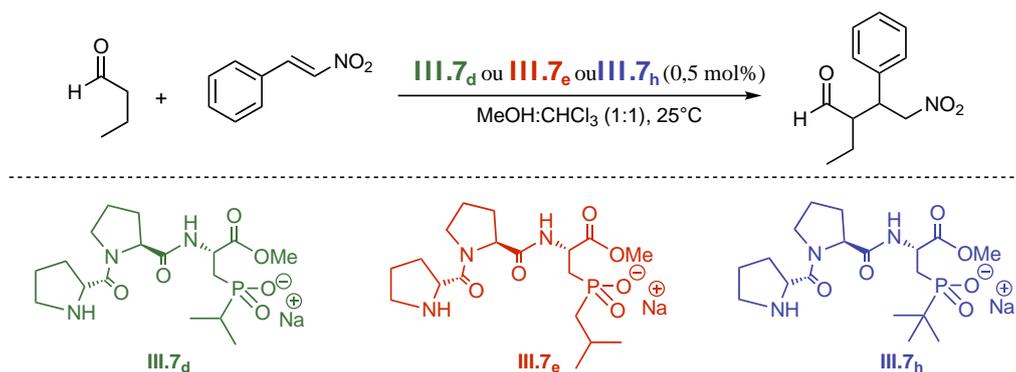


Schéma 101 : Addition de Michael du butanal sur le nitrostyrène en présence des catalyseurs **III.7_d, **III.7_e** et **III.7_h****

L'avancement de la réaction a été suivi par chromatographie gazeuse (Figure 35).

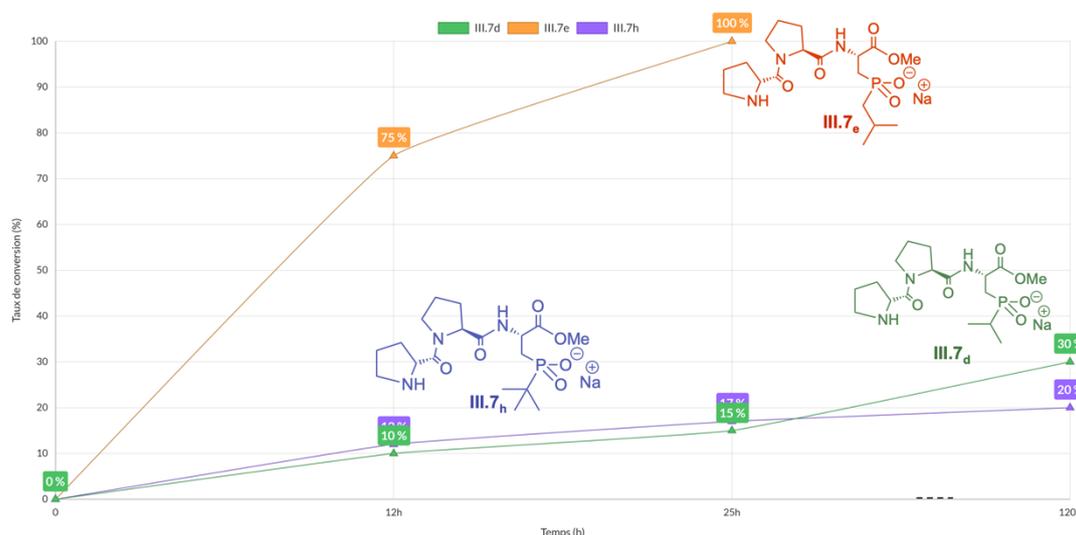
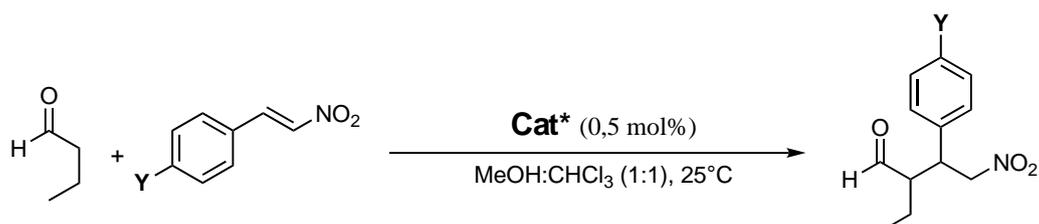


Figure 35 : Taux de conversion en fonction du temps en présence **III.7_d, **III.7_e** et **III.7_h****

D'une manière étonnante, l'utilisation d'un aldéhyde avec une chaîne plus longue, au lieu du propanal, a souligné une différence de réactivité entre les différents catalyseurs utilisés. En effet, pour le cas **III.7_d** (R = isopropyle) et **III.7_h** (R = tert-butyle) un maximum de 30 % et 20 % de conversion respectivement a été observé au bout de 5 jours. Toutefois, en présence du catalyseur **III.7_e** (R = isobutyle) la réaction est déjà terminée au bout de 25 heures. L'encombrement stérique dans l'état de transition lors de la formation de la liaison C-C pourrait expliquer ce résultat.

Nous nous sommes tournés vers d'autres nitroalcènes substitués et les catalyseurs sont de nouveau évalués (Tableau 10).

Tableau 10 : Évaluation des catalyseurs III.7a, III.7h et III.7e sur l'addition du butanal sur divers nitroalcènes

Entrée	Y	Cat*	Temps (h) ^a	Syn :anti dr ^b	r.eb	Rdt
1		<u>III.7d</u>	>300	82:18	75:25	69%
2	F	<u>III.7e</u>	25	87:13	80:20	83%
3		<u>III.7h</u>	-	-	-	-
4		<u>III.7d</u>	>300	80:20	60:40	70%
5	Me	<u>III.7e</u>	25	85:15	70:30	90%
6		<u>III.7h</u>	>300	77:23	58:42	69%

^a temps nécessaire pour atteindre une conversion totale, estimée par GC, ^b déterminé par analyse HPLC en phase chirale

Tout d'abord, il a été constaté une légère amélioration de la réactivité des catalyseurs III.7d et III.7h, mais ils restent toujours moins réactifs que le catalyseur III.7e (temps de conversion >300h vs 25h). Aucune conversion n'a été observée avec le tripeptide III.7h dans le cas du fluoro- β -nitrostyrène (tableau 10, entrée 3). La substitution par un groupement électrodonneur sur l'alcène a amélioré légèrement la réactivité du catalyseur. Toutefois, la sélectivité était moins bonne que celle enregistrée pour le cas du catalyseur III.7e.

Bien que les trois catalyseurs se soient montrés particulièrement efficaces au début de nos études avec l'exemple de l'addition du propanal avec le nitrostyrène. Leur performance a diminué drastiquement en présence du butanal, probablement en raison de l'encombrement stérique lors de la formation de la liaison C-C. Le catalyseur III.7e a quant à lui été plus réactif. Ce dernier a été donc retenu pour plus d'évaluation.

Face à cette différence de réactivité, nous avons décidé de tester d'autres catalyseurs parmi la bibliothèque développée sur la réaction d'addition du butanal sur le *trans*- β -nitrostyrène. Un exemple de catalyseur avec une chaîne aliphatique moins encombrée III.7g (R = Butyle) et un noyau aromatique III.7c (R = Phényle) ont été envisagés (Schéma 102).

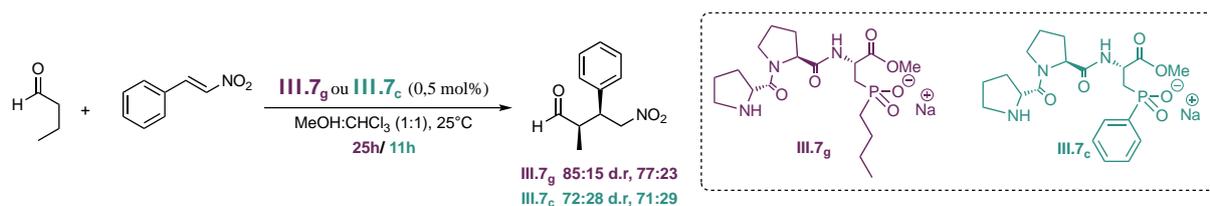


Schéma 102 : Addition de Michael du butanal sur le nitrostyrène en présence **III.7_g** ou **III.7_c**

Il a été constaté qu'avec le catalyseur **III.7_c** la réaction d'addition était beaucoup plus rapide (conversion totale au bout de 11h), la sélectivité, par contre, s'est avérée moins bonne. En ce qui concerne le tripeptide **III.7_g**, la réactivité et la sélectivité enregistrées ressemblent à celles observées pour le cas du catalyseur **III.7_e** (R = isobutyle).

Afin de vérifier l'efficacité et l'adaptabilité du catalyseur **III.7_e**, ce dernier a été appliqué à divers aldéhydes et nitroalcènes (Figure 36). Dans ce sens, 0.5 mol % de tripeptide est introduit dans un mélange MeOH :CHCl₃ (1 :1). Ensuite l'aldéhyde et le nitroalcène sont ajoutés simultanément.

Pour la gamme de substrats étudiés, d'excellents rendements et des sélectivités bonnes à élevées ont généralement été atteints (*syn:anti* jusqu'à 95:05 et *er* jusqu'à 92:08).

L'introduction des groupes électrodonneurs ou attracteurs sur les nitroalcènes aromatiques a ralenti la réaction d'addition avec une légère diminution de l'énantiosélectivité malgré de bons rapports des diastéréoisomères (**IV.1** -> **IV.12**). Cette observation semble être plus visible pour le butanal probablement en raison de la gêne stérique. Pour la même raison, pour le cas du pentanal **IV.15** une augmentation de temps de réaction ainsi qu'une diminution de l'énantiosélectivité ont été constatées.

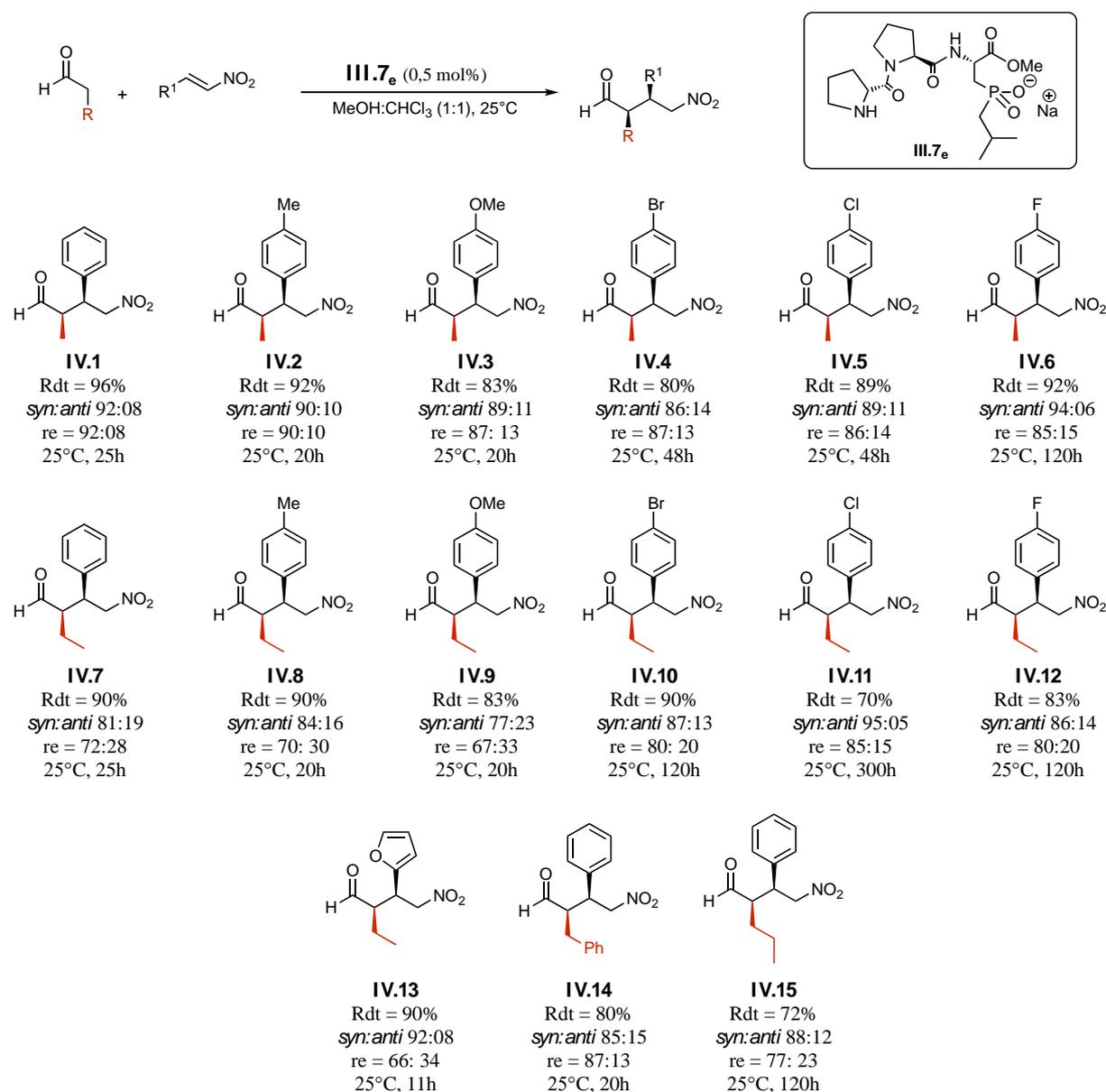


Figure 36 : Réaction d'addition de Michael de divers aldéhydes sur des nitroalcènes en présence du catalyseur **III.7_e**

L'addition conjuguée du butanal sur un nitroalcène hétérocyclique **IV.13** a été réalisée au bout de 11 heures avec de bonne diastéréosélectivité (92:08) mais une énantiosélectivité modérée (66:34).

F. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons évalué la bibliothèque de catalyseurs obtenue grâce à la méthode décrite lors du chapitre 2. La première étude a concerné l'optimisation des différentes conditions opératoires pour améliorer tant la sélectivité et la réactivité des catalyseurs. Les différents tests ont été effectués sur une réaction modèle d'addition du propanal sur le *trans*- β -nitrostyrène en présence du catalyseur **III.7c** (R = phényle). Le produit majoritaire obtenu est de configuration *syn* 2*R*,3*S*.

Il a été constaté qu'un faible taux catalytique de **III.7c** (0.5 mol %), à température ambiante, a été suffisant pour permettre de très bons résultats. Il a été démontré également, qu'un ajustement préalable du pH a un impact sur la vitesse initiale de la réaction. Ainsi un état d'ionisation déprotoné du catalyseur (pH= 11.5) favorise la formation de l'énamine et favorise donc un temps de réaction plus court.

Une fois les conditions optimales trouvées, le changement du groupe R sur le motif phosphoré a permis de distinguer 3 catalyseurs en particulier, **III.7e**, **III.7d** et **III.7h** présentant d'excellents ratio *syn:anti* (jusqu'à 94:06) et des ratio énantiomériques (jusqu'à 93:07).

Les catalyseurs **III.7e**, **III.7d** et **III.7h** ont été privilégiés, même si les autres tripeptides donnent également des résultats satisfaisants, pour la réaction d'addition entre divers aldéhydes et nitroalcènes aromatiques substitués. A l'exception du catalyseur **III.7e** (R = isobutyle), les temps de réactions pour le cas de **III.7d** (R= isopropyle) et **III.7h** (R= tert-butyle) ont augmenté considérablement et dans certains cas aucune conversion totale n'a été observée.

L'encombrement stérique de l'état de transition au cours de la formation de la liaison C-C pourrait être à l'origine de ce phénomène.

De bons résultats ont été obtenus avec le catalyseur **III.7e** (jusqu'à 95:05 *syn:anti* et 92:08 re). Aucun produit secondaire n'a été détecté par RMN et les différents γ -nitroaldéhydes ont été obtenus d'une manière quantitative.

De par leur forte solubilité dans l'eau, les catalyseurs ont pu être récupérés et réutilisés jusqu'à 5 fois sans perdre la sélectivité. Le temps de réaction, par contre, a augmenté, à partir du 3^{ème} cycle ce qui suggère que des impuretés ou des résidus non détectables par RMN provenant, probablement, des séries de lavages.

Conclusion et perspectives

Le développement de nouvelles stratégies durables permettant un accès de plus en plus rapide à des structures chimiques complexes d'une manière sélective reste l'un des défis majeurs en synthèse organique. Alors que l'approche de synthèse repose généralement sur une séquence coûteuse de réactions chimiques individuelles, il est fascinant de constater que les systèmes biologiques produisent des molécules élaborées dans un processus chimique continu, dans lequel les transformations enzymatiques sont combinées et soumises dans presque tous les cas à une catalyse. Ainsi, dans le cadre d'une chimie durable, l'organocatalyse asymétrique est apparue comme une plateforme de synthèse puissante complémentaire aux transformations catalysées par les métaux et les enzymes, permettant d'accélérer le développement de diverses molécules chirales d'intérêts.

Dans ce contexte, le travail rapporté dans ce manuscrit avait pour objectif le développement des organocatalyseurs peptidiques ayant un motif acide phosphinique, combinant à la fois une activation *via* une énamine et un acide de Bronsted pour l'addition sélective des aldéhydes sur les nitroalcènes (Figure 37). Ce type d'association n'a pas pour l'instant pas encore été décrit dans la littérature.

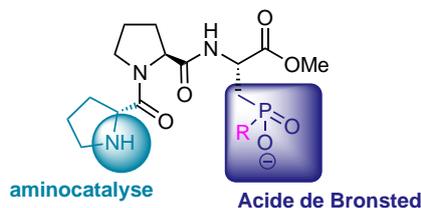


Figure 37 : Structure générale des catalyseurs développés

Dans le second chapitre, les tentatives de synthèse des catalyseurs ont été menées et ont permis de mettre au point une méthode de synthèse simple et généralisable. Cette méthode a pu être appliquée sur divers types de substrats qu'ils soient aliphatiques ou aromatiques permettant une bibliothèque de 10 catalyseurs avec de bon rendements 45-73% (Schéma 103). Le contrôle de déroulement de la réaction s'est appuyé sur une étude approfondie de suivi RMN du phosphore, ce qui a apporté une compréhension du mécanisme réactionnel et des différents intermédiaires phosphorés impliqués dans ce dernier. Ces résultats font l'objet d'un article qui est actuellement en cours d'écriture.

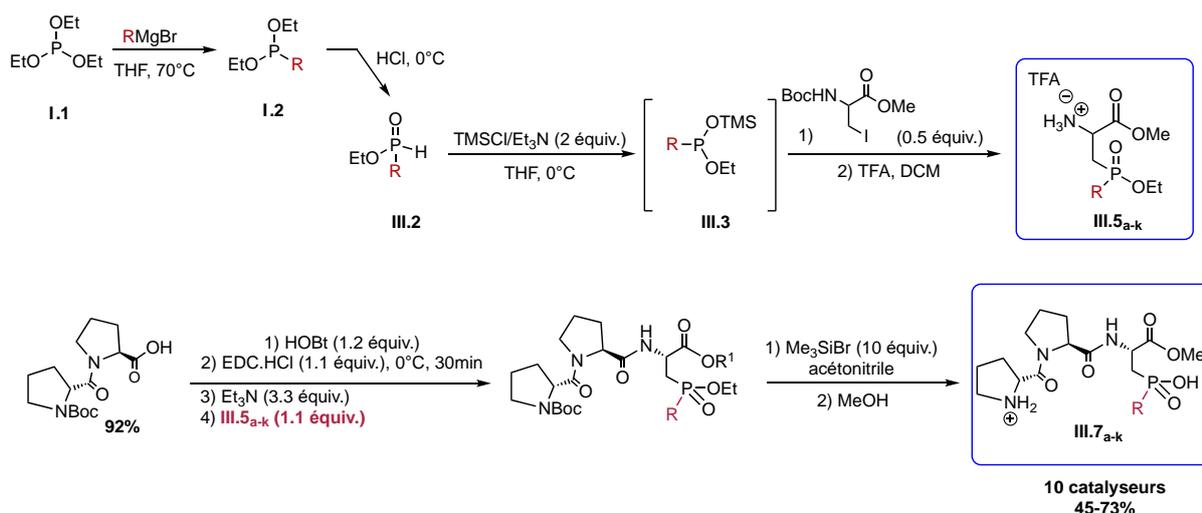


Schéma 103 : La méthode de synthèse proposée pour le développement des catalyseurs

En parallèle de ces travaux, une méthode de synthèse des composés AMBPI a également été exploitée lors de l'étude méthodologique sur l'utilisation des phosphonites silylés et a permis de présenter une méthode unique conduisant à divers composés de type AMBPI aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques avec de bons rendements (29-79%) et cela a fait l'objet d'une publication (Schéma 104).

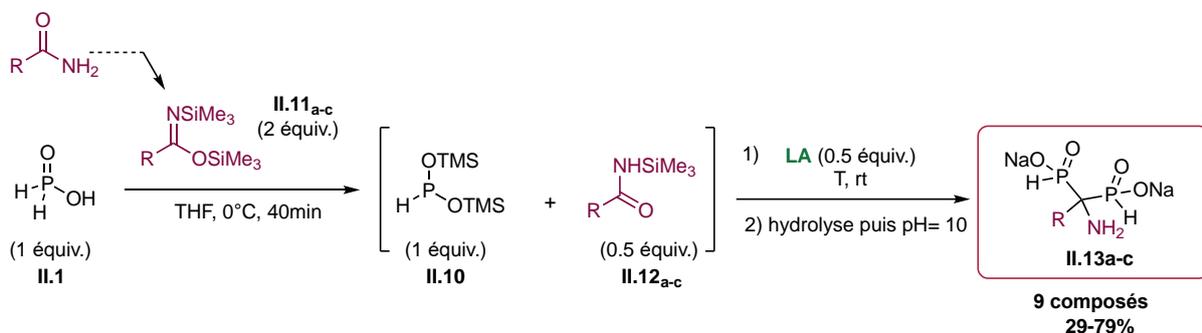


Schéma 104 : Stratégie de synthèse pour les composés de type AMBPI

Les catalyseurs synthétisés ont pu être évalués dans la dernière partie de ce manuscrit. En premier lieu, des études d'optimisation ont été menées sur la réaction d'addition du propanal sur le nitrostyrène. Le catalyseur **III.7_e** (R= isobutyle), en particulier, s'est montré efficace et a pu être testé sur divers aldéhydes et nitroalcènes (Schéma 105). De bonnes sélectivités ont été obtenues (jusqu'à 95 :05 *syn* :*anti* et 98 :02 *re*). Aucun produit secondaire n'a été détecté par RMN.

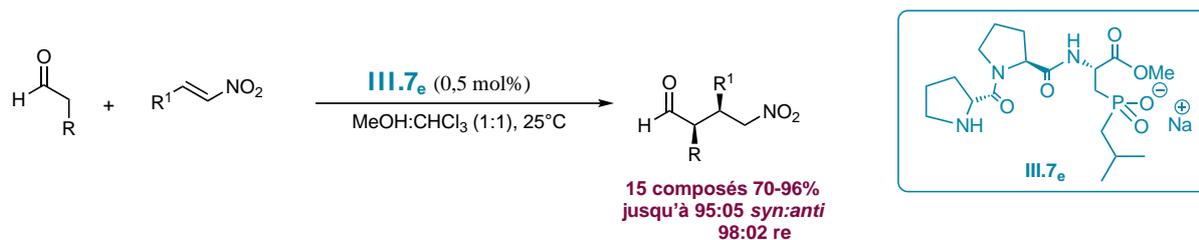


Schéma 105 : Évaluation du catalyseur III.7_e sur la réaction d'addition des aldéhydes sur les nitroalcènes

En se basant sur ces résultats, il serait intéressant d'explorer d'autres groupements R du motif phosphoré sur les catalyseurs dans le but d'améliorer les sélectivités tout en gardant une bonne réactivité. Il serait donc envisageable d'introduire des dérivés de type benzyle, naphthyle ou anthryle (Figure 38). D'autres part, il pourrait être envisagé d'évaluer ces catalyseurs sur d'autres réactions par exemple des réactions d'aldolisation inter et intramoléculaires.

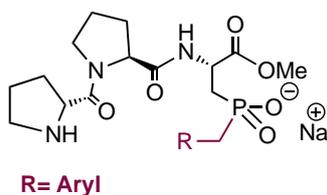


Figure 38 : Structure envisagée

Experimental part

A. General information

A. 1. Instrumentation and analysis

NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Avance-III-400 spectrometer (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 101 MHz, ^{31}P : 162 MHz, ^{19}F : 377 MHz). Chemical shifts (δ) were given in parts per million (ppm), the number of protons (n) for a given resonance was indicated by nH and coupling constants (J) in hertz (Hz). These abbreviations were used for ^1H , ^{31}C , ^{31}P and ^{19}F NMR spectra to indicate multiplicity: s (singlet), d (doublet), dt (doublet of triplets), m (multiplets), dd (doublet of doublet), q (quadruplets), t (triplets). Different ^{13}C NMR spectra were measured with ^1H coupling and decoupling.

The reaction progress was monitored by ^{31}P { ^1H } and ^{31}P NMR experiments without lock and shims.

High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a Bruker maXis mass spectrometer in both negative mode (ESI-) and in positive mode (ESI+) by the "Fédération de Recherche" ICOA/CBM (FR2708) platform (Université d'Orléan), by Dr. Cyril COLAS. MS analyses were performed using Q-TQF Impact HD mass spectrometer equipped with the electrospray (ESI) ion source (Bruker Daltonics) with an accuracy tolerance of 2 ppm.

A. 2. Solvents and reagents

The majority of reagents were purchased from common commercial suppliers (*Sigma-Aldrich*, *Alfa-Aesar*, *Acros Organics*) and used as delivered. Trimethylsilyl chloride (TMSCl) was distilled under argon atmosphere, triphenylphosphine and N-Boc-serine were dried under reduced pressure over P_2O_5 .

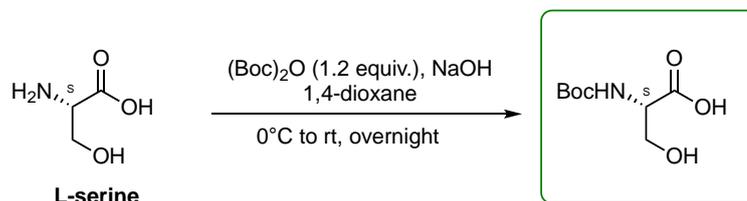
All solvents were extra-dried prior to use.

A. 3. Purification

Automated flash column chromatographies were accomplished on Interchim Puriflash 430 instrument coupled to UV and ELSD detectors. For this, were used Interchim prepacked columns (PF-SHIP-JP, 30 μM , 25 g, 40 g, 80 g). As eluents, a mixture of EP/AcoEt/iPrOH, DCM/iPrOH and EP/AcoEt were used.

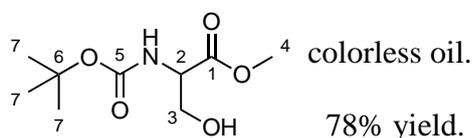
B. General procedure for method B.1

B. 1. Synthesis of Boc-ser-OH



To a round-bottom flask of 250 mL was added *L*-serine (50.00 mmol, 5.25 g, 1 equiv.) in an aqueous solution of sodium hydroxide (1M) (100.00 mL) and 1,4-dioxane (50.00 mL). At 0°C Di-*tert*-butyl dicarbonate (60.00 mmol, 13.10 g, 1.20 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature.

Purification: the organic solvent was eliminated under reduced pressure and the pH of the remaining solution was adjusted to 1 with a concentrated hydrochloric acid solution at 0°C. The aqueous solution was saturated with brine and was extracted twice with ethyl acetate (50.00 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The obtained product was used without further purifications.



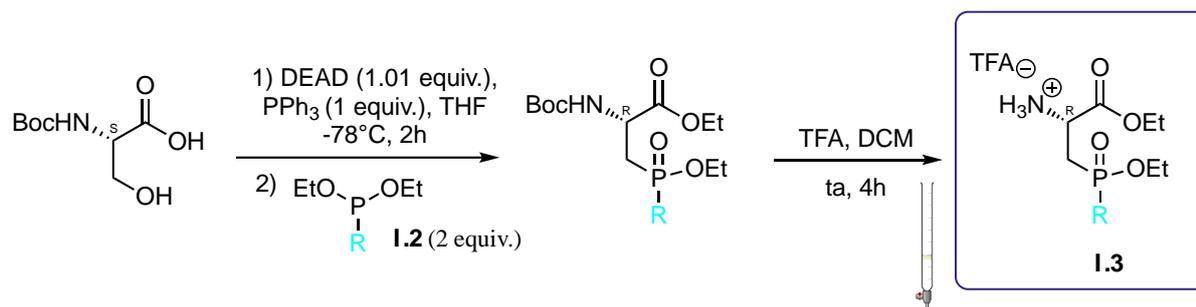
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.24-4.18 (m, 1H, H₂), 3.96-3.82 (m, 2H, H₃), 1.41 (s, 9H, H₇).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹¹⁷

¹¹⁷ Y. Murakami, H. Yanuma, T. Usuki, *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, *23*, 1557-1563.

<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.10.009>

B. 2. General procedure for the synthesis of aspartic acid analogues



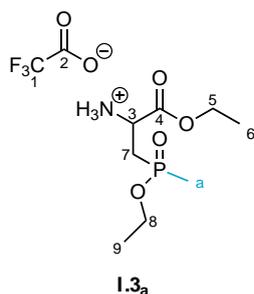
Phosphonites **1.2** were prepared according to the route (c) described in chapter 2. Due to their high sensitivity, they were used without being totally isolated. ^{97,98}

To a dry and argon flashed 100 mL four-necked flask equipped with a mechanical stirring, a thermometer and a septum, were successively introduced triphenylphosphine (10.00 mmol, 2.62 g, 1.00 equiv.) and anhydrous tetrahydrofuran 50.00 mL under argon atmosphere. Diethyl azodicarboxylate (DEAD) (10.50 mmol, 1.83g, 1.05 equiv.) was added dropwise at -78°C., After 10 minutes, Boc-ser-OH (10.00 mmol, 2.05 g, 1.00 equiv.), dissolved in anhydrous tetrahydrofuran 8.00 mL, was added dropwise at the same temperature. The mixture was stirred for 20 minutes at -78°C and then for 2 hours at room temperature. The solvent was eliminated under reduced pressure and the crude was transferred to a 50 mL single neck round bottom flask. To this we add freshly distilled phosphonite **1.2** (2.00 equiv.) and the mixture was stirred at 70°C overnight. Excess of reactant was removed under vacuum.

Purification: The crude was dissolved in minimal amount of ethyl acetate, and diethyl ether was added successively. The obtained suspension was filtrated and the filtrate was concentrated under vacuum. The resulting crude was purified over silica gel (PE/AcOEt/iPrOH: 85/10/05).

The product was then engaged in a deprotection step in the presence of trifluoroacetic acid (6.00 mL, 78.40 mmol, 14.50 equiv.) in dichloromethane (24.00 mL). The mixture was stirred for 4 hours. The solution was concentrated under vacuum.

Purification: The crude was purified over silica gel (CH₂Cl₂/iPrOH: 90/10) to yield a yellow oil **1.3**.

1-(ethoxy(methyl)phosphoryl)-3-oxopentan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (I.3a)

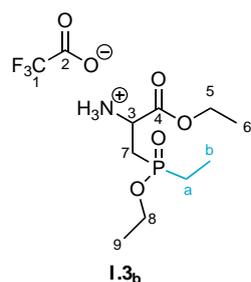
Yellow oil.

60% yield.

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of diastereoisomers δ 56.60 (s, Min, 48%), 56.37 (s, Maj, 53%).

¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.49-4.41 (m, 1H, H₃), 4.35-4.27 (m, 2H, H₅), 4.12 (dq, ²J_{P-H} = 8.00Hz, J = 7.00 Hz, 2H, H₈), 2.72-2.45 (m, 2H, H₇), 1.71 (d, ¹J_{P-H} = 14.36 Hz, 3H, H_a, Min), 1.70 (d, ¹J_{P-H} = 14.30 Hz, 3H, H_a, Maj), 1.33-1.28 (m, 6H, H₆, H₉).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 168.60 (d, J = 8.21 Hz, C₄, Min), 168.58 (d, J = 8.39 Hz, C₄, Maj), 162.89 (q, J = 35.40 Hz, C₂), 116.32 (q, J = 291.70 Hz, C₁), 64.13 (s, C₅, Maj), 64.12 (s, C₅, Min), 62.68 (d, ²J_{P-C} = 6.50 Hz, C₈, Maj), 62.57 (d, ²J_{P-C} = 6.60 Hz, C₈, Min), 48.09, 48.05, 48.00 (3s, C₃), 28.94 (d, ¹J_{P-C} = 93.92 Hz, C₇, Maj), 28.64 (d, ¹J_{P-C} = 93.42 Hz, C₇, Min), 15.65 (d, ³J_{P-C} = 5.87 Hz, C₉, Maj), 15.62 (d, ³J_{P-C} = 5.91 Hz, C₉, Maj), 13.07 (d, ¹J_{P-C} = 93.96 Hz, C_a, Maj), 13.06 (s, C₆), 12.90 (d, ¹J_{P-C} = 93.96 Hz, C_a, Min).

1-(ethoxy(ethyl)phosphoryl)-3-oxopentan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (I.3_b)

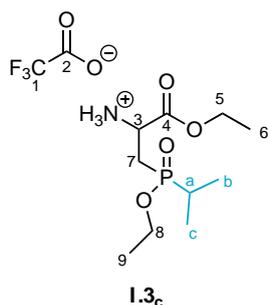
Yellow oil.

50% yield.

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of diastereoisomers δ 59.99 (s, Maj, 53%), 59.91 (s, Min, 47%).

¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.42-4.34 (m, 1H, H₃), 4.32-4.19 (m, 2H, H₅), 4.11-4.01 (m, 2h, H₈), 2.63-2.37 (m, 2h, H₇), 1.99-1.86 (m, 2h, H_a), 1.28-1.23 (m, 6H, H₆, H₉), 1.10 (t, ²J_{P-H} = 7.70 Hz, H_b, Maj), 1.05 (t, ²J_{P-H} = 7.70 Hz, H_b, Min).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 168.63 (d, J = 7.75 Hz, C₄, Maj), 168.57 (d, J = 7.89 Hz, C₄, Min), 162.80 (q, J = 35.40 Hz, C₂), 116.26 (q, J = 291.70 Hz, C₁), 64.04 (s, C₅), 62.58 (d, ²J_{P-C} = 6.70 Hz, C₈, Min), 62.43 (d, ²J_{P-C} = 6.60 Hz, C₈, Maj), 48.01 (d, ²J_{P-C} = 3.70 Hz, C₃, Maj), 47.93 (d, ²J_{P-C} = 4.30 Hz, C₃, Min), 26.52 (d, ¹J_{P-C} = 88.94 Hz, C₇, Min), 26.29 (d, ¹J_{P-C} = 88.95 Hz, C₇, Maj), 20.45 (d, ¹J_{P-C} = 92.99 Hz, C_a, Maj), 20.41 (d, ¹J_{P-C} = 91.99 Hz, C_a, Min), 5.66, 5.60, 15.55 (3s, C₆), 12.99 (s, C₉), 4.79 (s, C_b, Maj), 4.74 (s, C_b, Min).

1-(ethoxy(isopropyl)phosphoryl)-3-oxopentan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (I.3c)

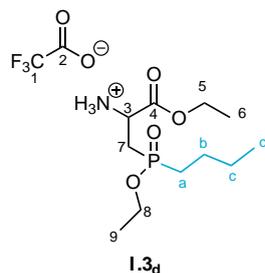
Yellow oil.

35% yield.

^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 62.65 (s, Min, 47%), 62.40 (s, Min, 53%).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.48-4.40 (m, 1H, H₃), 4.36-4.28 (m, 2H, H₅), 4.16-4.08 (m, 2H, H₈), 2.67-2.42 (m, 2H, H₇), 2.27-2.14 (m, 1H, H_a), 1.34-1.28 (m, 6H, H₆, H₉), 1.21-1.13 (m, 6H, H_b, H_c).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 168.81, 168.73, 168.64 (3s, C₄), 162.97 (q, $J = 35.50$ Hz, C₂), 116.31 (q, $J = 291.60$ Hz, C₁), 64.09 (s, C₅), 62.88 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.90$ Hz, C₈, Min), 62.73 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 7.00$ Hz, C₈, Maj), 48.14 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 4.30$ Hz, C₃, Maj), 48.01 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 4.80$ Hz, C₃, Min), 27.22 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 92.90$ Hz, C_a, Maj), 26.69 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 92.36$ Hz, C_a, Min), 24.48 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 85.29$ Hz, C₇, Min), 24.40 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 85.20$ Hz, C₇, Maj), 15.74, 15.69, 15.66, 15.60 (4s, C₆), 14.24, 14.22, 14.19, 14.17, 14.15, 14.11 (6s, C_b, C_c), 13.06 (s, C₉, Min), 13.04 (s, C₉, Maj).

1-(butyl(ethoxy)phosphoryl)-3-oxopentan-2-aminium 2,2,2-trifluoroacetate (I.3d)

Yellow oil.

45% yield.

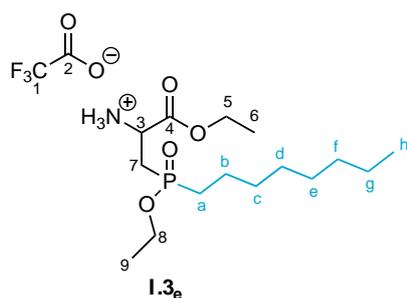
^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 58.91 (s, Maj, 49%), 58.84 (s, Min, 45%).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.47-4.39 (m, 1H, H₃), 4.35-4.26 (m, 2H, H₅), 4.15-4.06 (m, 2H, H₈), 2.68-2.42 (m, 2H, H₇), 2.03-1.92 (m, 2H, H_a), 1.58-1.48 (m, 2H, H_b), 1.44-1.35 (m, 2H, H_c), 1.33-1.28 (m, 6H, H₆, H₉), 0.89 (t, J = 7.30 Hz, H_d).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 168.69 (d, J = 7.63 Hz, C₄, Maj), 168.64 (d, J = 7.79 Hz, C₄, Min), 168.86 (q, J = 35.40 Hz, C₂), 116.32 (q, J = 291.90 Hz, C₁), 64.09 (s, C₅), 62.61 (d, $^2J_{\text{P-C}}$ = 6.70 Hz, C₈, Min), 62.46 (d, $^2J_{\text{P-C}}$ = 6.70 Hz, C₈, Maj), 48.08 (d, $^2J_{\text{P-C}}$ = 4.40 Hz, C₃, Maj), 48.01 (d, $^2J_{\text{P-C}}$ = 4.40 Hz, C₃, Min), 27.17 (d, $^1J_{\text{P-C}}$ = 89.14 Hz, C₇, Min), 26.96 (d, $^1J_{\text{P-C}}$ = 88.72 Hz, C₇, Maj), 26.88 (d, $^1J_{\text{P-C}}$ = 91.3 2Hz, C_a, Maj), 26.81 (d, $^1J_{\text{P-C}}$ = 90.73 Hz, C_a, Min), 23.10, 22.96, 22.94, 22.92 (4s, C_b, C_c), 15.71, 15.65, 15.60 (3s, C₉), 13.07 (s, C₆), 12.67 (s, C_d).

MS (ESI-) m/z 266.15 [M]⁺, 288.13 [M-H+Na]⁺.

HRMS (ESI-) m/z : [M]⁺ Calcd. for [C₁₁H₂₅NO₄P⁺]: 266.1513, found: 266.1513.

1-(ethoxy(octyl)phosphoryl)-3-oxopentan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (I.3e)

Yellow oil.

30% yield.

^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 58.98 (s, Maj, 51%), 58.90 (s, Min, 45%).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.48-4.39 (m, 1H, H_3), 4.35-4.25 (m, 2H, H_5), 4.14-4.03 (m, 2H, H_8), 2.60-2.42 (m, 2H, H_7), 1.97-1.83 (m, 2H, H_a), 1.58-1.48 (m, 2H, H_b), 1.43-1.33 (m, 2H, H_c), 1.33-1.25 (m, 14H, H_d , H_e , H_f , H_g , H_6 , H_9), 0.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, H_h).

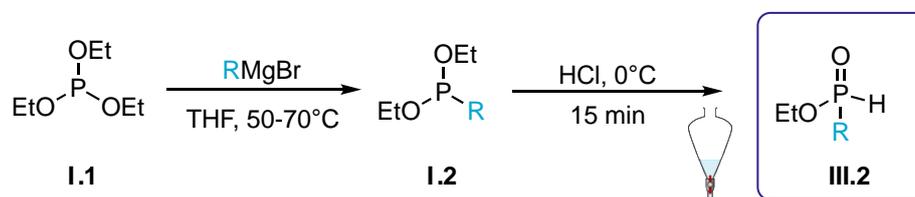
^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 168.32 (d, $J = 6.83$ Hz, C_4 , Maj), 168.30 (d, $J = 7.56$ Hz, C_4 , Min), 162.10 (q, $J = 35.10$ Hz, C_2), 116.49 (q, $J = 292.30$ Hz, C_2), 63.71, 63.64 (2s, C_5), 62.03 (d, $^2J_{P-C} = 6.80$ Hz, C_8 , Maj), 61.76 (d, $^2J_{P-C} = 6.80$ Hz, C_8 , Min), 48.17, 48.07, 48.03 (3s, C_3), 31.65, 30.40, 30.37, 30.24, 30.21, 28.91, 28.86, 28.84 (8s, C_d , C_e , C_f , C_g , C_6), 28.55, 28.22, 27.63, 27.54, 27.29, 27.23, 26.67, 26.37 (8s, C_7 , C_a , C_b), 22.40, 21.28, 21.23, 21.19, 15.87, 15.10, 15.75, 15.71, 15.65 (9s, C_d , C_e , C_f , C_g , C_6), 13.58 (s, C_h), 13.14 (s, C_9).

MS (ESI-) m/z 322.15 $[\text{M}]^+$, 344.19 $[\text{M}-\text{H}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI-) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{P}^+]$: 322.2142, found: 322.2139.

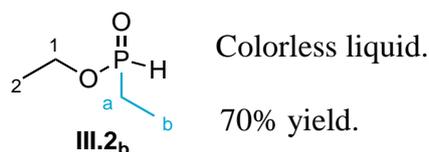
C. General procedure for method B.2

C. 1. General procedure for the synthesis of Alkyl-*H*-phosphinates



To a dry and argon flashed 100mL three necked flask equipped with a thermometer, a reflux condenser with an argon inlet and a septum, was added at first triethylphosphite (4.07mL, 25.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous tetrahydrofuran (50mL). The correspondent Grignard reagent (35.00 mmol, 1.40 equiv.) was added dropwise. The mixture was heated at an adequate temperature until conversion was completed. The reaction was monitored by ^{31}P NMR spectroscopy. A solution of HCl (1M) was added dropwise at 0°C . The formation of *H*-phosphinate was also monitored by ^{31}P NMR. The solvent was then removed under reduced pressure, the crude was dissolved in chloroform (30mL) and was washed a couple of times with a solution of HCl (1M, 5.00mL). After concentration we obtain a clear liquid.

Ethyl ethylphosphinate (III.2_b)



^{31}P { ^1H } NMR (162MHz, CDCl_3) δ 40.85 (s).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 40.84 (dm, $^1J_{\text{P-H}} = 527.43$ Hz).

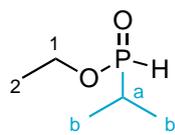
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.01 (d, $^1J_{\text{P-H}} = 526.78$ Hz, P-H), 4.19-3.98 (m, 2H, H₁), 1.74 (dq, $^2J_{\text{P-H}} = 15.20$, $J = 7.40$ Hz, 2H, H_a), 1.32 (t, $J = 6.70$ Hz, 3H, H₂), 1.11 (dt, $^3J_{\text{P-H}} = 21.10$ Hz, 7.40 Hz, 3H, H_b).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 62.35 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.90$ Hz, C₁), 21.87 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 94.60$ Hz, C_a), 16.34 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 6.10$ Hz, C₂), 4.76 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 3.90$ Hz, C_b).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹¹⁸

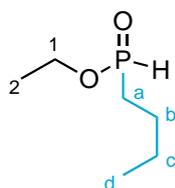
¹¹⁸ I. Petneházy, Z.M. Jászay, A. Szabó, K. Everaert, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 1665-1674.

<https://doi.org/10.1081/SCC-120018928>

Ethyl isopropylphosphinate (III.2_d)

Colorless liquid.

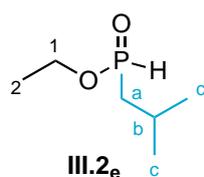
68% yield.

III.2_d**³¹P {¹H} NMR (162MHz, CDCl₃)** δ 45.65 (s).**³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** δ 45.65 (dm, ¹J_{P-H} = 521.42 Hz).**¹H NMR (400MHz, CDCl₃)** δ 6.86 (d, ¹J_{P-H} = 519.57 Hz, P-H), 4.23-4.02 (m, 2H, H₁), 1.94-1.85 (m, 1H, H_a), 1.35 (t, J = 7.10 Hz, 3H, H₂), 1.18 (d, J = 7.20 Hz, 3H, H_b), 1.13 (d, J = 7.20 Hz, 3H, H_b),**¹³C NMR (101MHz, D₂O)** δ 62.48 (d, ²J_{P-C} = 7.30 Hz, C₁), 27.48 (d, ¹J_{P-C} = 95.30 Hz, C_a), 16.40 (d, ³J_{P-C} = 5.80 Hz, C₂), 14.36 (d, ²J_{P-C} = 1.50 Hz, C_b), 14.19 (d, ²J_{P-C} = 1.60 Hz, C_b).These data are in accordance with those reported in the literature.¹¹⁸**Ethyl butylphosphinate (III.2_g)**

Colorless liquid.

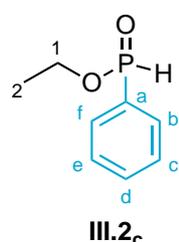
72% yield.

III.2_g**³¹P {¹H} NMR (162MHz, CDCl₃)** δ 39.10 (s).**³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** δ 39.10 (dm, ¹J_{P-H} = 526.89 Hz).**¹H NMR (400MHz, CDCl₃)** δ 6.98 (d, ¹J_{P-H} = 527.72 Hz, P-H), 4.16-3.95 (m, 2H, H₁), 1.74-1.66 (m, 2H, H_a), 1.56-1.45 (m, 2H, H_b), 1.40-1.33 (m, 2H, H_c), 1.29 (t, J = 7.10 Hz, 3H, H₂), 0.85 (t, J = 7.30 Hz, 3H, H_d).**¹³C NMR (101MHz, D₂O)** δ 62.28 (d, ²J_{P-C} = 7.00 Hz, C₁), 28.41 (d, ¹J_{P-C} = 93.80 Hz, C_a), 23.53 (d, ³J_{P-C} = 16.20 Hz, C_c), 22.72 (d, ²J_{P-C} = 2.90 Hz, C_b), 16.25 (d, ²J_{P-C} = 6.20 Hz, C₂), 13.55 (s, C_d).These data are in accordance with those reported in the literature.¹¹⁸

Ethyl isobutylphosphinate (III.2_e)

Colorless liquid.

65% yield.

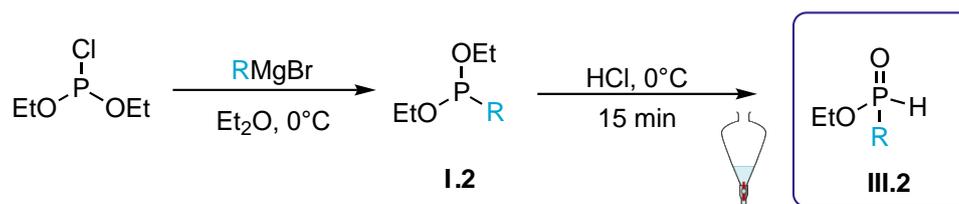
 ^{31}P { ^1H } NMR (162MHz, CDCl_3) δ 37.08 (s). **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3)** δ 37.10 (dm, $^1J_{\text{P-H}} = 527.17$ Hz). **^1H NMR (400MHz, CDCl_3)** δ 7.07 (d, $^1J_{\text{P-H}} = 526.04$ Hz, P-H), 4.14-3.93 (m, 2H, H₁), 2.12-1.98 (m, 1H, H_b), 1.27 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H, H₂), 0.98 (s, H_c), 0.97 (s, H_c). **^{13}C NMR (101MHz, D_2O)** δ 62.24 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.90$ Hz, C₁), 37.68 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 93.00$ Hz, C_a), 24.06, 23.96, 23.86 (3s, C_c), 22.86 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 2.60$ Hz, C_b), 16.24 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.20$ Hz, C₂).**Ethyl phenylphosphinate (III.2_c)**

Colorless liquid.

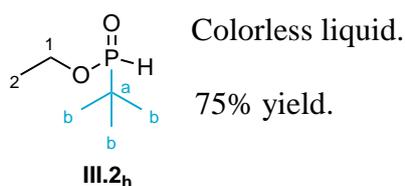
70% yield.

 ^{31}P { ^1H } NMR (162MHz, CDCl_3) δ 24.76 (s). **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3)** δ 24.74 (dm, $^1J_{\text{P-H}} = 563.57$ Hz). **^1H NMR (400MHz, CDCl_3)** δ 7.57 (d, $^1J_{\text{P-H}} = 564.07$ Hz, P-H), 7.79-7.74 (m, 2H, H_b, H_f), 7.59-7.47 (m, 3H, H_c, H_e, H_d), 4.19-4.08 (m, 2H, H₁), 1.35 (t, $J = 7.00$ Hz, 3H, H₂).These data are in accordance with those reported in the literature.¹¹⁹

¹¹⁹ J.-N. VOLLE, D. FILIPPINI, C. MIDRIER, M. SOBECKI, M. DRAG, D. VIRIEUX, J.-L. PIRAT, *Revisit. Synth. Aryl-H-Phosphinates*, **2011**, 15, 2490-2494. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1260109>

Particular case: Synthesis of Ethyl *tert*-butylphosphinate (III.2_h)

To a dry and argon flashed 250mL three necked flask equipped with a thermometer, a reflux condenser with an argon inlet and a septum, was added at first diethyl chlorophosphite (9.17 mL, 64.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous diethyl ether (100 mL). The correspondent Grignard reagent (69.00 mmol, 1.00 equiv.) was added dropwise at 0°C. The mixture was stirred for one hour at 0°C. The reaction was monitored by ³¹P NMR spectroscopy. A solution of HCl (1M) was added dropwise at 0°C. The formation of *H*-phosphinate was also monitored by ³¹P NMR. The solvent was then removed under reduced pressure, the crude was dissolved in chloroform (30mL) and was washed a couple of times with a solution of HCl (1M, 5.00mL). After concentration we obtain a clear liquid.



³¹P {¹H} NMR (162MHz, CDCl₃) δ 49.00 (s).

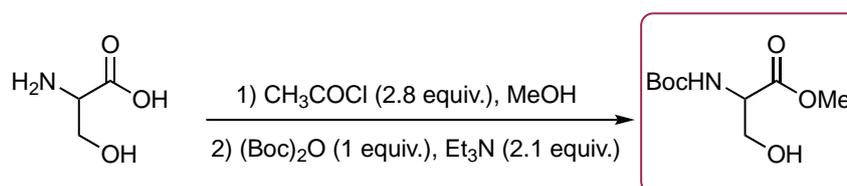
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 49.00 (dm, ¹J_{P-H} = 515.18 Hz).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.65 (d, ¹J_{P-H} = 514.35 Hz, P-H), 4.18-3.98 (m, 2H, H₁), 1.29 (t, *J* = 7.10 Hz, 3H, H₂), 1.08, 1.04 (2s, 9H, H_b).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 62.50 (d, ²J_{P-C} = 7.70 Hz, C₁), 30.96 (d, ¹J_{P-C} = 96.00 Hz, C_a), 22.69 (d, ²J_{P-C} = 1.30 Hz, C_b), 16.28 (d, ²J_{P-C} = 5.60 Hz, C₂).

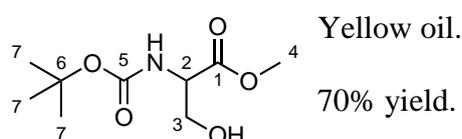
C. 2. Synthesis of Alanine derivatives

Synthesis of methyl-((*tert*-butoxycarbonyl)serinate)



To a three-neck round flask of 100 mL topped with a condenser protected by calcium chloride-filled drying tube and a dropping funnel, was introduced methanol (32.00 mL) and cooled to 0°C. Acetyl chloride (10.61 mL, 140.00 mmol, 2.80 equiv.) was added dropwise. Then, serine (5.00 g, 50.00 mmol, 1.00 equiv.) was added and the solution is slowly heated to reflux during 2 hours. After compilation the solvent was evaporated under pressure. The product was introduced without purification to another three-neck round-bottom flask equipped with a condenser protected by calcium chloride-filled drying tube and a dropping funnel in tétrahydrofurane (500 mL) with triethylamine (43.30 mL, 370.00 mmol, 2.10 equiv.). The mixture was then cooled to 0°C and a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (39.90 g, 183.00 mmol, 1.00 equiv.) in tétrahydrofurane (39.00 mL) was added dropwise. The mixture was heated to reflux for 3h.

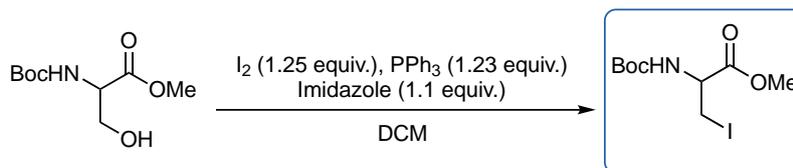
Purification: The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in a mixture of diethyl ether (200.00 mL) and a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200.00 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (50mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum.



¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.22 (t, *J*= 3.80 Hz, 1H, H₂), 4.00 (dd, *J*= 56.24 Hz, 4.10 Hz, 1H, H_{3a}), 3.99 (dd, *J*= 30.70 Hz, 3.80 Hz, 1H, H_{3b}), 3.79 (s, 3H, H₄), 3.27 (s, 9H, H₇).

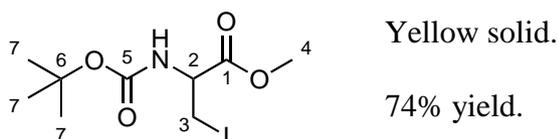
These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁰

¹²⁰ A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synth.*, **2000**, 77, 64-76. <http://dx.doi.org/10.1002/0471264180.os077.07>

Synthesis of methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-iodopropanoate

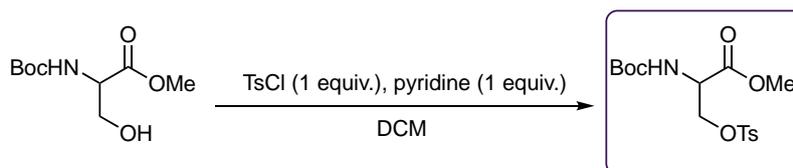
To a round flask of 1L equipped with a dropping funnel, was charged with a solution of triphenylphosphine (100.00 mmol, 27.21g, 1.25 equiv.) and imidazole (92mmol, 6.20g, 1.10 equiv.) in dichloromethane (350 mL). The mixture was then cooled to 0°C before adding I₂ (100.00 mmol, 26.33 g, 1.25 equiv.) in three portions. A solution of Boc-serine-OMe (83.00 mmol, 18.31 g, 1.00 equiv.) in DCM (20 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 3 hours at room temperature.

Purification: The crude was purified over silica gel (petroleum spirit/ethyl acetate: 70/30).



¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 5.36-5.34 (m, 1H, NH), 4.53-4.50 (m, 1H, H₂), 3.79 (s, 3H, H₄), 3.60-3.53 (m, 2H, H₃), 1.45 (s, 9H, H₇).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²¹

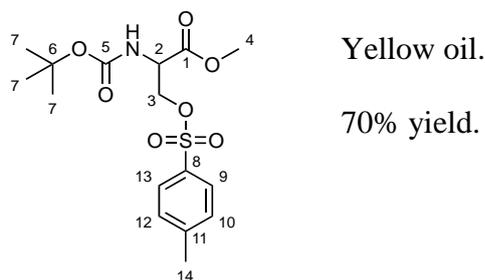
Synthesis of methyl *N*-((*tert*-butoxycarbonyl)-*O*-tosylserinate

To a single-necked flask of 250 mL was added Boc-ser-OMe (60.00 mmol, 14.00g, 1 equiv.) and dichloromethane (117.00 mL). The solution was cooled at 0°C while pyridine (60.00 mmol, 7.00 mL, 1 equiv.) and *p*-toluenesulfonyl chloride (TsCl) (60.00 mmol, 12.00 g, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature.

Purification: the solvent was removed under reduced pressure and the crude was dissolved in diethyl ether (70.00 mL) and the organic layer was washed twice with a hydrochloric acid

¹²¹ R. Jackson, M. Pérez González, *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 77-88. <http://dx.doi.org/10.1002/0471264229.os081.08>

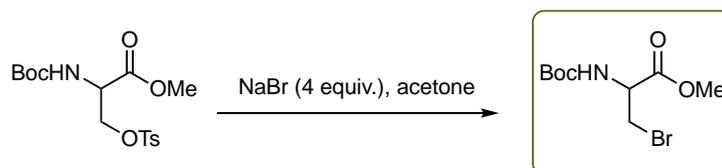
solution (1M) (25.00 mL). The obtained layer was then dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude was purified over silica gel (Petroleum spirit/ethyl acetate: 80/20).



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 7.75 (d, $J= 8.20$ Hz, 2H, H_9 , H_{13}), δ 7.35 (d, $J= 8.20$ Hz, 2H, H_{10} , H_{12}), 4.51-4.49 (m, 1H, H_2), 4.35 (dd, $J= 33.00$ Hz, $J= 3.10$ Hz, 1H, H_{3a}), 4.33 (dd, $J= 33.40$ Hz, $J= 2.80$ Hz, 1H, H_{3b}), 3.82 (s, 3H, H_4), 2.44 (s, 3H, H_{14}), 1.48 (s, 9H, H_7).

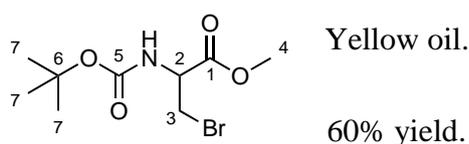
These data are in accordance with those reported in the literature.¹²¹

Synthesis of methyl 3-bromo-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoate



In a single-necked flask of 500 mL equipped with a septum and containing a stirring bar was placed a solution of **X** (13.40 mmol, 5.00 g, 1.00 equiv.) in acetone (250.00 mL), then NaBr (53.55 mmol, 5.51g, 4.00 equiv.). The reaction mixture was refluxed under argon flow overnight.

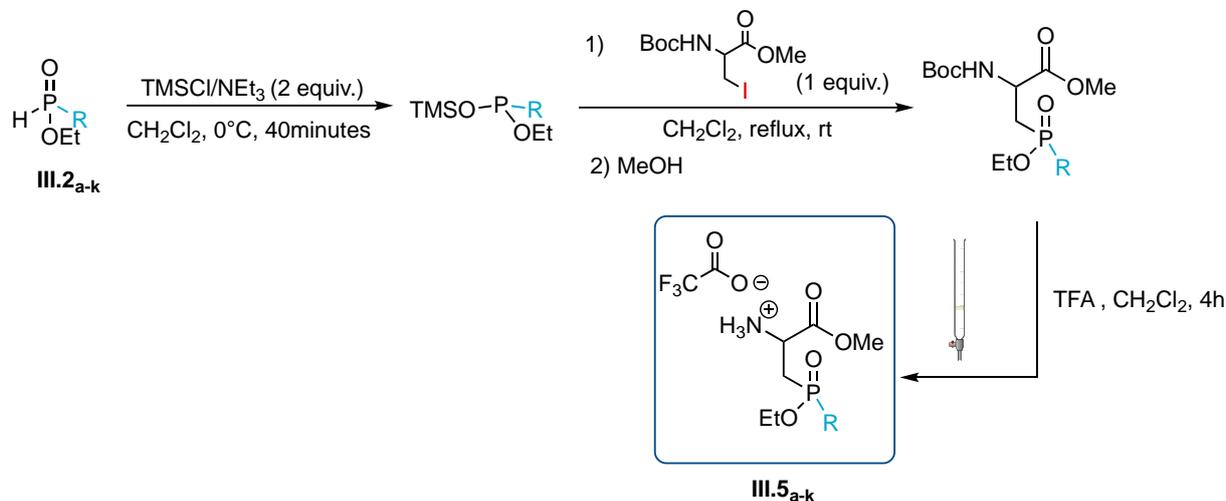
Purification: The reaction mixture was cooled to room temperature, filtrated and concentrated under vacuum. The crude was dissolved in ethyl acetate (75.00 mL) and was washed three times with a solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15.00 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and reduced.



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 5.44-5.42 (m, 1H, NH), 4.76-4.70 (m, 1H, H_2), 3.99-3.81 (m, 2H, H_3), 3.80 (s, 3H, H_4), 1.45 (s, 9H, H_3).

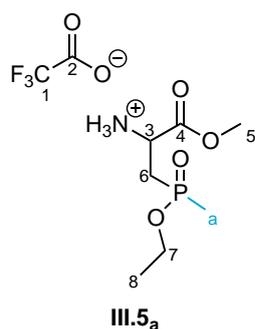
These data are in accordance with those reported in the literature.¹²²

C. 3. General procedure for the synthesis of aspartic acid analogues



To a dry and argon flushed 50mL three necked flask equipped with a thermometer, a reflux condenser with an argon inlet and a septum, were successively introduced the adequate *H*-phosphinate (5.00 mmol, 1.00 equiv.) dissolved in anhydrous dichloromethane (5.00mL) and triethylamine (1.39mL, 10.00 mmol, 2.00 equiv.) under argon atmosphere. Trimethylsilyl chloride (1.27mL, 10.00 mmol, 2.00 equiv.) was added at 0°C and the mixture was stirred for 40 minutes. The reaction conversion was monitored by ³¹P NMR. A solution of serine (1.65g, 5.00 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous dichloromethane (5.00mL) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred under reflux condition. The reaction was monitored by ³¹P NMR. After total conversion MeOH is added dropwise at 0°C and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained crude was washed with EP/AcoEt/iPrOH (70/10/20) and the product, a yellow oil, was redissolved in dichloromethane and trifluoroacetic acid was added dropwise. The mixture was stirred for 4H before solvent and volatiles compounds were evaporated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel (DCM/iPrOH: 80/20) to obtain a yellow oil.

¹²² P.P. Phadnis, G. Mugesh, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2476-2481. <https://doi.org/10.1039/B505299H>

1-(ethoxy(methyl)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (III.5a)

Yellow oil.

45% yield.

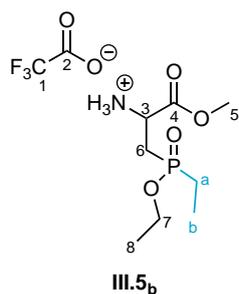
³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of diastereoisomers δ 56.68 (s, Maj, 52%), 56.52 (s, Min, 49%).

¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.54-4.38 (m, 1H, H₃), 4.14-4.05 (m, 2H, H₇), 3.84 (s, 3H, H₅, Maj), 3.83 (s, 3H, H₅, Min), 2.69-2.43 (m, 2H, H₆), 1.69 (d, ¹J_{P-Ha} = 14.53Hz, 3H, H_a, Maj), 1.68 (d, ¹J_{P-Ha} = 14.53Hz, 3H, H_a, Min), 1.31-1.27 (m, 3H, H₈).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 169.33 (d, J = 9.00Hz, C₄, Min), 162.98 (q, J = 35.09Hz, C₂), 116.26 (q, J = 291.6Hz, C₁), 62.63 (d, ²J_{P-C} = 6.60Hz, C₇, Min), 62.52 (d, ²J_{P-C} = 6.70Hz, C₇, Maj), 53.85 (s, C₅), 47.95, 47.92, 47.87 (3s, C₃), 29.05 (d, ¹J_{P-C} = 93.63Hz, C₆, Min), 27.77 (d, ¹J_{P-C} = 93.63Hz, C₆, Maj), 15.69 (d, ¹J_{P-C} = 5.97Hz, C_a, Min), 15.57 (d, ¹J_{P-C} = 6.04Hz, C_a, Maj), 12.96 (d, ³J_{P-C} = 93.87Hz, C₈, Maj), 12.80 (d, ³J_{P-C} = 93.81Hz, C₈, Min).

MS (ESI-) m/z 210.10 [M+H]⁺,

HRMS (ESI-) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for [C₇H₁₇NO₄P⁺]: 210.1000, found: 210.0890.

1-(ethoxy(ethyl)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (III.5_b)

Yellow oil.

54% yield.

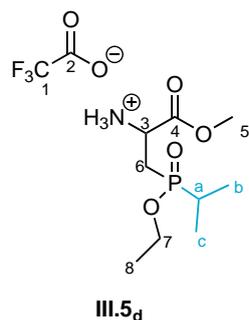
³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of diastereoisomers δ 60.13 (s, 50%), 60.10 (s, 50%).

¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.50-4.42 (m, 1H, H₃), 4.14-4.05 (m, 2H, H₇), 3.84 (s, 3H, H₅) 3.84 (s, 3H, H₅), 2.68-2.41 (m, 2H, H₆), 2.02-1.91 (m, 2H, H_b), 1.31-1.27 (m, 3H, H₈), 1.13 (t, $J=7.70$ Hz, 3H, H_b), 1.08 (t, $J=7.70$ Hz, 3H, H_b).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 169.12 (d, $J=8.00$ Hz, C₄), 169.09 (d, $J=8.00$ Hz, C₄), 162.93 (q, $J=35.40$ Hz, C₂), 116.28 (q, $J=291.60$ Hz, C₁), 62.67 (d, $^2J=6.60$ Hz, C₇), 62.52 (d, $^2J_{P-C}=6.7$ Hz, C₇), 53.90 (s, C₅), 47.91, 47.88, 47.85, 47.81 (4s, C₃), 26.53 (d, $J=89.16$ Hz, C₆), 26.33 (d, $J=88.93$ Hz, C₆), 20.40 (d, $^1J_{P-C}=93.07$ Hz, C_a), 20.39 (d, $^1J_{P-C}=92.45$ Hz, C_a), 15.68, 15.63, 15.58 (3s, C₈), 4.80 (s, C_b), 4.75 (s, C_b).

MS (ESI-) m/z 224.11 [M+H]⁺, 270.00 [M+Na]⁺

HRMS (ESI-) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for [C₈H₁₉NO₄P⁺]: 224.1046, found: 224.1047.

1-(ethoxy(isopropyl)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (III.5_d)

Yellow oil.

62% yield.

III.5_d

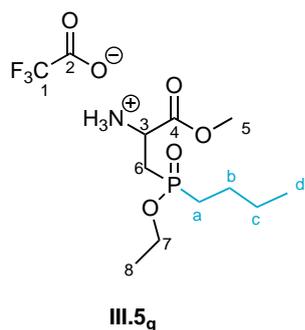
³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of diastereoisomers δ 62.56 (s, 28%, Min), 62.35 (s, 72%, Maj).

¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.51-4.42 (m, 1H, H₃), 4.17-4.07 (m, 2H, H₇), 3.84 (s, 3H, H₅), 3.86 (s, 3H, H₅), 2.66-2.41 (m, 2H, H₆), 2.26-2.13 (m, 1H, H_a), 1.33-1.28 (m, 3H, H₈), 1.20-1.13 (m, 6H, H_b, H_c).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 169.17 (d, $J = 7.59\text{Hz}$, C₂, Maj), 169.13 (d, $J = 8.13\text{Hz}$, C₂, Min), 162.91 (q, $J = 35.50\text{Hz}$, C₄), 116.31 (q, $J = 291.70\text{Hz}$, C₁), 62.90 (d, $^2J_{P-C} = 6.90\text{Hz}$, C₇, Min), 62.75 (d, $^2J_{P-C} = 7.00\text{Hz}$, C₇, Maj), 53.94 (s, C₅, Min), 53.90 (s, C₅, Maj), 48.01 (d, $^2J_{P-C} = 4.30\text{Hz}$, C₃, Maj), 47.88 (d, $^2J_{P-C} = 4.80\text{Hz}$, C₃, Min), 27.21 (d, $^1J_{P-C} = 93.10\text{Hz}$, C_a, Maj), 24.46 (d, $^1J_{P-C} = 85.13\text{Hz}$, C₆, Min), 24.35 (d, $^1J_{P-C} = 85.30\text{Hz}$, C₆, Maj), 15.74, 15.67, 15.61 (3s, C₈), 14.24, 14.21, 14.19, 14.16, 14.14, 14.11 (6s, C_b, C_c).

MS (ESI-) m/z 238.12 [M]⁺, 260.10 [M-H+Na]⁺

HRMS (ESI-) m/z: [M]⁺ Calcd. for [C₉H₂₁NO₄P⁺]: 238.1203, found: 224.1206.

1-(butyl(ethoxy)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium 2,2,2-trifluoroacetate (III.5g)

Yellow oil.

62% yield.

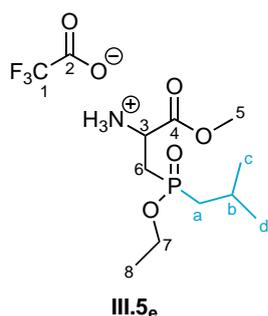
^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 59.80 (s, 43%, Min), 59.78 (s, 57%, Maj).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.50-4.42 (m, 1H, H_3), 4.14-4.05 (m, 2H, H_7), 3.85 (s, 3H, H_5 , Min), 3.84 (s, 3H, H_5 , Maj), 2.68-2.41 (m, 2H, H_6), 2.02-1.92 (m, 2H, H_a), 1.57-1.46 (m, 2H, H_b), 1.43-1.36 (m, 2H, H_c), 1.32-1.27 (m, 3H, H_d), 0.87 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H, H_d).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 169.13 (d, $J = 7.84\text{Hz}$, C_2 , Min), 169.11 (d, $J = 8.10\text{Hz}$, C_2 , Maj), 162.94 (q, $J = 35.41\text{Hz}$, C_4), 116.32 (q, $J = 290.94\text{Hz}$, C_1), 62.64 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.60\text{Hz}$, C_7 , Maj), 62.49 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.70\text{Hz}$, C_7 , Min), 53.92 (s, C_5 , Maj), 53.91 (s, C_5 , Min), 47.93 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 3.60\text{Hz}$, C_3 , Min), 47.87 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 4.30\text{Hz}$, C_3 , Maj), 27.12 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 89.05\text{Hz}$, C_6 , Maj), 26.91 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 88.75\text{Hz}$, C_6 , Min), 26.80 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 91.40\text{Hz}$, C_a , Min), 26.73 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 90.35\text{Hz}$, C_a , Maj), 23.09, 22.95, 22.93, 22.91 (4s, C_b , C_c), 15.68, 15.63, 15.63, 15.58 (4s, C_8), 12.64 (s, C_d).

MS (ESI-) m/z 252.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 274.12 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI-) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{P}^+]$: 252.1360, found: 252.1362.

1-(ethoxy(isobutyl)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (III.5e)

Yellow oil.

67% yield

III.5e

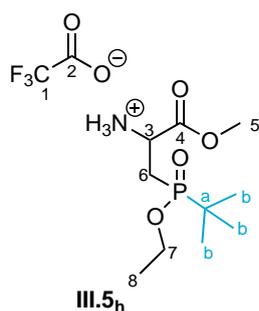
^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 58.08 (s, 59%, Maj), 57.99 (s, 41%, Min).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.44-4.36 (m, 1H, H₃), 4.14-4.04 (m, 2H, H₇), 3.84 (s, 3H, H₅, Min), 3.83 (s, 3H, H₅, Maj), 2.66-2.38 (m, 2H, H₆), 2.07-1.97 (m, 1H, H_b), 1.95-1.83 (m, 2H, H_a), 1.32-1.27 (m, 3H, H₈), 1.01 (d, $J = 6.79\text{Hz}$, 6H, H_c, H_d, Min), 1.00 (d, $J = 6.71\text{Hz}$, 6H, H_c, H_d, Maj).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 169.13 (d, $J = 7.66\text{ Hz}$, C₂, Min), 169.09 (d, $J = 8.40\text{ Hz}$, C₂, Maj), 162.92 (q, $J = 35.40\text{ Hz}$, C₄), 116.27 (q, $J = 291.70\text{ Hz}$, C₁), δ 62.54 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.70\text{ Hz}$, C₇, Maj), 62.38 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 6.80\text{ Hz}$, C₇, Min), 53.90 (s, C₅, Maj), 53.87 (s, C₅, Min), 48.01, 47.97, 47.94, 47.90 (4s, C₃), 35.88 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 89.90\text{ Hz}$, C_b, Min), 35.76 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 89.63\text{ Hz}$, C_b, Maj), 28.03 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 87.87\text{ Hz}$, C₆, Min), 27.85 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 88.47\text{ Hz}$, C₆, Maj), 23.33, 23.30, 23.27, 23.23, 23.19, 23.17 (6s, C_b), 22.80 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4.00\text{ Hz}$, C_c, C_d, Maj), 22.78 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 4.37\text{ Hz}$, C_c, C_d, Min), 15.65, 15.60, 15.54 (3s, C₈).

MS (ESI-) m/z 252.14 [M]⁺, 274.10 [M-H+Na]⁺

HRMS (ESI-) m/z : [M]⁺ Calcd. for [C₁₀H₂₃NO₄P⁺]: 252.1360, found: 252.1364.

1-(tert-butyl(ethoxy)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (III.5_h)

Yellow oil.

59% yield

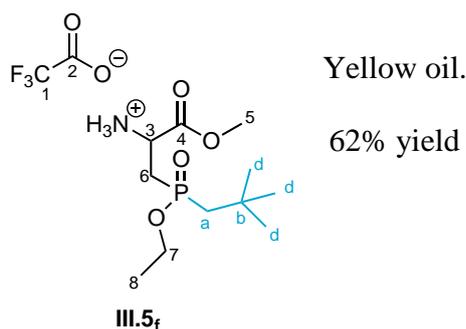
^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 64.52 (s, 13%, Min), 64.05 (s, 47%, Maj).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.47-4.40 (m, 1H, H₃), 4.19-4.10 (m, 2H, H₇), 3.84 (s, 3H, H₅) 2.66-2.43 (m, 2H, H₆), 1.29 (t, J = 7.00 Hz, 3H, H₈), 1.15 (d, J = 16.70 Hz, 9H, H_b, Maj), 1.14 (d, J = 16.93 Hz, 9H, H_b, Min).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 169.20 (d, J = 7.50 Hz, C₂, Maj), 169.14 (d, J = 9.40 Hz, C₂, Min), 162.91 (q, J = 35.60 Hz, C₄), 116.28 (q, J = 291.70 Hz, C₁), δ 63.59 (d, $^2J_{\text{P-C}}$ = 7.40 Hz, C₇, Min), 62.43 (d, $^2J_{\text{P-C}}$ = 7.40 Hz, C₇, Maj), 53.92 (s, C₅, Min), 53.87 (s, C₅, Maj), 48.36 (d, J = 5.10 Hz, C₃, Maj), 48.07 (d, J = 5.50 Hz, C₃, Min), 33.12 (d, $^2J_{\text{P-C}}$ = 93.30 Hz, C_a, Maj), 32.82 (d, $^1J_{\text{P-C}}$ = 93.87 Hz, C_a, Min), 23.74, 22.95, 22.75 (3s, C₆), 22.83 (s, C_b), 15.79 (d, $^3J_{\text{P-C}}$ = 5.50 Hz, C₈, Min), 15.67 (d, $^3J_{\text{P-C}}$ = 5.60 Hz, C₈, Maj).

MS (ESI-) m/z 252.14 [M+H]⁺, 274.12 [M+Na]⁺

HRMS (ESI-) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for [C₁₀H₂₃NO₄P⁺]: 252.1360, found: 252.1361.

1-(ethoxy(neopentyl)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (III.5f)

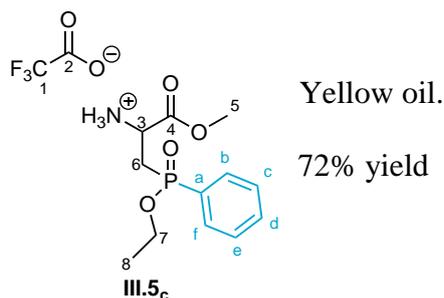
^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 57.65(s, 60%, Maj), 57.45 (s, 40%, Min).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.53-4.43 (m, 1H, H₃), 4.19-4.03 (m, 2H, H₇), 3.89 (s, 3H, H₅, Maj), 3.88 (s, 3H, H₅, Min), 2.71-2.43 (m, 2H, H₆), 1.49 (s, 2H, H_a, Min), 1.43 (s, 2H, H_a, Maj), 1.36-1.29 (m, 3H, H₈), 1.11 (s, $J = 6.79\text{Hz}$, 9H, H_d, Maj), 1.10 (d, 9H, H_d, Min).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 169.20 (d, $J = 7.50\text{ Hz}$, C₂, Maj), 169.14 (d, $J = 9.40\text{ Hz}$, C₂, Min), 162.91 (q, $J = 35.60\text{ Hz}$, C₄), 116.28 (q, $J = 291.70\text{ Hz}$, C₁), δ 62.39.59 (d, $^2J_{P-C} = 7.00\text{ Hz}$, C₇, Min), 62.21 (d, $^2J_{P-C} = 7.00\text{ Hz}$, C₇, Maj), 53.97 (s, C₅, Min), 53.92 (s, C₅, Maj), 48.18 (d, $J = 5.10\text{ Hz}$, C₃, Maj), 48.14 (d, $J = 5.50\text{ Hz}$, C₃, Min), 40.76 (d, $^2J_{P-C} = 91.29\text{ Hz}$, C_a, Maj), 40.63 (d, $^1J_{P-C} = 89.01\text{ Hz}$, C_a, Min), 30.21 (s, C_d), 29.98, 29.94, 29.89, 29.85 (4s, C₆), 23.70 (s, C_b), 15.68, 15.63, 15.58 (3s, C_b).

MS (ESI-) m/z 266.15 [M]⁺, 288.13 [M-H+Na]⁺

HRMS (ESI-) m/z : [M]⁺ Calcd. for [C₁₁H₂₅NO₄P⁺]: 266.1516, found: 266.1516.

1-ethoxy(phenyl)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium2,2,2-trifluoroacetate (III.5c)

^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 43.24 (s, 56%, Maj), 43.07 (s, 43%, Min).

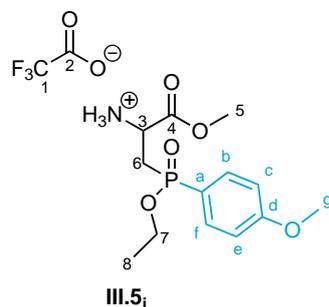
^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.78-7.73 (m, 2H, H_b, H_f), 7.69-7.66 (m, 1H, H_d), 7.59-7.55 (m, 2H, H_c, H_e), 4.48-4.35 (m, 1H, H_3), 4.05-3.84 (m, 2H, H_7), 3.56, 3.53 (2s, 3H, H_5), 2.86-2.63 (m, 2H, H_6), 1.24, 1.22, 1.21, 1.19 (4s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 168.81, 168.74, 168.67 (3s, C_2), 162.75 (q, $J= 35.40$ Hz, C_4), 134.09 (d, $J= 2.80$ Hz, C_d , Min), 134.00 (d, $J= 2.80$ Hz, C_d , Maj), 131.62, 131.52, 131.41 (3s, C_b, C_f), 129.30, 129.17 (2s, C_e, C_c), 127.30, 127.28, 125.98 (3s, C_a), 116.29 (q, $J= 291.90$ Hz, C_1), 63.10, 63.04 (2s, C_7), 53.63 (s, C_5 , Min), 53.59 (s, C_5 , Maj), 47.99, 47.96, 47.90, 47.89 (4s, C_3), 29.00 (d, $J= 101.00$ Hz, C_6 , Maj), 28.81 (d, $J= 100.20$ Hz, C_6 , min), 15.51 (d, $J= 6.22$ Hz, C_8), 15.49 (d, $J= 6.40$ Hz, C_8).

MS (ESI-) m/z 272.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 274.12 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI-) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{P}^+]$: 272.1045, found: 273.1045.

1-ethoxy(4-methoxyphenyl)phosphoryl)-3-oxobutan-2-aminium 2,2,2-trifluoroacetate
(III.5_i)



Yellow oil.

45% yield

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of diastereoisomers δ 44.35 (s, 64%, Maj), 44.19 (s, 36%, Min).

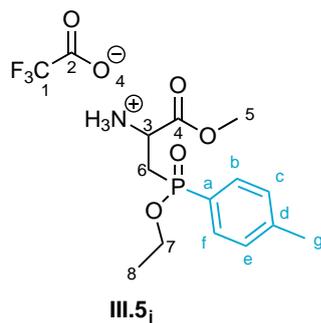
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.76-7.71 (m, 2H, H_b, H_f), 7.17-7.15 (m, 2H, H_e, H_c), 4.06-3.99 (m, 1H, H₃), 3.96-3.91 (m, 2H, H₇), 3.87 (s, 3H, H_g), 3.59 (s, 3H, H₅, Min), 3.58 (s, 3H, H₅, Maj), 2.83-2.62(m, 2H, H₆), 1.27-1.22 (m, 3H, H₈).

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 163.49, 163.46, 163.45, 163.42 (4s, C₂), 162.94 (q, *J*= 35.40 Hz, C₄), 133.96, 133.87, 133.84, 133.74 (4s, C_b, C_f), 117.87 (d, *J*= 137.58 Hz, C_a, Min), 117.85 (d, *J*= 138.45 Hz, C_a, Maj), 117.72 (s, C_d), 114.87, 114.73 (2s, C_e, C_c), 62.87, 62.83, 62.81, 62.77 (4s, C₇, C₃), 55.48 (s, C_g), 53.55 (s, C₅), 29.63 (d, *J*= 102.48 Hz, C₆, Maj), 29.41 (d, *J*= 101.16 Hz, C₆, Min), 116.29 (q, *J*= 291.90 Hz, C₁), 15.50 (d, *J*= 6.31 Hz, C₆, Min), 15.48 (d, *J*= 6.31 Hz, C₆, Maj).

MS (ESI-) m/z 286.12 [M]⁺, 308.10 [M-H+Na]⁺

HRMS (ESI-) m/z: [M]⁺ Calcd. for [C₁₃H₂₁NO₄P⁺]: 286.1203, found: 286.1200.

3-(ethoxy(*p*-tolyl)phosphoryl)-1-methoxy-3-oxopropan-2-aminium 2,2,2-trifluoroacetate (III.5j)



Yellow oil.

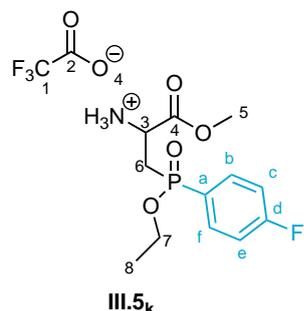
45% yield

^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of diastereoisomers δ 42.40 (s, 49%, Min), 42.20 (s, 51%, Maj).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.75-7.70 (m, 2H, H_b , H_f), 7.51-7.49 (m, 2H, H_e , H_c), 4.54-4.40 (m, 1H, H_3), 4.10-3.95 (m, 2H, H_7), 3.63 (s, 3H, H_5 , Min), 3.61 (s, 3H, H_5 , Maj), 2.91-2.69 (m, 2H, H_6), 2.45 (s, 3H, H_g), 1.32-1.27 (m, 3H, H_8).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 168.51, 168.37, 168.33, 168.21 (4s, C_2), 162.10 (q, $J= 35.40$ Hz, C_4), 144.57, 144.54, 144.44, 144.42 (4s, C_d), 143.92, 143.89, 143.76, 143.74 (4s, C_a), 131.92, 131.81 (2s, C_b , C_f , Maj), 131.37, 131.27, 131.15, 131.04 (4s, C_b , C_f , Min), 130.14, 130.10, 130.02, 129.96, 129.91, 129.86, 129.78, 129.73 (8s, C_c , C_e), 124.96 (q, $J= 290.00$ Hz, C_1), 62.24, 62.18, 62.13, 62.07 (4s, C_7), 53.66, 53.58, 53.54, 53.47 (4s, C_5), 48.72, 48.67, 48.58, 48.55 (4s, C_3), 29.34, 29.34, 28.37, 28.34 (4s, C_6), 21.87 (C_g , Maj), 21.79 (C_g , Min), 16.39, 16.38, 16.32, 16.31 (4s, C_8).

HRMS (ESI-) Analysis in progress

3-(ethoxy(4-fluorophenyl)phosphoryl)-1-methoxy-3-oxopropan-2-aminium 2,2,2-trifluoroacetate (III.5k)

Yellow oil.

30% yield

III.5k

^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, CDCl_3) mixture of diastereoisomers δ 41.00 (s, 52%, Maj), 40.80 (s, 48%, Min).

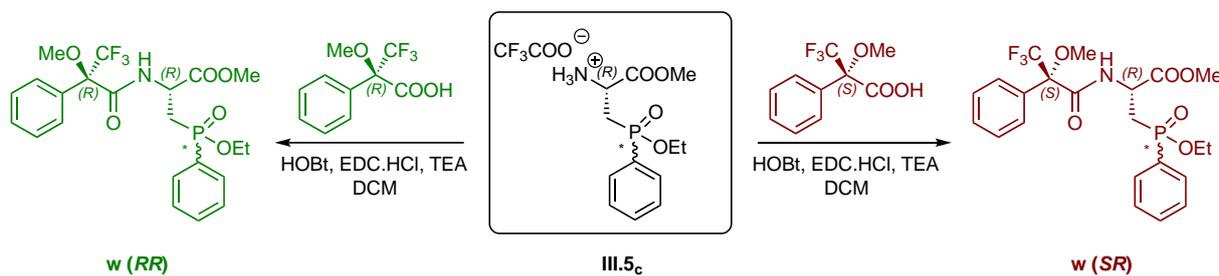
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.76 (m, 2H, H_b , H_f), 7.23-7.20 (m, 2H, H_e , H_c), 4.40-4.33 (m, 1H, H_3), 4.14-3.89 (m, 2H, H_7), 3.74 (s, 3H, H_5 , Maj), 3.60 (s, 3H, H_5 , Min), 2.75-2.41 (m, 2H, H_6), 1.30 (q, $J = 6.80$ Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) Analysis in progress

MS (ESI-) m/z 290.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 312.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI-) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd. for $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{P}^+]$: 290.0952, found: 290.0953.

C. 4. Determination of optical purities

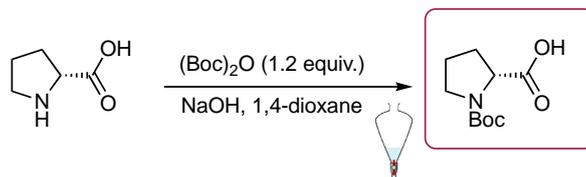


To a dry and argon flashed three necked flask was introduced (*S*) or (*R*)-α-methoxy-α-trifluoromethylphenylacetic acid (12.00 mmol, 29.00 mg, 1.00 equiv.) in dichloromethane (200.00 μl) and a solution of hydroxybenzotriazole (HOBt) (12.00 mmol, 19.00 mg, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (50.00 μl). At 0°C, a solution of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) (12.00 mmol, 24.00 mg, 1.00 equiv.) in DCM (100.00 μl) was added dropwise then the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. Later, was introduced successively triethylamine (41.00 mmol, 0.057 mL, 3.30 equiv.) and a solution of **III.5c** (12.00 mmol, 50.00 mg, 1.00 equiv.) in DCM (280.00 μl). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature.

Purification: The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude was dissolved in ethyl acetate and filtrated. The filtrate was concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/iPrOH: 90/10). The product was dissolved in ethyl acetate and was washed twice with NaHCO₃.

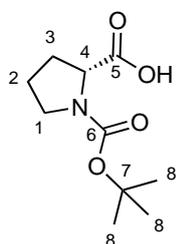
D. General procedure for the synthesis of catalysts

D. 1. Synthesis of Boc-Proline



To a round bottom flask of 250 mL, equipped with a septum, was introduced a solution of D-proline (45.53 mmol, 5.242 g, 1equiv.) in a mixture of sodium hydroxide (91.00 mL) (1M) and 1,4-dioxane (40.00 mL). A solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (54.64 mmol, 11.90 g, 1.20 equiv.) in a minimum of 1,4-dioxane, was added dropwise at 0°C. The mixture was stirred overnight at room temperature.

Purification: 1,4-dioxane was evaporated and the aqueous phase was washed twice with diethyl ether (50.00 mL). The pH was adjusted to 1 with a hydrochloric acid solution (3M). The product was extracted with ethyl acetate (4*25.00 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and under reduced pressure (10⁻³ mbar).



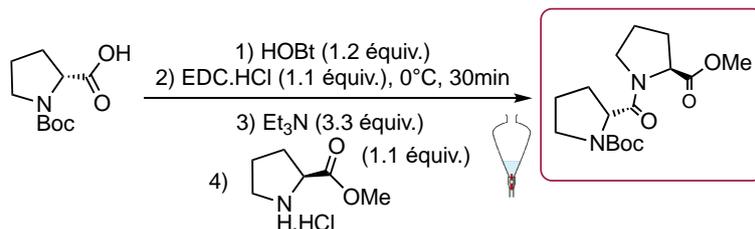
White solid.

81% yield

¹H NMR (400MHz, D₂O) 2 rotamers δ 4.33-4.18 (m, 1H, H₄), 3.55-3.30 (m, 2H, H₁), 2.26-2.09 (m, 2H, H₃), 2.03-1.78 (m, 2H, H₂), 1.43, 1.37 (2s, 9H, H₈).

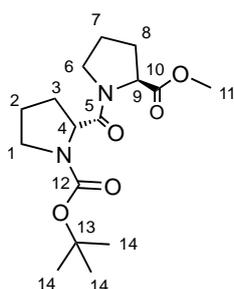
¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 178.61 (C₅, Major rotamer), 176.51 (C₅, Minor rotamer), 155.69 (C₆, Minor rotamer), 154.07 (C₆, Major rotamer), 80.89 (C₇, Minor rotamer), 80.45 (C₇, Major rotamer), 59.01 (C₄), 46.86 (C₁, Minor rotamer), 46.39 (C₁, Major rotamer), 30.86 (C₃, Major rotamer), 29.25 (C₃, Minor rotamer), 28.43 (C₈, Minor rotamer), 28.29 (C₈, Major rotamer), 24.32 (C₂, Minor rotamer), 23.68 (C₂, Major rotamer).

D. 2. Synthesis of Boc-Pro-Pro-OMe



To a 250mL flask, was introduced a solution Boc-Pro-OH (28.36 mmol, 7.94 g, 1 equiv.) in dichloromethane (30.00 mL). A solution of hydroxybenzotriazole (HOBt) (34.00 mmol, 6.00 g, 1.2 equiv.) in tétrahydrofurane (50.00 mL) was added dropwise. The mixture was cooled down to 0°C, then a solution of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) (31.16 mmol, 7.78 g, 1.10 equiv.) in dichloromethane (44.00 mL) was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes before *L*-proline methylester hydrochloride (31.16 mmol, 6.70 g, 1.1 equiv.) dissolved in DCM (55.00 mL) was added followed by triethylamine (17.00 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature.

Purification: The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was dissolved in ethyl acetate (100.00 mL). Precipitates were isolated with filtration and the filtrate was washed, first of all, with citric acid (1M) (50.00 mL), then with sodium bicarbonate solution (50.00 mL) and finally with water (50.00 mL). The obtained organic phase is dried over magnesium sulfate first and then under pressure (10^{-3})



White solid.

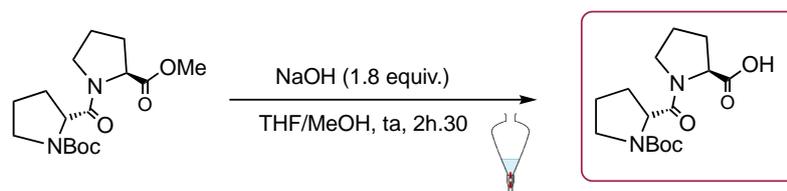
73% yield

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) 4 rotamers δ 4.59-4.09 (m, 2H, H_4 , H_9), 3.72, 3.72, 3.70, 3.67, 3.66, 3.64 (6s, C_{11}), 3.61-3.33 (m, 4H, H_1 , H_6), 2.16-1.80 (m, 8H, H_2 , H_3 , H_7 , H_8), 1.42, 1.41, 1.38, 1.36 (4s, 9H, H_{14}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, D_2O) δ 173.28, 172.79 (2s, C_5 , C_{10} , Minor rotamers), 172.58 (C_5 , C_{10} , Major rotamer), 172.44 (C_5 , C_{10} , Minor rotamer), 171.82 (C_5 , C_{10} , Major rotamer), 154.51, 154.30 (2s, C_{12} , Minor rotamer), 153.89 (C_{12} , Major rotamer), 153.50 (C_{12} , Minor rotamer),

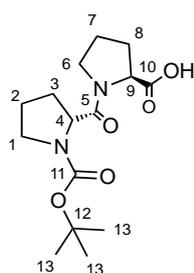
79.84 (C₁₃, Major rotamer), 79.60, 79.39 (2s, C₁₃, Minor rotamers), 59.61 (C₄, C₉, Minor rotamer), 59.18 (C₄, C₉, Major rotamer), 58.03, 57.72, 57.47, 57.34 (4s, C₄, C₉, Minor rotamers), 52.60, 52.43 (2s, C₁₁, Minor rotamers), 52.08 (C₁₁, Major rotamer), 47.17, 47.00, 46.93, 46.78, 46.73, 46.68 (6s, C₁, C₆, Minor rotamers), 46.63, 46.48 (2s, C₁, C₆, Major rotamers), 31.66, 31.47, 31.00, 30.95, 30.43, 29.91, 29.46, 29.06, 28.94 (9s, C₂, C₃, C₇, C₈, Minor rotamers), 28.50 (C₁₄), 25.02 (Major rotamer, C₃, C₈, C₇, Major rotamer), 24.55, 24.27, 23.71, 23.35, 22.58 (5s, C₂, C₃, C₈, C₇).

D. 3. Synthesis of Boc-Pro-Pro-OH



To a 50 mL flask, was introduced Boc-Pro-Pro-OMe (22.45 mmol, 5.55 g, 1 equiv.) dissolved in a mixture of THF/MeOH (1:1) (34.00 mL), then a sodium hydroxide solution (40.40 mmol, 1.62 g, 1.80 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours then the organic phase was evaporated under reduced pressure.

Purification: The pH of the remaining aqueous phase was adjusted to 2 with the help of a hydrochloric acid (3M) then was extracted twice with dichloromethane (25.00 mL). The obtained organic phase was washed with water (10.00 mL) then with an aqueous solution of sodium hydrochloride and finally dried over magnesium sulfate.



White solid.

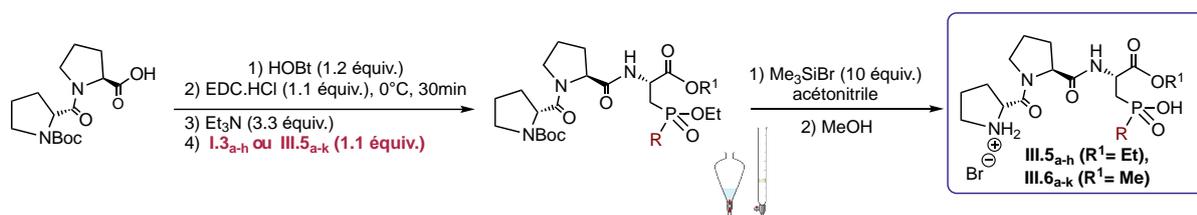
92% yield

¹H NMR (400MHz, D₂O) 4 rotamers δ 4.58-4.40 (m, 2H, H₄, H₉), 3.74-3.31 (m, 4H, H₁, H₆), 2.36-1.80 (8H, H₂, H₃, H₇, H₈), 1.39, 1.38, 1.36, 1.35 (4s, H₁₃).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 174.94 (C₅, C₁₀, Major rotamer), 174.88, 174.43, 174.15, 172.81 (4s, C₅, C₁₀, Minor rotamers), 172.48, 172.43 (2s, C₅, C₁₀, Minor rotamers), 154.96, 154.75 (2s, C₁₁, Minor rotamers), 153.65 (C₁₁, Major rotamer), 80.60 (C₁₂, Minor rotamer), 80.44 (C₁₂, Major rotamer), 79.87, 79.81 (2s, C₁₂, Minor rotamers), 60.43 (C₄, C₉, Minor rotamer), 60.33

(C₄, C₉, Major rotamer), 59.32, 59.27 (2s, C₄, C₉, Minor rotamers), 58.01 (C₄, C₉, Major rotamer), 57.01, 57.81, 57.65, 57.54 (4s, C₄, C₉, Minor rotamers), 47.51 (C₁, C₆, Minor rotamer), 47.43 (C₁, C₆, Major rotamer), 47.30, 47.10, 46.96, 40.91 (4s, C₁, C₆, Minor rotamers), 46.67 (C₁, C₆, Major rotamer), 31.62, 31.18, 30.31, 30.02, 29.26, 28.53 (6s, C₂, C₃, C₇, C₈, Minor rotamers), 28.41 (C₂, C₃, C₇, C₈, Major rotamer), 28.10 (C₁₃), 27.51, 24.88 (2s, C₂, C₃, C₇, C₈, Major rotamers), 24.75, 24.69, 24.50, 23.80 (4s, C₂, C₃, C₇, C₈, Minor rotamers), 23.69 (C₂, C₃, C₇, C₈, Major rotamer), 22.50, 22.42 (2s, C₂, C₃, C₇, C₈, Minor rotamers).

D. 4. General procedure for peptide synthesis



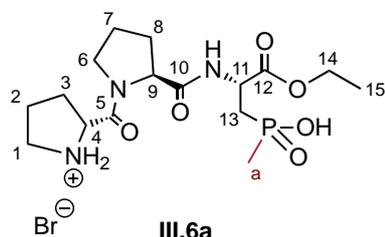
To a round bottom flask of 50 mL was introduced dipeptide *N*-Boc-Pro-Pro-OH (3.00 mmol, 0.95 g, 1.00 equiv.) dissolved in dichloromethane (2.00 mL). A solution of hydroxybenzotriazole (HOBt) (3.60 mmol, 0.41 g, 1.20 equiv.) in tétrahydrofurane (8.00 mL) was added dropwise. The reaction mixture was cooled to 0°C then *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) (3.30 mmol, 0.57 g, 1.10 equiv.) previously dissolved in dichloromethane (8.00 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 minutes before a solution of **1.3_{a-e}** and **III.5_{a-k}** (4.00 mmol, 1.10 equiv.) in dichloromethane (5.00 mL) and triethylamine (9.90 mmol, 1.40 mL, 3.30 equiv.) was added simultaneously. The reaction was stirred overnight at room temperature.

Purification: After the solvent was eliminated in vacuo, the residue was suspended in ethyl acetate and the obtained suspension was filtrated. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified over silica gel (DCM/iPrOH: 90/10). The product was dissolved in ethyl acetate and was washed twice with saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate (5.00 mL). The product was afterwards engaged in a dealkylation and a deprotection step.

To a dry and argon flushed 25 mL three necked flask equipped with a thermometer, an argon inlet and a septum, was introduced the obtained product from the previous step (1.00 equiv.) in anhydrous acetonitrile (10 mL). At -10°C, bromotrimethylsilane (12.50 mmol, 1.63 mL, 15.00 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The

reaction was monitored by ^{31}P NMR. After completion all volatile compounds were removed under pressure and the product was lyophilized. The catalysts were obtained as an orange solid.

H.Br.H.Pro-Pro- I.3a(OH)-OEt (III.6a)



Yellow solid.

60% yield

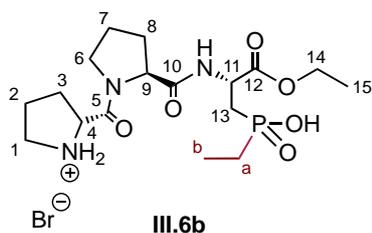
^{31}P { ^1H } NMR (162MHz, D_2O) mixture of rotamers (15:17:45:12:8:3) δ 65.87 (Minor rotamer), 65.06 (Minor rotamer), 64.36 (Major rotamer), 63.26 (Minor rotamer), 62.81 (Minor rotamer), 62.48 (Minor rotamer).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.68-4.59 (m, 2H, H_4 , H_9), 4.47-4.45 (m, 1H, H_{11}), 4.18-4.14 (m, 2H, H_{14}), 3.71-3.31 (m, 4H, H_1 , H_6), 2.54-2.25 (m, 4H, H_3 , H_8), 2.05-1.95 (m, 6H, H_{13} , H_2 , H_7), 1.55-1.49 (m, 3H, H_a), 1.21 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 173.80 (Major rotamer, C_5 , C_{10}), 173.57, 173.36 (2s, Minor rotamer, C_5 , C_{10}), 172.03 (d, $J = 12.36$ Hz, C_{12} , Major rotamer), 171.97 (d, $J = 12.01$ Hz, C_{12} , Minor rotamer), 168.00 (Major rotamer, C_5 , C_{10}), 63.18 (Minor rotamer, C_{14}), 63.10 (Major rotamer, C_{14}), 60.77, 60.66 (2s, Minor rotamer, C_{11}), 60.60 (Major rotamer, C_{11}), 60.41 (Minor rotamer, C_{11}), 59.23 (Major rotamer, C_4 , C_9), 59.15 (Minor rotamer, C_4 , C_9), 48.12, 48.09 (2s, Minor rotamer, C_4 , C_9), 47.80, 47.60 (2s, Minor rotamer, C_1 , C_6), 46.62 (Major rotamer, C_1 , C_6), 46.35 (Minor rotamer, C_1 , C_6), 30.86 (d, $J = 92.79$ Hz, C_3 , C_8 , Minor rotamer), 30.72 (d, $J = 93.21$ Hz, C_3 , C_8 , Minor rotamer), 29.40 (Major rotamer, C_3 , C_8), 29.32, 28.83 (2s, Minor rotamer, C_3 , C_8), 28.04 (Major rotamer, C_3 , C_8), 24.19 (Minor rotamer, C_7 , C_2 , C_{13}), 24.07, 23.91 (Major rotamers, C_7 , C_2 , C_{13}), 14.80 (d, $J = 92.65$ Hz, C_a , Minor rotamer), 14.67 (d, $J = 93.01$ Hz, C_a , Major rotamer), 13.20 (C_{15}).

MS (ESI-) m/z 390.18 $[\text{M}]^+$, 413.19 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI-) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}^+]$: 390.1789, found: 390.1800.

H.Br.H.Pro-Pro- I.3_b(OH)-OEt (III.6_b)

Yellow solid.

65% yield

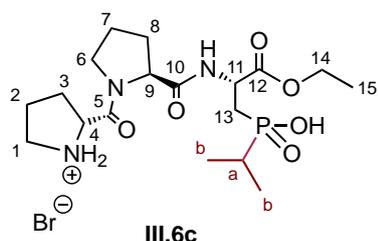
^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (2:2:71:8:6:5:6) δ 55.73 (Minor rotamer), 55.68 (Minor rotamer), 55.57 (Major rotamer), 55.48 (Minor rotamer), 55.43 (Minor rotamer), 55.20 (Minor rotamer), 54.89 (Minor rotamer).

^1H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.61-4.55 (m, 2H, H₄, H₉), 4.43-4.39 (m, 1H, H₁₁), 4.13-4.08 (m, 2H, H₁₄), 3.70-3.28 (m, 4H, H₁, H₆), 2.49-2.21 (m, 4H, H₃, H₈), 1.99-1.93 (m, 6H, H₇, H₂, H₁₃), 1.81-1.67 (m, 2H, H_a), 1.18-1.14 (m, 3H, H₁₅), 1.06-0.97 (m, 3H, H_b).

^{13}C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.69 (Minor rotamer, C₅, C₁₀), 173.62 (Major rotamer, C₅, C₁₀), 173.53, 173.46, 173.43, 173.38, 173.18, 173.00, 172.46, 172.34, 171.98, 171.91, 171.85 (11s, C₅, C₁₀), 171.92 (d, J = 12.59 Hz, C₁₂, Major rotamer), 171.85 (d, J = 12.21 Hz, C₁₂, Minor rotamer), 164.89 (d, J = 9.90 Hz, C₅, C₁₀, Minor rotamer), 168.35 (d, J = 10.06 Hz, C₅, C₁₀, Minor rotamer), 168.02 (Minor rotamer, C₅, C₁₀), 167.98 (Major rotamer, C₅, C₁₀), 63.17 (Minor rotamer, C₁₄), 63.10 (Major rotamer, C₁₄), 60.83, 60.75 (2s, Minor rotamers, C₁₁), 60.68 (Major rotamer, C₁₁), 59.33 (Major rotamer, C₄, C₉), 59.25 (Minor rotamer, C₄, C₉), 57.45, 53.39 (Minor rotamers, C₁, C₆), 47.87, 47.69, 47.56 (3s, C₄, C₉, C₁, C₆), 46.75 (Major rotamer, C₁, C₆), 46.47 (Minor rotamer, C₁, C₆), 29.48, 29.41, 29.24, 29.10, 28.89, 28.80, 28.46, 28.35, 28.20 (9s, Minor rotamers, C₈, C₃), 28.11 (Major rotamer, C₈, C₃), 24.28, 24.14, 24.10, 24.01 (4s, C₇, C₂, C₁₃), 22.49, 22.42 (2s, Minor rotamers, C_a), 21.86 (d, J = 92.18 Hz, C_a, Minor rotamer), 21.81 (d, J = 92.50 Hz, C_a, Major rotamer), 21.68, 21.58, 21.50 (3s, Minor rotamers, C_a), 16.97 (Minor rotamer, C_b), 13.38 (C₁₅), 4.93 (Major rotamer, C_b), 4.88 (Minor rotamer, C_b).

MS (ESI-) m/z 404.19 [M]⁺.

HRMS (ESI-) m/z : [M]⁺ Calcd. for [C₁₇H₃₁N₃O₆P⁺]: 404.1945, found: 404.1945.

H.Br.H.Pro-Pro- I.3_c(OH)-OEt (III.6c)

Yellow solid.

54% yield

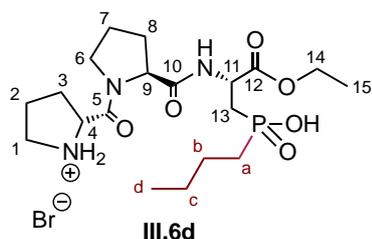
³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (10:79:2:9) δ 58.08 (s, Minor rotamer), 57.93 (s, Minor rotamer), 57.64 (s, Minor rotamer), 57.42 (Minor rotamer).

¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.67-4.59 (m, 2H, H₄, H₉), 4.48-4.45 (m, 1H, H₁₁), 4.20-4.12 (m, 2H, H₁₄), 3.73-3.31 (m, 4H, H₁, H₆), 2.53-2.24 (m, 4H, H₈, H₃), 2.06-1.98 (m, 7H, H_a, H₇, H₂, H₁₃), 1.20 (t, J= 7.10 Hz, 3H, H₁₅), 1.09 (dd, J= 17.80 Hz, 7.20 Hz, 6H, H_b).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.66 (Major rotamer, C₅, C₁₀), 173.28, 172.17, 172.05 (3s, Minor rotamer, C₅, C₁₀), 63.21 (Minor rotamer, C₁₄), 63.12 (Major rotamer, C₁₄), 60.75 (Minor rotamer, C₁₁), 60.67 (Major rotamer, C₁₁), 60.48 (Minor rotamer, C₁₁), 59.31 (Major rotamer, C₄, C₉), 59.22 (Minor rotamer, C₄, C₉), 53.31 (Minor rotamer, C₁, C₆), 47.93, 47.89 (2s, Minor rotamers, C₄, C₉), 47.65, 46.67 (2s Major rotamers, C₁, C₆), 46.41 (Minor rotamer, C₁, C₆), 29.46 (Major rotamer, C₈, C₃), 29.38, 28.83, 28.36, 28.10 (4s, Minor rotamers, C₈, C₃), 28.05 (Major rotamer, C₈, C₃), 27.17, 26.27, 25.94 (3s, Minor rotamers, C₈, C₃), 24.26 (Minor rotamer, C_a, C₇, C₂, C₁₃), 24.05, 23.93 (2s Major rotamers, C_a, C₇, C₂, C₁₃), 14.41, 14.38 (2s, Minor rotamer, C_b), 14.30, 14.27, 14.24, 14.20 (4s, Major rotamers, C_b), 13.25 (C₁₅).

MS (ESI-) m/z 418.21 [M]⁺.

HRMS (ESI-) m/z: [M]⁺ Calcd. for [C₁₈H₃₃N₃O₆P⁺]: 418.2102, found: 418.2103.

H.Br.H.Pro-Pro- I.3_d(OH)-OEt (III.6_d)

Yellow solid.

62% yield

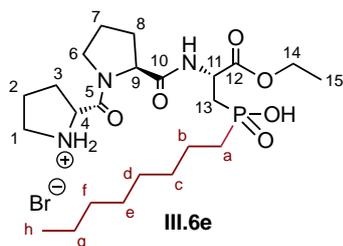
³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (5:7:61:11:7:5:4) δ 54.56 (s, Minor rotamer), 54.50 (s, Minor rotamer), 54.36 (Major rotamer), 54.30 (s, Minor rotamer), 54.23 (s, Minor rotamer), 54.00 (Minor rotamer), 53.71 (s, Minor rotamer).

¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.55-4.49 (m, 2H, H₄, H₉), 4.37-4.34 (m, 1H, H₁₁), 4.08-4.02 (m, 2H, H₁₄), 3.61-3.22 (m, 4H, H₁, H₆), 2.44-2.13 (m, 4H, H₃, H₈), 1.95-1.87 (m, 6H, H₂, H₇, H₁₃), 1.73-1.63 (m, 2H, H_a), 1.38-1.36 (m, 2H, H_b), 1.25 (h, $J = 7.40$ Hz, 2H, H_c), 1.12-1.08 (m, 3H, H₁₅), 0.74 (t, $J = 7.30$ Hz, 3H, H_d).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.60 (Minor rotamers, C₅, C₁₀), 173.53 (Major rotamers, C₅, C₁₀), 173.48, 173.41, 173.36, 173.31, 173.26, 173.10, 172.92, 172.92, 172.43, 172.36, 172.31, 172.24, 171.95, 171.95, (14s, Minor rotamers, C₅, C₁₀), 171.89 (d, $J = 12.14$ Hz, C₁₂, Major rotamer), 171.82 (d, $J = 11.97$, C₁₂, Minor rotamer), 168.41, 168.35, 168.30, 168.25, 167.97 (5s, Minor rotamers, C₅, C₁₀), 167.92 (Major rotamers, C₅, C₁₀), 63.14 (Minor rotamer, C₁₄), 63.06 (Major rotamer, C₁₄), 60.78, 60.67 (2s, Major rotamers, C₁₁), 60.41 (Minor rotamer, C₁₁), 59.31 (Major rotamer, C₄, C₉), 59.23 (Minor rotamer, C₄, C₉), 57.43, 53.37, 47.89, 47.86, 47.67, 47.56, 47.52, 47.49, 47.45, 46.72, 46.45 (11s, C₄, C₉, C₁, C₆), 31.76 (Minor rotamer, C_a, C₂, C₇, C₁₃, C₈, C₃), 29.96 (d, $J = 8.90$ Hz, C_a, C₂, C₇, C₁₃, C₈, C₃, Minor rotamer), 29.78, 29.74, 29.67, 29.47, 29.40 (5s, Minor rotamers, C_a, C₂, C₇, C₁₃, C₈, C₃), 29.07 (d, $J = 9.10$ Hz, C_a, C₂, C₇, C₁₃, C₈, C₃), 28.87, 28.81, 28.78, 28.66 (Minor rotamers, C_a, C₂, C₇, C₁₃, C₈, C₃), 28.09 (Major rotamer, C_a, C₂, C₇, C₁₃, C₈, C₃), 27.90, 27.75 (Minor rotamers, C_a, C₂, C₇, C₁₃, C₈, C₃), 24.27, 24.20, 24.14, 24.09 (4s, Minor rotamers, C₂, C₇, C₁₃), 23.98 (Major rotamer, C₂, C₇, C₁₃), 23.26, 23.10, 22.93, 22.89 (4s, C_c, C_b), 12.38 (C₁₅), 12.96 (C_d).

MS (ESI-) m/z 432.23 [M]⁺.

HRMS (ESI-) m/z: [M]⁺ Calcd. for [C₁₉H₃₅N₃O₆P⁺]: 432.2258, found: 432.2258.

H.Br.H.Pro-Pro- I.3_e(OH)-OEt (III.6_e)

Yellow solid.

49% yield

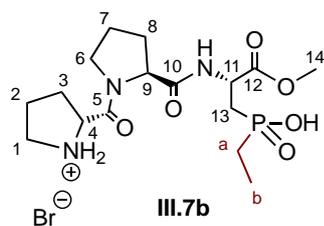
^{31}P { ^1H } NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (3:23:8:43:10:4:3:6) δ 51.92 (s, Minor rotamer), 51.80 (s, Minor rotamer), 51.54 (s, Minor rotamer), 51.45 (s, Major rotamer), 51.30 (s, Minor rotamer), 51.08 (s, Minor rotamer), 50.95 (s, Minor rotamer), 50.66 (s, Minor rotamer).

^1H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.67-4.57 (m, 2H, H₄, H₉), 4.52-4.42 (m, 1H, H₁₁), 4.18-4.13 (m, 2H, H₁₄), 3.73-3.35 (m, 4H, H₁, H₆), 2.60-2.21 (m, 4H, H₃, H₈), 2.10-1.94 (m, 6H, H₇, H₈), 1.78-1.65 (m, 2H, H_a), 1.57-1.42 (m, 2H, H_b), 1.39-1.12 (m, 11H, H_g, H_e, H_d, H_c, H₁₅), 0.86-0.67 (m, 3H, H_h).

^{13}C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.53, 173.47, 173.39, 173.31, 173.23 (5s, C₅, C₁₀, Minor rotamers), 172.30 (d, J = 11.70 Hz, C₁₂, Minor rotamer), 171.71 (d, J = 11.00 Hz, C₁₂, Major rotamer), 168.03 (Major rotamer, C₅, C₁₀), 62.72 (Minor rotamer, C₁₄), 60.72 (Minor rotamer, C₁₁), 60.68 (Major rotamer, C₁₁), 59.35 (Major rotamer, C₄, C₉), 53.19 (Minor rotamer, C₁, C₆), 48.06, 47.94, 47.66 (3s, Minor rotamers, C₁, C₆, C₄, C₉), 46.73 (Major rotamer, C₁, C₆), 46.48 (Minor rotamer, C₁, C₆), 31.64, 31.60 (Minor rotamer, C_g, C_e, C_d, C_c), 30.55 (d, J = 15.70 Hz, Major rotamer, C_a), 30.49 (d, J = 16.10 Hz, Minor rotamer, C_a), 29.83, 29.57, 29.51, 29.45 (4s, C₃, C₈), 28.93, 28.89, 28.82 (3s, C_g, C_e, C_d, C_c), 28.53, 28.12, 24.14 (Minor rotamers, C₇, C₁₃, H₂), 23.99 (Major rotamer, C₇, C₁₃, C₂), 22.43 (Major rotamer, C_g, C_e, C_d, C_c), 22.40 (Minor rotamer, C_g, C_e, C_d, C_c), 21.47, 21.42, 21.33, 21.28 (4s, C_b), 13.73 (C_h), 13.52 (C₁₅).

MS (ESI-) m/z 488.29 [M]⁺.

HRMS (ESI-) m/z : [M]⁺ Calcd. for [C₂₃H₄₃N₃O₆P⁺]: 488.2884, found: 488.2888.

H.Br.H.Pro-Pro- III.5_b(OH)-OEt (III.7_b)

Yellow solid.

45% yield

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (25:23:6:23:19:2:2) δ 61.67 (s, Major rotamer), 61.62 (s, Minor rotamer), 61.53 (s, Minor rotamer), 61.46 (s, Minor rotamer), 61.35 (s, Minor rotamer), 60.99 (s, Minor rotamer), 60.78 (s, Minor rotamer).

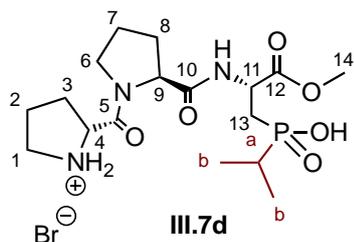
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.73-4.57 (m, 2H, H₄, H₉), 4.48-4.45 (m, 1H, H₁₁), 3.74, 3.73 (2s, 3H, H₁₄), 3.60-3.32 (m, 4H, H₁, H₆), 2.57-2.21 (m, 4H, H₃, H₈), 2.08-1.95 (m, 7H, H₂, H₇, H₁₃, H_b), 1.92-1.79 (m, 2H, H_a), 1.13-1.04 (m, 3H, H_b).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.87, 173.58, 173.53, 173.36 (4s, C₅, C₁₀), 172.24 (d, J = 12.39 Hz, C₁₁, Major rotamer), 172.17 (d, J = 12.25 Hz, C₁₁, Minor rotamer), 168.00, 167.95 (2s, Major rotamers, C₅, C₁₀), 167.93, 167.90 (2s, Minor rotamers, C₅, C₁₀), 60.62 (d, J = 7.59 Hz, C₁₁), 60.58 (d, J = 8.86 Hz, C₁₁), 59.22 (C₄, C₉), 53.29 (C₁₄), 47.54 (C₄, C₉), 46.41 (C₁, C₆), 29.47, 29.44, 29.42, 28.01, 27.84, 27.79 (6s, Minor rotamers, C₃, C₈), 27.63 (Major rotamer, C₃, C₈), 24.14, 24.06 (2s, Minor rotamers, C₂, C₇, C₁₃), 23.90, 23.86 (2s, Major rotamers, C₂, C₇, C₁₃), 20.56 (d, J = 92.24 Hz, Minor rotamer, C_a), 20.44 (d, J = 92.50 Hz, Major rotamer, C_a), 20.36 (d, J = 92.50 Hz, Major rotamer, C_a), 20.34 (d, J = 91.85 Hz, Minor rotamer, C_a), 4.85, 4.82 (2s, C_b, Minor rotamer), 4.80 (Major rotamer, C_b), 4.76, 4.75 (2s, Minor rotamers, C_b).

MS (ESI-) m/z 390.18 [M+H]⁺

HRMS (ESI-) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for [C₁₆H₂₉N₃O₆P⁺]: 390.1789, found: 390.1789.

$[\alpha]_D^{25.00}$: -18.69 (H₂O, c = 0.53, 25.00 °C).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5d(OH)-OEt (III.7e)

Yellow solid.

55% yield

^{31}P { ^1H } NMR (162MHz, D_2O) mixture of rotamers (50:38:6:6) δ 58.11 (s, Major rotamer), 58.04 (s, Minor rotamer), 57.94 (s, Minor rotamer), 57.69 (s, Minor rotamer).

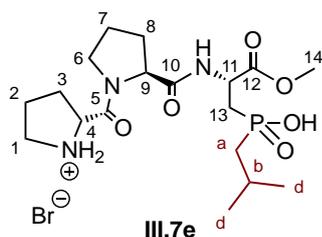
^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.54-4.50 (m, 2H, H_4 , H_9), 4.39-4.38 (m, 1H, H_{11}), 3.65, 3.64 (2s, 3H, H_{14}), 3.49-3.24 (m, 4H, H_1 , H_6), 2.45-2.12 (m, 4H, H_3 , H_8), 1.98-1.87 (m, 6H, H_2 , H_7 , H_{13}), 1.84-1.71 (m, 2H, H_a), 1.01 (dd, J = 17.40 Hz, 7.00 Hz, 6H, H_b).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 173.80, 173.76 (2s, C_5 , C_{10} , Minor rotamers), 173.68 (C_5 , C_{10} , Major rotamer), 173.53, 173.40 (2s, C_5 , C_{10} , Minor rotamers), 172.48 (d, J = 11.40 Hz, C_{12} , Major rotamer), 172.29 (d, J = 13.00 Hz, C_{12} , Minor rotamer), 167.99 (C_5 , C_{10} , Major rotamer), 167.90 (C_5 , C_{10} , Minor rotamer), 60.71 (C_{11} , Minor rotamer), 60.63 (C_{11} , Major rotamer), 60.53, 60.43 (2s, C_{11} , Minor rotamers), 59.24, 59.20 (2s, C_4 , C_9 , Major rotamers), 53.28, 53.26 (2s, C_{14} , Major rotamers), 53.24 (C_{14} , Minor rotamer), 47.78, 47.63, 47.59, 47.54, 47.43, 47.39 (6s, C_4 , C_9 , C_1 , C_6 , Minor rotamers), 46.60, 36.45 (2s, C_1 , C_6 , Major rotamers), 29.43 (C_3 , C_8 , Minor rotamer), 29.36, 28.02, 27.99 (3s, C_3 , C_8 , Major rotamers), 24.19, 24.12, 24.07, 23.99, 23.87 (5s, C_2 , C_7 , C_{13} , C_a , Minor rotamers), 21.06 (C_2 , C_7 , C_{13} , C_a , Major rotamer), 14.21, 14.18, 14.15, 14.13, 14.09 (5s, C_b).

MS (ESI-) m/z 404.19 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$, 426.18 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI-) m/z : [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ Calcd. for [$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}^+$]: 404.1945, found: 404.1945.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.00}$: -14.29 (H_2O , c = 0.35, 25.00 $^\circ\text{C}$).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5_e(OH)-OEt (III.7_e)

Yellow solid.

55% yield

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (2:1:2:3:42:38:7:5) δ 55.10 (s, Minor rotamer), 54.71 (s, Minor rotamer), 53.58 (s, Minor rotamer), 55.51 (s, Minor rotamer), 53.31 (s, Major rotamer), 53.23 (s, Minor rotamer), 53.01 (s, Minor rotamer), 52.78 (s, Minor rotamer).

¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.71-4.56 (m, 2H, H₄, H₉), 4.45-4.41 (m, 1H, H₁₁), 3.70, 3.69 (2s, 3H, H₁₄), 3.51-3.30 (m, 4H, H₁, H₆), 2.52-2.19 (m, 4H, H₃, H₈), 2.04-1.93 (m, 7H, H₂, H₇, H₁₃, H_b), 1.75-1.68 (m, 2H, H_a), 0.97, 0.95 (2s, 6H, H_d).

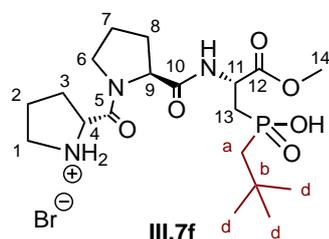
¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.72 (Major rotamer, C₅, C₁₀), 173.66, 173.41, 173.32, 173.29, 173.07 (5s, Minor rotamers, C₅, C₁₀), 172.49 (d, *J*= 13.10 Hz, C₁₂, Major rotamer), 172.42 (d, *J*= 13.10 Hz, C₁₂, Minor rotamer), 172.97, 167.91 (2s, Major rotamers, C₅, C₁₀), 60.38 (d, *J*= 7.30 Hz, C₁₁, Major rotamer), 60.41 (d, *J*= 6.00 Hz, C₁₁, Minor rotamer), 59.26, 59.22 (2s, Major rotamers, C₄, C₉), 59.18, 59.16 (2s, Minor rotamers, C₄, C₉), 53.34 (Minor rotamer, C₁₄), 53.29, 53.27 (Major rotamers, C₁₄), 48.85 (Minor rotamer, C₁₄), 47.78, 47.75, 47.69, 47.65 (Minor rotamers, C₄, C₉, C₁₄, C₁, C₆), 47.60, 47.60 (Major rotamers, C₄, C₉, C₁₄, C₁, C₆), 46.61 (Major rotamer, C₁, C₆), 46.38, 46.34 (Minor rotamers, C₁, C₆), 37.49 (d, *J*= 89.45 Hz, C_a, Minor rotamer), 37.41 (d, *J*= 89.73 Hz, C_a, Minor rotamer), 37.31 (d, *J*= 89.88 Hz, C_a, Minor rotamer), 37.28 (d, *J*= 90.18 Hz, C_a, Major rotamer), 31.67, 30.95, 30.65, 30.03, 29.76 (5s, C₃, C₈), 29.41, 29.38 (2s, Major rotamers, C₃, C₈), 28.03, 28.77 (Minor rotamer, C₂, C₇, C₁₃, C_b), 28.00 (2s, Major rotamers, C₃, C₈), 24.21, 24.12, 24.04 (3s, Minor rotamers, C₂, C₇, C₁₃, C_b), 23.88 (Major rotamer, C₂, C₇, C₁₃, C_b), 23.53 ((d, *J*= 10.20 Hz, C_d, Minor rotamer), 23.52 (d, *J*= 10.20 Hz, C_d, Major rotamer), 23.48 (d, *J*= 10.22 Hz, C_d, Minor rotamer), 22.71, 22.66 (Major rotamers, C₂, C₇, C₁₃, C_b).

MS (ESI-) *m/z* 390.18 [M+H]⁺, 440.19 [M+Na]⁺

HRMS (ESI-) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for [C₁₈H₃₃N₃O₆P⁺]: 418.2102, found: 418.2100.

$[\alpha]_D^{25.00}$: -11.22(H₂O, c = 0.53, 25.00 °C).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5f(OH)-OEt (III.7f)



Yellow solid.

55% yield

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (13:11:38:31:4:3) δ 52.84 (s, Minor rotamer), 52.76 (s, Minor rotamer), 52.58 (s, Major rotamer), 52.49 (s, Minor rotamer), 52.25 (s, Minor rotamer), 51.98 (s, Minor rotamer).

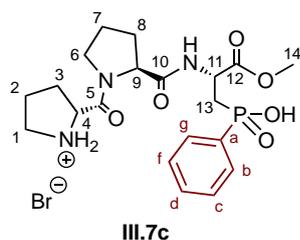
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.54-4.45 (m, 2H, H₄, H₉), 4.17-4.09 (m, 1H, H₁₁), 3.80, 3.79 (2s, 3H, H₁₄), 3.72-3.39 (m, 4H, H₁, H₆), 2.61-2.33 (m, 4H, H₃, H₈), 2.12-2.04 (m, 6H, H₂, H₇, H₁₃), 1.96-1.86 (m, 2H, H_a), 1.13 (s, 9H, H_d).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) Analysis in progress

MS (ESI-) m/z 432.23[M]⁺.

HRMS (ESI-) m/z: [M]⁺ Calcd. for [C₁₉H₃₅N₃O₆P⁺]: 432.2258, found: 432.2265.

$[\alpha]_D^{25.00}$: -04.00(H₂O, c = 0.50, 25.00 °C).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5_c(OH)-OEt (III.7_c)

Yellow solid.

56% yield

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (7:2:9:2:4:32:4:28:12) δ 36.93 (s, Minor rotamer), 36.83 (s, Minor rotamer), 36.76 (s, Minor rotamer), 36.66 (s, Minor rotamer), 36.47 (s, Minor rotamer), 36.14 (s, Major rotamer), 36.01 (s, Minor rotamer), 35.79 (s, Minor rotamer), 35.45 (s, Minor rotamer).

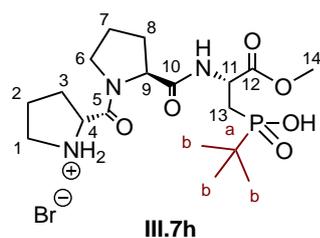
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.74-7.66 (m, 2H, H_g, H_b), 7.59-7.58 (m, 1H, H_d), 7.53-7.50 (m, 2H, H_f, H_c), 4.65-4.42 (m, 2H, H₄, H₉), 4.39-4.32 (m, 1H, H₁₁), 3.75-3.30 (m, 7H, H₁, H₆, H₁₄), 2.56-2.35 (m, 4H, H₃, H₈), 2.19-1.70 (m, 7H, H₂, H₇, H₁₃).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.61, 173.36 (2s, C₅, C₁₀), 172.58 (d, *J*= 11.50 Hz, C₁₁, Major rotamer), 172.38 (d, *J*= 10.80 Hz, C₁₁, Minor rotamer), 168.00, 167.95 (2s, C₅, C₁₀), 132.64 (d, *J*= 128.66 Hz, C_a), 132.41 (d, *J*= 129.88 Hz, C_a), 132.32 (d, *J*= 5.28 Hz, C_d, Minor rotamer), 132.30 (d, *J*= 5.65 Hz, C_d, Major rotamer), 130.93, 130.83 (2s, C_g, C_b), 128.73 (d, *J*= 12.57 Hz, C_f, C_c, Major rotamer), 128.69 (d, *J*= 12.57 Hz, C_f, C_c, Major rotamer), 60.77, 60.55 (2s, C₁₁), 59.22, 59.19 (2s, C₄, C₉), 52.93 (s, C₁₄), 48.63, 48.62, 48.32, 48.29 (4s, C₄, C₉), 47.46 (C₆, C₁, Major rotamer), 46.55, 46.44 (2s, C₆, C₁, Minor rotamer), 31.53, 30.58 (2s, C₃, C₈, Minor rotamers), 29.27 (C₂, C₇, Major rotamer), 27.95, 27.86 (2s, Minor rotamers, C₂, C₇, C₃, C₈), 24.01 (d, *J*= 6.10 Hz, C₁₃, Minor rotamer), 23.83 (d, *J*= 5.90 Hz, C₁₃, Major rotamer).

MS (ESI-) *m/z* 438.18 [M]⁺, 460.16 [M-H+Na]⁺

HRMS (ESI-) *m/z*: [M]⁺ Calcd. for [C₂₀H₂₉N₃O₆P⁺]: 438.1789, found: 438.1783.

[α]_D^{25.00}: -30.00 (H₂O, *c* = 0.50, 25.00 °C).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5_h(OH)-OEt (III.7_h)

Yellow solid.

45% yield

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (3:2:1:52:36:6) δ 65.31 (s, Minor rotamer), 65.22 (s, Minor rotamer), 64.62 (s, Minor rotamer), 60.29 (s, Major rotamer), 60.22 (s, Minor rotamer), 59.93 (s, Minor rotamer).

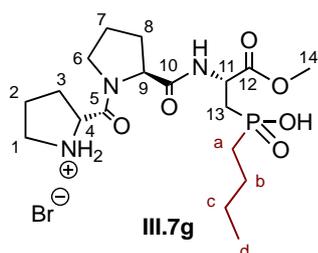
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.79-4.59 (m, 2H, H₄, H₅), 4.49-4.46 (m, 1H, H₁₁), 3.74, 3.73 (2s, 3H, H₁₄), 3.61-3.33 (m, 4H, H₁, H₆), 2.56-2.21 (m, 4H, H₃, H₈), 2.09-1.95 (m, 6H, H₂, H₇, H₁₃), 1.11 (d, J = 16.10 Hz, 9H, H_b), 1.10 (d, J = 16.28 Hz, 9H, H_b).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.62 (Major rotamer, C₅, C₁₀), 173.55, 173.34, 173.24, 173.04 (4s, C₅, C₁₀, Minor rotamers), 172.70 (d, J = 10.20 Hz, Major rotamer, C₁₂), 172.62 (d, J = 10.20 Hz, Minor rotamer, C₁₂), 168.04 (Major rotamer, C₅, C₁₀), 167.95 (Minor rotamer, C₅, C₁₀), 59.97 (d, J = 143.30 Hz, C₁₁, Minor rotamer), 59.98 (d, J = 151.52 Hz, C₁₁, Major rotamer), 53.25 (Minor rotamer, C₁₄), 53.23 (Major rotamer, C₁₄), 47.79, 47.74, 47.70, 47.61, 47.58 (5s, Minor rotamer, C₄, C₉, C₁, C₆), 46.59 (Major rotamer, C₁, C₆), 32.19 (d, J = 93.34 Hz, C_a, Minor rotamer), 32.11 (d, J = 93.80 Hz, C_a, Major rotamer), 28.71 (d, J = 135.35, Major rotamer, C₃, C₈), 28.70 (d, J = 141.41, Minor rotamer, C₃, C₈), 25.04, 24.79, 24.21, 24.16, 24.09, 24.02, 23.96 (7s, Minor rotamers, C₂, C₇, C₁₃, C₄, C₉), 23.88 (Major rotamer, C₂, C₇, C₁₃), 22.86 (C_b).

MS (ESI-) m/z 418.21 [M+H]⁺, 440.19 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI-) m/z : [M]⁺ Calcd. for [C₁₈H₃₃N₃O₆P⁺]: 418.2102, found: 418.2093.

[α]_D^{25.00}: -14.59 (H₂O, c = 0.85, 25.00 °C).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5_g(OH)-OEt (III.7_g)

Yellow solid.

58% yield

^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of rotamers (42:32:14:12) δ 42.76 (s, Major rotamer), 42.43 (s, Minor rotamer), 42.09 (s, Minor rotamer), 42.01 (s, Minor rotamer).

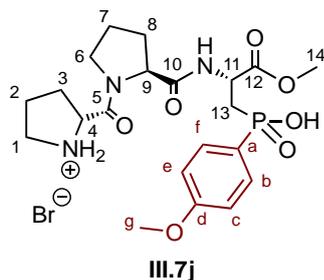
^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.42-4.58 (m, 2H, H_4 , H_9), 4.47-4.42 (m, 1H, H_{11}), 3.73, 3.72 (2s, 3H, H_{14}), 3.60-3.32 (m, 4H, H_1 , H_6), 2.55-2.26 (m, 4H, H_3 , H_8), 2.08-1.94 (m, 6H, H_2 , H_7 , H_{13}), 1.78-1.71 (m, 2H, H_a), 1.50-1.48 (m, 2H, H_b), 1.40-1.31 (m, 2H, H_c), 0.86 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H, H_d).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 173.77, 173.46 (2s, C_5 , C_{10}), 172.61, 172.52, 172.49, 172.41 (4s, C_{12}), 167.98, 167.93 (2s, C_5 , C_{10}), 60.71 (Minor rotamer, C_{11}), 60.61 (Major rotamer, C_{11}), 59.22, 59.19 (2s, C_4 , C_9), 53.30 (s, C_{14} , Minor rotamer), 53.25, 53.23 (2s, C_{14} , Major rotamer), 47.87, 47.75 (2s, C_4 , C_9), 47.55, 47.53 (2s, C_1 , C_6 , Minor rotamer), 46.56 (Major rotamer, C_1 , C_6), 29.89, 29.60, 29.36, 29.01, 28.72, 27.98, 27.77 (7s, C_3 , C_8 , C_a), 24.10, 24.03 (Minor rotamer, C_2 , C_7 , C_{13}), 23.23, 23.07, 22.92, 22.89 (4s, C_b , C_c), 12.73 (C_d).

MS (ESI-) m/z 418.21 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 440.19 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI-) m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Calcd. for [$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}^+$]: 418.2102, found: 418.2103.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.00}$: -14.00 (H_2O , $c = 0.50$, 25.00 $^\circ\text{C}$).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5_i(OH)-OEt (III.7_j)

Yellow solid.

40% yield

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (8:42:5:4:41) δ 36.54 (s, Minor rotamer), 35.08 (Major rotamer), 34.86 (s, Minor rotamer), 34.71 (s, Minor rotamer), 34.65 (s, Minor rotamer).

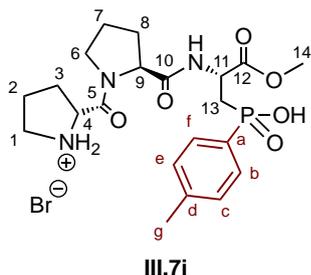
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.67-7.59 (m, 2H, H_b, H_f), 7.11-7.05 (m, 2H, H_c, H_e), 4.60-4.29 (m, 2H, H₄, H₉), 3.83 (s, 3H, H_g), 3.71-3.29 (m, 8H, H₁₁, H₁, H₆, H₁₄), 2.55-2.23 (m, 4H, H₃, H₈), 2.21-1.62 (m, 6H, H₇, H₂, H₁₃).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.61, 173.36 (2s, C₅, C₁₀), 172.58 (d, *J* = 11.50 Hz, C₁₁, Major rotamer), 172.38 (d, *J* = 10.80 Hz, C₁₁, Minor rotamer), 168.00, 167.95 (2s, C₅, C₁₀), 132.64 (d, *J* = 128.66 Hz, C_a), 132.41 (d, *J* = 129.88 Hz, C_a), 132.32 (d, *J* = 5.28 Hz, C_d, Minor rotamer), 132.30 (d, *J* = 5.65 Hz, C_d, Major rotamer), 133.13, 133.01 (2s, C_g, C_b), 114.26 (d, *J* = 13.50 Hz, C_f, C_c, Major rotamer), 114.21 (d, *J* = 14.07 Hz, C_f, C_c, Minor rotamer), 60.72, 60.54, 59.22 (3s, C₄, C₉), 55.35 (C_g), 60.77, 60.55 (2s, C₁₁), 52.93 (s, C₁₄), 48.63, 48.62, 48.32, 47.46 (C₆, C₁, Major rotamer), 46.55, 46.44 (2s, C₆, C₁, Minor rotamer), 29.25 (C₃, C₈, Major rotamer), 27.95, 27.85 (2s, C₃, C₈, Minor rotamer), 24.01, 23.95, 23.86, 23.80 (4s, C₂, C₇, C₁₃).

MS (ESI-) *m/z* 468.19 [M+H]⁺.

HRMS (ESI-) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for [C₂₁H₃₁N₃O₇P⁺]: 468.1895, found: 468.1894.

[α]_D^{25.00}: -18.67 (H₂O, *c* = 0.75, 25.00 °C).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5_i(OH)-OEt (III.7i)

Yellow solid.

73% yield

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) mixture of rotamers (7:10:37:42:4) δ 36.77 (s, Minor rotamer), 36.74 (s, Minor rotamer), 33.11 (s, Minor rotamer), 32.91 (s, Major rotamer), 32.72 (s, Minor rotamer).

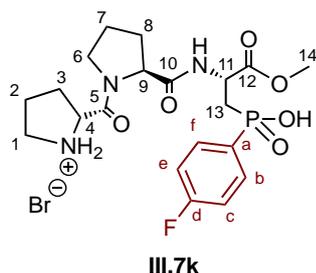
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.51-7.43 (m, 2H, H_b, H_f), 7.30-7.22 (m, 2H, H_c, H_e), 4.53-4.22 (m, 3H, H₄, H₉, H₁₁), 3.67-3.25 (m, 7H, H₁, H₆, H₁₄), 2.45-1.55 (m, 14H, H₃, H₈, H_g, H₇, H₂, H₁₃).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 173.58, 173.36 (2s, C₅, C₁₀), 172.70 (d, J = 11.10 Hz, C₁₁, Major rotamer), 172.46 (d, J = 10.87 Hz, C₁₁, Minor rotamer), 168.03, 167.97 (2s, C₅, C₁₀), 130.98 (d, J = 10.57 Hz, C_b, C_f, Minor rotamer), 130.95 (d, J = 10.40 Hz, C_b, C_f, Major rotamer), 130.56 (C_a), 129.85, 129.72 (2s, C_d), 129.32, 129.28, 129.19, 129.15 (4s, C_e, C_c), 60.80, 60.56, 59.21 (3s, C₄, C₉, C₁₁), 52.86, 48.44, 47.45, 46.53, 46.39 (5s, C₁₄, C₁, C₆), 31.71, 30.76, 29.23, 27.94, 27.81 (5s, C₃, C₈, C₂, C₇, C₁₃), 24.00, 23.97, 23.85, 23.79 (4s, C₂, C₇, C₁₃), 20.63 (C_g, Minor rotamer), 20.57 (C_g, Major rotamer).

MS (ESI-) m/z 452.19 [M+H]⁺, 474.18 [M-H+Na]⁺.

HRMS (ESI-) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for [C₂₁H₃₁N₃O₆P⁺]: 452.1945, found: 452.1945.

$[\alpha]_D^{25.00}$: -30.00 (H₂O, c = 0.50, 25.00 °C).

H.Br.H.Pro-Pro- III.5_k(OH)-OEt (III.7_k)

Yellow solid.

68% yield

^{31}P { $^1\text{H}}$ NMR (162MHz, D_2O) mixture of rotamers (45:55) δ 33.30 (s, Minor rotamer), 32.90 (Major rotamer).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.70-7.67 (m, 2H, H_b , H_f), 7.26-7.21 (m, 2H, H_c , H_e), 4.62-4.33 (m, 3H, H_4 , H_9 , H_{11}), 3.75-3.33 (m, 7H, H_1 , H_6 , H_{14}), 2.55-1.76 (m, 10H, H_3 , H_8 , H_7 , H_2 , H_{13}).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 173.64, 173.39 (2s, C_5 , C_{10}), 172.70 (d, $J= 11.10$ Hz, C_{11} , Major rotamer), 172.46 (d, $J= 10.87$ Hz, C_{11} , Minor rotamer), 168.04, 167.95 (2s, C_5 , C_{10}), 130.98 (d, $J= 10.57$ Hz, C_b , C_f , Minor rotamer), 130.95(d, $J= 10.40$ Hz, C_b , C_f , Major rotamer), 130.56 (C_a), 129.85, 129.72 (2s, C_d), 129.32, 129.28, 129.19, 129.15 (4s, C_e , C_c), 60.80, 60.54, 59.24 (3s, C_4 , C_9 , C_{11}), 52.94, 48.81, 48.67, 47.47, 46.45 (5s, C_{14} , C_1 , C_6), 31.71, 30.75, 29.31, 27.96, 27.86 (5s, C_3 , C_8 , C_2 , C_7 , C_{13}), 24.03, 23.97, 23.87, 23.81 (4s, C_2 , C_7 , C_{13}).

MS (ESI-) m/z 456.17 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 478.15 [$\text{M}-\text{H}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI-) m/z : [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Calcd. for [$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{P}^+$]: 456.1695, found: 456.1695.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.00}$: -18.82 (H_2O , $c = 0.85$, 25.00 $^\circ\text{C}$).

E. Asymmetric Michael addition reactions

The reaction conversion was determined by chiral Gas Chromatography (GC). Diastereoselectivities were determined by ^1H NMR of the product after purification by measuring the *syn* to *anti* integral ratio of aldehyde signals. The results were confirmed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). After assigning the stereoisomers by comparison with those reported in the literature, different enantiomeric excesses of *syn* isomers of the synthesized products were reported and determined by HPLC.

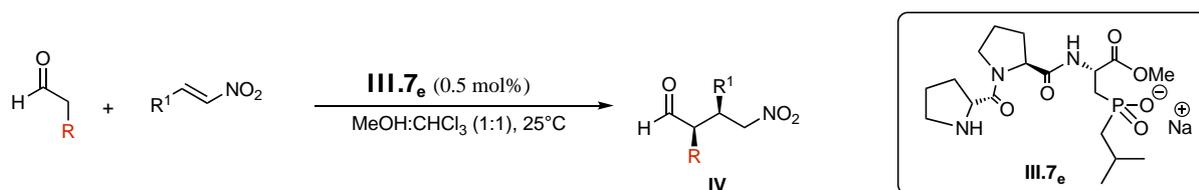
E. 1. General procedure for the 1,4-addition of aldehydes with nitroalkenes

E. 1. a. Racemate reactions

10 mol% of the L/D proline was introduced in a single-necked flask of 100 mL, a mixture of chloroform: 2-propanol (9:1 75.00 mL) was added afterwards. The nitroolefin (5.00 mmol, 1.00 equiv.) and the aldehyde (15.00 mmol, 3.00 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature. The reaction conversion was monitored by GC.

Purification: the crude was concentrated under reduced pressure and dissolved in minimum ethyl acetate (20.00 mL). The organic layer was washed twice with an aqueous sodium hydrogenocarbonate solution (5.00 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum.

E. 1. b. Enantioselective reactions

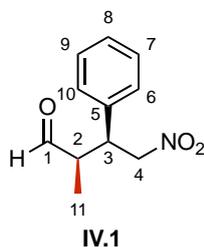


0.5 mol% of the catalyst **III.7_e** was dissolved in a mixture of chloroform: Methanol (1:1 10.00 mL). The nitroolefin (1.00 mmol, 1.00 equiv.) and the aldehyde (3.00 mmol, 3.00 equiv.) were added at 0°C, then the reaction mixture was stirred at room temperature. The reaction conversion was monitored by GC.

Purification: The crude was concentrated under reduced pressure and dissolved in minimum ethyl acetate (15.00 mL) and the organic layer was washed twice with water (5.00 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated.

E. 1. c. Product descriptions

(2*R*, 3*S*)-2-methyl-4-nitro-3-phenylbutanal



Yellow oil.

96% yield

¹H NMR (*syn*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.71 (d, *J*= 1.70 Hz, 1H, H₁), 7.36-7.29 (m, 3H, H₆, H₈, H₁₀), 7.18-7.15 (m, 2H, H₇, H₉), 4.82-4.65 (m, 2H, H₄), 3.84-3.78 (m, 1H, H₃), 2.83-2.73 (m, 1H, H₂), 1.00 (d, *J*= 7.30 Hz, 3H, H₁₁).

¹H NMR (*anti*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.54 (d, *J*= 1.70 Hz, 1H, H₁), 7.36-7.29 (m, 3H, H₆, H₈, H₁₀), 7.18-7.15 (m, 2H, H₇, H₉), 4.82-4.65 (m, 2H, H₄), 3.84-3.78 (m, 1H, H₃), 2.83-2.73 (m, 1H, H₂), 1.21 (d, *J*= 7.30 Hz, 3H, H₁₁).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1.00 mL/min, *t*_{ret} (min): 14.47 (*anti*), 22.81 (*syn*, major), 26.93 (*syn*, minor), 28.93 (*anti*).

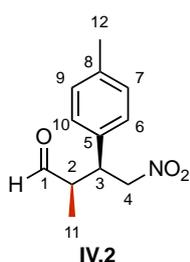
***Syn:anti* (racemate):** 60:40.

***Syn:anti*:** 92:08

***e.r.*:** 92:08

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

(2*R*, 3*S*)-2-methyl-4-nitro-3-phenylbutanal



Yellow oil.

92% yield

¹H NMR (*syn*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.66 (d, *J*= 1.60 Hz, 1H, H₁), 7.13 -7.03 (m, 4H, H₆, H₇, H₁₀, H₉), 4.79-4.61 (m, 2H, H₄), 3.80-3.74 (m, 1H, H₃), 2.76-2.70 (m, 1H, H₂), 2.29 (s, 3H, H₁₂), 0.95 (d, *J*= 7.30 Hz, 3H, H₁₁).

¹²³ R. Husmann, M. Jörres, G. Raabe, C. Bolm, *Chem. – Eur. J.*, **2010**, *16*, 12549-12552.
<https://doi.org/10.1002/chem.201001764>

$^1\text{H NMR}$ (*anti*) (400MHz, CDCl_3) δ 9.49 (d, $J= 1.80$ Hz, 1H, H_1), 7.13 -7.03 (m, 4H, H_6 , H_7 , H_{10} , H_9), 4.79-4.61 (m, 2H, H_4), 3.80-3.74 (m, 1H, H_3), 2.76-2.70 (m, 1H, H_2), 2.29 (s, 3H, H_{12}), 1.16 (d, $J= 7.30$ Hz, 3H, H_{11}).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 13.80 (*anti*), 22.07 (*syn*, major), 26.13 (*syn*, minor), 31.24 (*anti*).

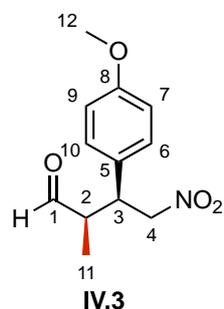
***Syn:anti* (racemate):** 50:50.

***Syn:anti*:** 90:10

***e.r.*:** 90:10

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

(2*R*, 3*S*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-nitrobutanal



Yellow oil.

83% yield

$^1\text{H NMR}$ (*syn*) (400MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J= 1.60$ Hz, 1H, H_1), 7.10 -7.03 (m, 2H, H_6 , H_{10}) 6.83-6.80 (m, 2H, H_7 , H_9), 4.75-4.57 (m, 2H, H_4), 3.79-3.72 (m, 1H, H_2), 3.71 (s, 3H, H_{12}), 2.75-2.64 (m, 1H, H_3), 0.95 (d, $J= 7.30$ Hz, 3H, H_{11}).

$^1\text{H NMR}$ (*anti*) (400MHz, CDCl_3) δ 9.46 (d, $J= 1.80$ Hz, 1H, H_1), 7.10 -7.03 (m, 2H, H_6 , H_{10}) 6.83-6.80 (m, 2H, H_7 , H_9), 4.75-4.57 (m, 2H, H_4), 3.71 (s, 3H, H_{12}), 2.75-2.64 (m, 1H, H_3), 1.13 (d, $J= 7.30$ Hz, 3H, H_{11}).

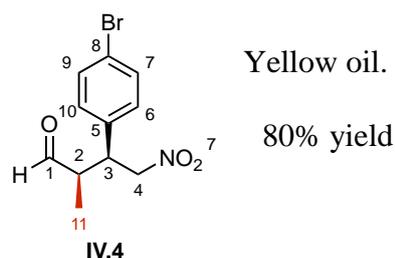
HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 17.90 (*anti*), 26.90 (*anti*), 30.39 (*syn*, major), 34.10 (*syn*, minor).

***Syn:anti* (racemate):** 55:45.

***Syn:anti*:** 89:11

***e.r.*:** 87:13

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

(2R, 3S)-3-(4-bromophenyl)-2-methyl-4-nitrobutanal

$^1\text{H NMR (syn) (400MHz, CDCl}_3)$ δ 9.69 (d, $J= 1.50$ Hz, 1H, H₁), 7.49 -7.46 (m, 2H, H₇, H₉) 7.11-7.05 (m, 2H, H₆, H₁₀), 4.81-4.62 (m, 2H, H₄), 3.81-3.75 (m, 1H, H₂), 2.79-2.71 (m, 1H, H₃), 1.01 (d, $J= 7.30$ Hz, 3H, H₁₁).

$^1\text{H NMR (anti) (400MHz, CDCl}_3)$ δ 9.53 (d, $J= 1.50$ Hz, 1H, H₁), 7.49 -7.46 (m, 2H, H₆, H₁₀) 7.11-7.05 (m, 2H, H₇, H₉), 4.81-4.62 (m, 2H, H₄), 3.81-3.75 (m, 1H, H₂), 2.79-2.71 (m, 1H, H₃), 1.22 (d, $J= 7.30$ Hz, 3H, H₁₁).

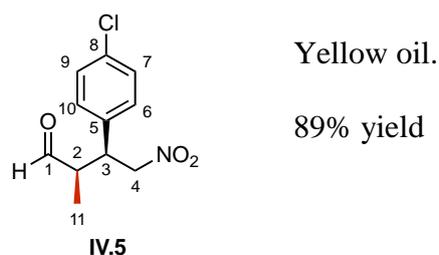
HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 12.62 (*anti*), 19.58 (*syn*, major), 20.99 (*syn*, minor), 27.43 (*anti*).

Syn:anti (racemate): 63:37.

Syn:anti: 86:14

e.r.: 87:13

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁴

(2R, 3S)-3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-nitrobutanal

$^1\text{H NMR (syn) (400MHz, CDCl}_3)$ δ 9.70 (d, $J= 1.50$ Hz, 1H, H₁), 7.29 -7.28 (m, 2H, H₇, H₉) 7.18-7.06 (m, 2H, H₆, H₁₀), 4.82-4.63 (m, 2H, H₄), 3.82-3.76 (m, 1H, H₂), 2.83-2.73 (m, 1H, H₃), 1.02 (d, $J= 7.30$ Hz, 3H, H₁₁).

$^1\text{H NMR (anti) (400MHz, CDCl}_3)$ δ 9.55 (d, $J= 1.50$ Hz, 1H, H₁), 7.29 -7.28 (m, 2H, H₇, H₉) 7.18-7.06 (m, 2H, H₆, H₁₀), 4.82-4.63 (m, 2H, H₄), 3.82-3.76 (m, 1H, H₂), 2.83-2.73 (m, 1H, H₃), 1.23 (d, $J= 7.30$ Hz, 3H, H₁₁).

¹²⁴ J. Borges-González, I. García-Monzón, T. Martín, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 2141-2147.
<https://www.doi.org/10.1002/adsc.201900247>

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/iPrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 12.40 (*anti*), 17.83 (*syn*, major), 20.14 (*syn*, minor), 29.83 (*anti*).

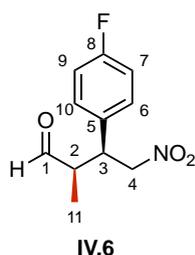
Syn:anti (racemate): 58:42.

Syn:anti: 89:11

e.r.: 86:14

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁴

(2*R*, 3*S*)-3-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-4-nitrobutanal



Yellow oil.

92% yield

¹H NMR (*syn*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.63 (d, J = 1.50 Hz, 1H, H₁), 7.18 -7.10 (m, 2H, H₆, H₁₀) 7.00-6.95 (m, 2H, H₇, H₉), 4.79-4.58 (m, 2H, H₄), 3.81-3.75 (m, 1H, H₂), 2.76-2.67 (m, 1H, H₃), 0.93 (d, J = 7.30 Hz, 3H, H₁₁).

¹H NMR (*anti*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.46 (d, J = 1.60 Hz, 1H, H₁), 7.18 -7.10 (m, 2H, H₆, H₁₀) 7.00-6.95 (m, 2H, H₇, H₉), 4.79-4.58 (m, 2H, H₄), 3.81-3.75 (m, 1H, H₂), 2.76-2.67 (m, 1H, H₃), 1.15 (d, J = 7.30 Hz, 3H, H₁₁).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/iPrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 11.59 (*anti*), 18.17 (*syn*, major), 20.50 (*syn*, minor), 25.63 (*anti*).

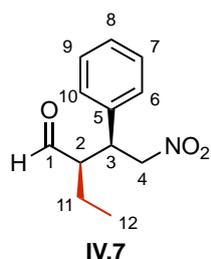
Syn:anti (racemate): 55:45.

Syn:anti: 94:06

e.r.: 85:15

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁴

(2*R*, 3*S*)-2-ethyl-4-nitro-3-phenylbutanal



Yellow oil.

90% yield

$^1\text{H NMR (syn) (400MHz, CDCl}_3)$ δ 9.72 (d, $J= 2.60$ Hz, 1H, H₁), 7.37 -7.27 (m, 3H, H₆, H₁₀, H₈) 7.19-7.17 (m, 2H, H₇, H₉), 4.88-4.58 (m, 2H, H₄), 3.83-3.76 (m, 1H, H₂), 2.71-2.65 (m, 1H, H₃), 1.58-1.45 (m, 2H, H₁₁), 0.84 (t, $J= 7.50$ Hz, 3H, H₁₂).

$^1\text{H NMR (anti) (400MHz, CDCl}_3)$ δ 9.45 (d, $J= 2.90$ Hz, 1H, H₁), 7.37 -7.27 (m, 3H, H₆, H₁₀, H₈) 7.19-7.17 (m, 2H, H₇, H₉), 4.88-4.58 (m, 2H, H₄), 3.83-3.76 (m, 1H, H₂), 2.71-2.65 (m, 1H, H₃), 1.58-1.45 (m, 2H, H₁₁), 0.99 (t, $J= 7.50$ Hz, 3H, H₁₂).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 12.64 (*anti*), 18.19 (*anti*). 20.10 (*syn*, minor), 22.02 (*syn*, major).

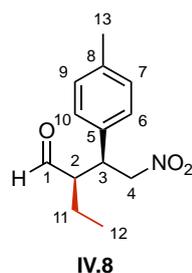
Syn:anti (racemate): 60:40.

Syn:anti: 81:19

e.r: 72:28

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

(2*R*, 3*S*)-2-ethyl-4-nitro-3-(*p*-tolyl)butanal



Yellow oil.

90% yield

$^1\text{H NMR (syn) (400MHz, CDCl}_3)$ δ 9.52 (d, $J= 2.60$ Hz, 1H, H₁), 6.98 -6.94 (m, 2H, H₆, H₁₀) 6.90-6.88 (m, 2H, H₇, H₉), 4.60-4.40 (m, 2H, H₄), 3.61-3.55 (m, 1H, H₂), 2.51-2.41 (m, 1H, H₃), 2.14 (s, 3H, H₁₃), 1.36-1.29 (m, 2H, H₁₁), 0.80 (t, $J= 7.50$ Hz, 3H, H₁₂).

$^1\text{H NMR (anti) (400MHz, CDCl}_3)$ δ 9.29 (d, $J= 3.00$ Hz, 1H, H₁), 6.98 -6.94 (m, 2H, H₆, H₁₀) 6.90-6.88 (m, 2H, H₇, H₉), 4.60-4.40 (m, 2H, H₄), 3.61-3.55 (m, 1H, H₂), 2.51-2.41 (m, 1H, H₃), 2.14 (s, 3H, H₁₃), 1.36-1.29 (m, 2H, H₁₁), 0.80 (t, $J= 7.50$ Hz, 3H, H₁₂).

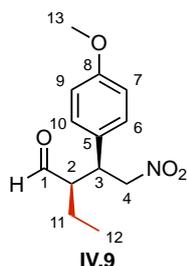
HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 12.25 (*anti*), 16.24 (*anti*). 18.20 (*syn*, major), 20.79 (*syn*, minor).

Syn:anti (racemate): 60:40.

Syn:anti: 84:16

e.r: 70:30

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

(2R, 3S)-2-ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-4-nitobutanal

Yellow oil.

83% yield

¹H NMR (syn) (400MHz, CDCl₃) δ 9.37 (d, J = 2.40 Hz, 1H, H₁), 6.81 -6.79 (m, 2H, H₆, H₁₀) 6.57-6.53 (m, 2H, H₇, H₉), 4.58-4.25 (m, 2H, H₄), 3.46 (s, 3H, H₁₃), 3.44-3.40 (m, 1H, H₂), 2.36-2.30 (m, 1H, H₃), 1.23-1.15 (m, 2H, H₁₁), 0.50 (t, J = 7.50 Hz, 3H, H₁₂).

¹H NMR (anti) (400MHz, CDCl₃) δ 9.15(d, J = 3.00 Hz, 1H, H₁), 6.81 -6.79 (m, 2H, H₆, H₁₀) 6.57-6.53 (m, 2H, H₇, H₉), 4.58-4.25 (m, 2H, H₄), 3.46 (s, 3H, H₁₃), 3.44-3.40 (m, 1H, H₂), 2.36-2.30 (m, 1H, H₃), 1.23-1.15 (m, 2H, H₁₁), 0.65 (t, J = 7.50 Hz, 3H, H₁₂).

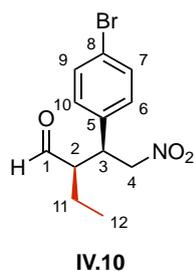
HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 15.95 (*anti*), 20.19(*anti*). 24.36 (*syn*, major), 26.37 (*syn*, minor).

Syn:anti (racemate): 55:45.

Syn:anti: 77:23

e.r.: 67:33

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

(2R, 3S)-3-(4-bromophenyl)-2-ethyl-4-nitrobutanal

Yellow oil.

90% yield

¹H NMR (syn) (400MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, J = 2.20 Hz, 1H, H₁), 7.45-7.39 (m, 2H, H₇, H₉) 7.08-7.05 (m, 2H, H₆, H₁₀), 4.77-4.56 (m, 2H, H₄), 3.79-3.73 (m, 1H, H₂), 2.68-2.62 (m, 1H, H₃), 1.54-1.44 (m, 2H, H₁₁), 0.82 (t, J = 7.50 Hz, 3H, H₁₂).

¹H NMR (anti) (400MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, J = 2.60 Hz, 1H, H₁), 7.45-7.39 (m, 2H, H₇, H₉) 7.08-7.05 (m, 2H, H₆, H₁₀), 4.77-4.56 (m, 2H, H₄), 3.79-3.73 (m, 1H, H₂), 2.68-2.62 (m, 1H, H₃), 1.54-1.44 (m, 2H, H₁₁), 0.97 (t, J = 7.40 Hz, 3H, H₁₂).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 96/04, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 31.27 (*anti*), 43.75(*anti*). 49.37 (*syn*, major), 54.74 (*syn*, minor).

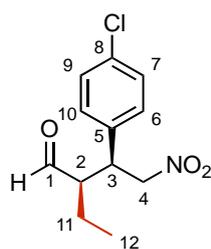
Syn:anti (racemate): 50:50.

Syn:anti: 87:13

e.r.: 80:20

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

(2*R*, 3*S*)-3-(4-chlorophenyl)-2-ethyl-4-nitrobutanal



Yellow oil.

70% yield

IV.11

¹H NMR (*syn*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.68 (d, J = 2.30 Hz, 1H, H₁), 7.26-7.06 (m, 4H, H₇, H₉, H₆, H₁₀), 4.77-4.54 (m, 2H, H₄), 3.80-3.74 (m, 1H, H₂), 2.70-2.63 (m, 1H, H₃), 1.56-1.43 (m, 2H, H₁₁), 0.82 (t, J = 7.50 Hz, 3H, H₁₂).

¹H NMR (*anti*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.48 (d, J = 2.60 Hz, 1H, H₁), 7.26-7.06 (m, 4H, H₇, H₉, H₆, H₁₀), 4.77-4.54 (m, 2H, H₄), 3.80-3.74 (m, 1H, H₂), 2.70-2.63 (m, 1H, H₃), 1.56-1.43 (m, 2H, H₁₁), 0.97 (t, J = 7.50 Hz, 3H, H₁₂).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 97/03, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 30.98 (*anti*), 49.61 (*anti*). 58.16 (*syn*, major), 69.32 (*syn*, minor).

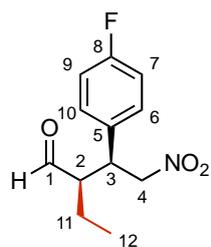
Syn:anti (racemate): 63:37.

Syn:anti: 95:05

e.r.: 80:20

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

(2*R*, 3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-2-ethyl-4-nitrobutanal



Yellow oil.

83% yield

IV.12

$^1\text{H NMR}$ (*syn*) (400MHz, CDCl_3) δ 9.70 (d, $J= 2.40$ Hz, 1H, H_1), 7.17-7.00 (m, 4H, H_7 , H_9 , H_6 , H_{10}), 4.75-4.56 (m, 2H, H_4), 3.82-3.76 (m, 1H, H_2), 2.68-2.62 (m, 1H, H_3), 1.54-1.45 (m, 2H, H_{11}), 0.82 (t, $J= 7.50$ Hz, 3H, H_{12}).

$^1\text{H NMR}$ (*syn*) (400MHz, CDCl_3) δ 9.47 (d, $J= 2.40$ Hz, 1H, H_1), 7.17-7.00 (m, 4H, H_7 , H_9 , H_6 , H_{10}), 4.75-4.56 (m, 2H, H_4), 3.82-3.76 (m, 1H, H_2), 2.68-2.62 (m, 1H, H_3), 1.54-1.45 (m, 2H, H_{11}), 0.98 (t, $J= 7.50$ Hz, 3H, H_{12}).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 90/10, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 16.72 (*anti*), 24.47 (*anti*). 27.66 (*syn*, major), 30.34 (*syn*, minor).

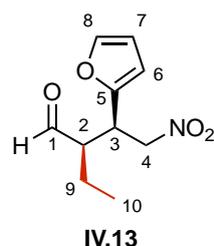
***Syn:anti* (racemate):** 67:33.

***Syn:anti*:** 86:14

***e.r.*:** 80:20

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁵

(2*R*, 3*S*)-2-ethyl-3-(furan-2-yl)-4-nitrobutanal



Yellow oil.

90% yield

$^1\text{H NMR}$ (*syn*) (400MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J= 1.80$ Hz, 1H, H_1), 7.26-7.25 (m, 1H, H_8), 6.20-6.19 (m, 1H, H_7), 6.10 (d, $J= 3.10$ Hz, 1H, H_6), 4.64-4.55 (m, 2H, H_4), 3.93 (td, $J= 8.60$, 5.50 Hz, 1H, H_3), 2.65 (tdd, $J= 7.20$, 5.20, 1.70 Hz, 1H, H_2), 1.49-1.41 (m, 2H, H_9), 0.78 (t, $J= 7.50$ Hz, 3H, H_{10}).

$^1\text{H NMR}$ (*anti*) (400MHz, CDCl_3) δ 9.49 (d, $J= 2.50$ Hz, 1H, H_1), 7.26-7.25 (m, 1H, H_8), 6.20-6.19 (m, 1H, H_7), 6.10 (d, $J= 3.10$ Hz, 1H, H_6), 4.64-4.55 (m, 2H, H_4), 3.93 (td, $J= 8.60$, 5.50 Hz, 1H, H_3), 2.65 (tdd, $J= 7.20$, 5.20, 1.70 Hz, 1H, H_2), 1.49-1.41 (m, 2H, H_9), 0.88 (t, $J= 7.50$ Hz, 3H, H_{10}).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 90/10, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 28.45 (*syn*, minor), 32.72 (*anti*). 34.95 (*anti*), 38.17 (*syn*, major).

***Syn:anti* (racemate):** 55:45.

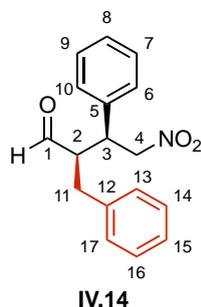
***Syn:anti*:** 92:08

¹²⁵ K.S. Feu, A.F. de la Torre, S. Silva, M.A.F., M. Junior, A.G. Corrêa, M.W. Paixão, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3169-3174.
<https://doi.org/10.1039/C4GC00098F>

e.r.: 66:34

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁶

2*R*, 3*S*)-2-benzyl-4-nitro-3-phenylbutanal



Yellow oil.

80% yield

¹H NMR (*syn*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.65 (d, J = 2.30 Hz, 1H, H₁), 7.28-7.21 (m, 10H, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 4.74-4.66 (m, 2H, H₄), 3.88 (td, J = 8.90, 5.90 Hz, 1H, H₃), 3.14-3.02 (m, 1H, H₂), 2.75-2.69 (m, 2H, H₁₁).

¹H NMR (*syn*) (400MHz, CDCl₃) δ 9.52 (d, J = 2.30 Hz, 1H, H₁), 7.28-7.21 (m, 10H, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 4.74-4.66 (m, 2H, H₄), 3.88 (td, J = 8.90, 5.90 Hz, 1H, H₃), 3.14-3.02 (m, 1H, H₂), 2.75-2.69 (m, 2H, H₁₁).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1.00 mL/min, t_{ret} (min): 11.87 (*anti*), 16.42 (*anti*). 18.70 (*syn*, major), 20.89 (*syn*, minor).

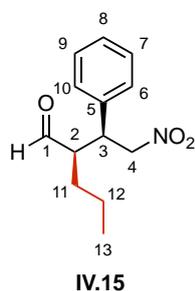
***Syn:anti* (racemate):** 50:50.

***Syn:anti*:** 85:15

e.r.: 87:13

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁵

(2*R*, 3*S*)-2-propyl-4-nitro-3-phenylbutanal



Yellow oil.

72% yield

¹²⁶ K. Xu, S. Zhang, Y. Hu, Z. Zha, Z. Wang, *Chem. - Eur. J.*, **2013**, *19*, 3573-3578. <https://doi.org/10.1002/chem.201202409>

¹H NMR (syn) (400MHz, CDCl₃) δ 9.56 (d, *J*= 2.60 Hz, 1H, H₁), , 7.23-7.07 (m, 5H, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀), 4.69-4.52 (m, 2H, H₄), 3.69 (td, *J*= 9.60, 5.20 Hz, 1H, H₃), 2.63-2.58 (m, 1H, H₂), 1.39-1.17 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 0.66 (t, *J*= 7.00 Hz, 3H, H₁₃).

¹H NMR (anti) (400MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, *J*= 2.90 Hz, 1H, H₁), 7.23-7.07 (m, 5H, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀), 4.69-4.52 (m, 2H, H₄), 3.69 (td, *J*= 9.60, 5.20 Hz, 1H, H₃), 2.63-2.58 (m, 1H, H₂), 1.39-1.17 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 0.66 (t, *J*= 7.00 Hz, 3H, H₁₃).

HPLC-analysis: chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 90/10, 1.00 mL/min, *t*_{ret} (min): 16.23 (*anti*), 24.93 (*anti*). 25.89 (*syn*, minor), 29.50 (*syn*, major).

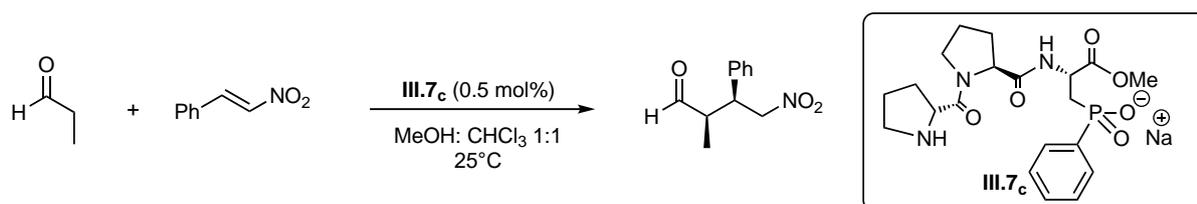
Syn:anti (racemate): 59:41.

Syn:anti: 88:12

e.r: 77:23

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²³

F. Catalyst recycling

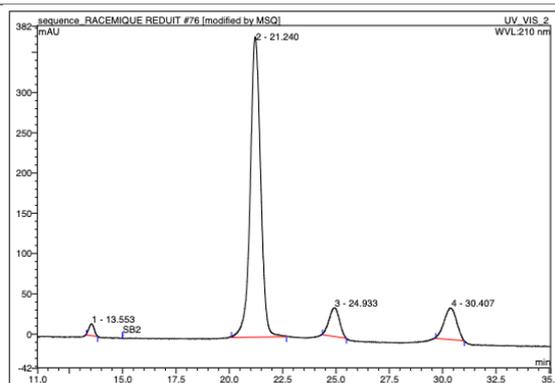


The conjugate addition of propanal with *trans*- β -nitrostyrene was performed in the presence of 0.5 mol% of **III.7c** as a catalyst according to the general procedure described above.

After reaction completion, the solvent was eliminated under reduced pressure and the crude was dissolved in ethyl acetate (20.00 mL). The organic phase was washed twice with distilled water (5.00 mL) and was lyophilized for recycling.

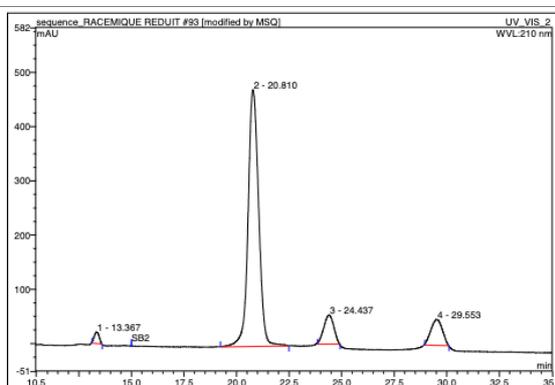
Cycle/t	selectivity	Diagram																																																
Cycle 0 20h	91:09 <i>syn:anti</i> 92:08 <i>e.r</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>Ret.Time min</th> <th>Peak Name</th> <th>Height mAU</th> <th>Area mAU*min</th> <th>Rel.Area %</th> <th>Amount mmol/L</th> <th>Type</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>14.55</td> <td>n.a.</td> <td>4.344</td> <td>1.206</td> <td>1.37</td> <td>n.a.</td> <td>BMB*</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>23.56</td> <td>n.a.</td> <td>117.855</td> <td>74.501</td> <td>84.43</td> <td>n.a.</td> <td>BMB*</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>27.73</td> <td>n.a.</td> <td>9.588</td> <td>5.299</td> <td>6.01</td> <td>n.a.</td> <td>BMB*</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>35.08</td> <td>n.a.</td> <td>10.360</td> <td>7.236</td> <td>8.20</td> <td>n.a.</td> <td>BMB*</td> </tr> <tr> <td>Total:</td> <td></td> <td></td> <td>142.147</td> <td>88.243</td> <td>100.00</td> <td>0.000</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount mmol/L	Type	1	14.55	n.a.	4.344	1.206	1.37	n.a.	BMB*	2	23.56	n.a.	117.855	74.501	84.43	n.a.	BMB*	3	27.73	n.a.	9.588	5.299	6.01	n.a.	BMB*	4	35.08	n.a.	10.360	7.236	8.20	n.a.	BMB*	Total:			142.147	88.243	100.00	0.000	
No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount mmol/L	Type																																											
1	14.55	n.a.	4.344	1.206	1.37	n.a.	BMB*																																											
2	23.56	n.a.	117.855	74.501	84.43	n.a.	BMB*																																											
3	27.73	n.a.	9.588	5.299	6.01	n.a.	BMB*																																											
4	35.08	n.a.	10.360	7.236	8.20	n.a.	BMB*																																											
Total:			142.147	88.243	100.00	0.000																																												
Cycle 1 24h	91:09 <i>syn:anti</i> 92:08 <i>e.r</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>Ret.Time min</th> <th>Peak Name</th> <th>Height mAU</th> <th>Area mAU*min</th> <th>Rel.Area %</th> <th>Amount mmol/L</th> <th>Type</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>13.71</td> <td>n.a.</td> <td>21.106</td> <td>5.888</td> <td>1.43</td> <td>n.a.</td> <td>BMB*</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>21.55</td> <td>n.a.</td> <td>558.306</td> <td>338.214</td> <td>82.21</td> <td>n.a.</td> <td>BMB*</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>25.40</td> <td>n.a.</td> <td>56.694</td> <td>29.831</td> <td>7.25</td> <td>n.a.</td> <td>BMB*</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>31.15</td> <td>n.a.</td> <td>54.857</td> <td>37.477</td> <td>9.11</td> <td>n.a.</td> <td>BMB*</td> </tr> <tr> <td>Total:</td> <td></td> <td></td> <td>690.963</td> <td>411.410</td> <td>100.00</td> <td>0.000</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount mmol/L	Type	1	13.71	n.a.	21.106	5.888	1.43	n.a.	BMB*	2	21.55	n.a.	558.306	338.214	82.21	n.a.	BMB*	3	25.40	n.a.	56.694	29.831	7.25	n.a.	BMB*	4	31.15	n.a.	54.857	37.477	9.11	n.a.	BMB*	Total:			690.963	411.410	100.00	0.000	
No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount mmol/L	Type																																											
1	13.71	n.a.	21.106	5.888	1.43	n.a.	BMB*																																											
2	21.55	n.a.	558.306	338.214	82.21	n.a.	BMB*																																											
3	25.40	n.a.	56.694	29.831	7.25	n.a.	BMB*																																											
4	31.15	n.a.	54.857	37.477	9.11	n.a.	BMB*																																											
Total:			690.963	411.410	100.00	0.000																																												

Cycle 2 90:10 *syn:anti*
48h 90:10 *e.r*



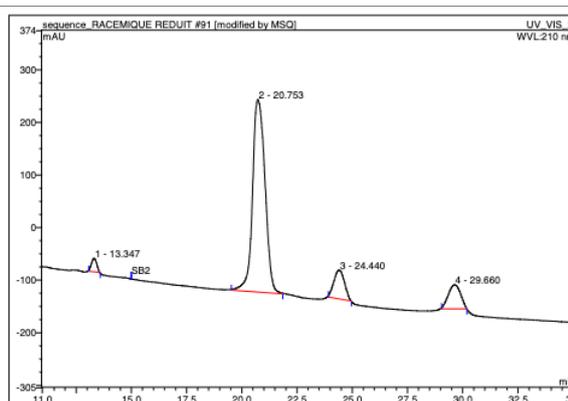
No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount mmol/L	Type
1	13.55	n.a.	14.160	3.903	1.51	n.a.	BMB*
2	21.24	n.a.	372.525	209.508	81.00	n.a.	BMB*
3	24.93	n.a.	34.984	19.353	7.48	n.a.	BMB*
4	30.41	n.a.	38.764	25.878	10.01	n.a.	BMB*
Total:			460.433	258.642	100.00	0.000	

Cycle 3 90:10 *syn:anti*
72h 90:10 *e.r*



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount mmol/L	Type
1	13.37	n.a.	20.384	5.458	1.62	n.a.	BMB*
2	20.81	n.a.	472.291	273.206	81.29	n.a.	BMB*
3	24.44	n.a.	52.589	28.357	8.44	n.a.	BMB*
4	29.55	n.a.	46.743	29.055	8.65	n.a.	BMB*
Total:			592.008	336.075	100.00	0.000	

Cycle 4 89:11 *syn:anti*
72h 89:11 *e.r*



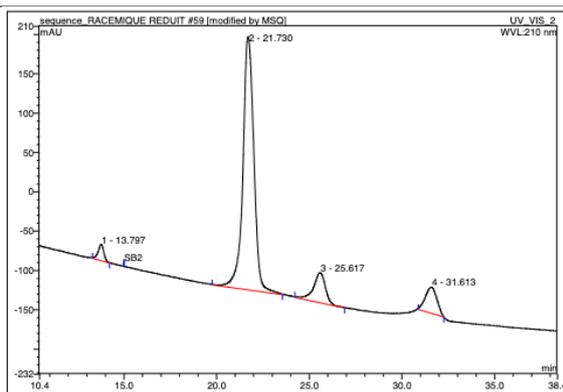
No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount mmol/L	Type
1	13.35	n.a.	24.377	6.673	2.22	n.a.	BMB*
2	20.75	n.a.	364.781	236.167	78.60	n.a.	BMB*
3	24.44	n.a.	54.000	29.651	9.87	n.a.	BMB*
4	29.66	n.a.	44.519	27.966	9.31	n.a.	BMB*
Total:			487.677	300.457	100.00	0.000	

Cycle 5

89:11 *syn:anti*

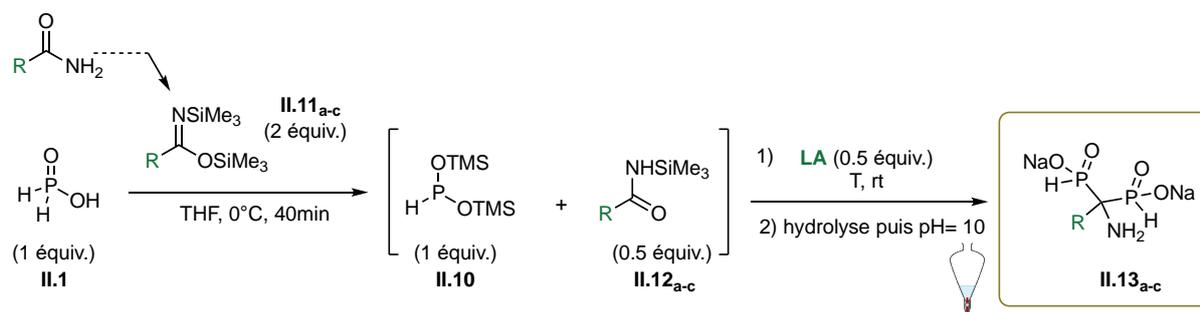
96h

89:11 *e.r*



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount mmol/L	Type
1	13.80	n.a.	20.149	6.887	2.50	n.a.	BMB
2	21.73	n.a.	321.262	218.412	79.32	n.a.	BMB*
3	25.62	n.a.	37.621	27.061	9.83	n.a.	BMB*
4	31.61	n.a.	32.577	22.980	8.35	n.a.	BMB*
Total:			411.608	275.338	100.00	0.000	

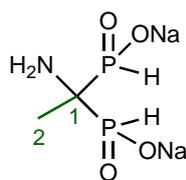
G. AMBPI synthesis



To a dry and argon flushed 100 mL three-necked flask, equipped with a thermometer, and argon inlet and a septum, were successively introduced the corresponding amide (15.00 mmol, 1.00 equiv.), anhydrous pentane (34.00 mL), anhydrous dichloromethane (1.50 mL) and triethylamine (33.00 mmol, 5.58 mL, 2.20 equiv.). Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (33.00 mmol, 5.73 mL, 2.20 equiv.) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. A bottom phase was obtained in the process and was eliminated. Then, the solvent was evaporated under reduced pressure. The imidates were used in the next step without further purification.

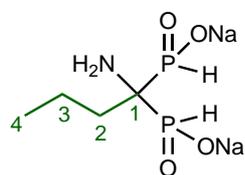
To another dry and argon flushed 25 mL three necked flask equipped with a thermometer, a reflux condenser with an argon inlet and a septum was added anhydrous hypophosphorous acid (5.00 mmol, 0.330 g, 0.50 equiv.) and anhydrous tetrahydrofuran (1.00 mL) under argon atmosphere. The synthesized imidate (10.00 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred for 40 minutes at this temperature. The reaction conversion was also monitored by ³¹P NMR and at the end of the conversion anhydrous methanol (3.00 mL) was added dropwise at 0°C. The solvent was reduced and the crude was dissolved in minimum of water (2.00 mL) and an aqueous solution of sodium hydroxide (0.50 M, 8.00 mL) was added carefully to adjust pH to 10.00 before lyophilization.

Purification: The crude was washed with ethyl acetate (5*5.00 mL) (with 0-10% ethanol) and methanol (10*2.00 mL) to eliminate the amide and phosphorus acid respectively. In addition, a cation-exchange resin was used to eliminate the residual zinc salts.

1-aminoethane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt(II.13_a)**II.13_a**

White powder.

425mg, 79% yield.

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) δ 28.49 (s).**³¹P NMR (162MHz, D₂O)** δ 28.59 (dm, ¹J_{P-H} = 524.90Hz).**¹H NMR (400MHz, D₂O)** δ 6.80 (dt, ¹J_{P-H} = 525.30Hz, ²J = 11.7 Hz, 2H, P-H), 1.19 (t, ²J_{P-H} = 15.80Hz, 3H, H₂).**¹³C NMR (101MHz, D₂O)** δ 52.17 (t, ¹J_{P-C} = 89.40 Hz, C₁), 14.97 (C₂).**MS (ESI-)** m/z 171.99 [M-H]⁻, 193.97 [M-2H+Na]⁻, 153.98 [M-H-H₂O]⁻.**HRMS (ESI-)** m/z: [M-H]⁻ Calcd. for [C₂H₈NO₄P₂]: 171.9934, found: 171.9934.**1-amino-1-propylmethane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt (II.13_b)****II.13_b**

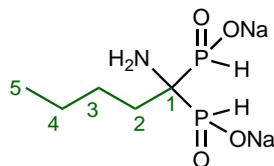
White powder.

359mg, 60% yield.

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) δ 28.12 (s).**³¹P NMR (162MHz, D₂O)** δ 28.11 (dp, ¹J_{P-H} = 523.60Hz, ²J = 13.40Hz).**¹H NMR (400MHz, D₂O)** δ 6.84 (dt, ¹J_{P-H} = 523.50Hz, ²J = 12.1 Hz, 2H, P-H), 1.72-1.55 (m, 2H, H₂), 1.54-1.39 (m, 2H, H₃), 0.88 (t, J = 7.20Hz, 3H, H₄).**¹³C NMR (101MHz, D₂O)** δ 55.25 (t, ¹J_{P-C} = 89.00 Hz, C₁), 33.05 (C₃), 16.59 (t, ²J_{P-C} = 6.80Hz, C₂), 14.29 (C₄).**MS (ESI-)** m/z 200.02 [M-H]⁻, 222.00 [M-2H+Na]⁻, 182.01 [M-H-H₂O]⁻, 134.04 [M-H-H₃PO₂]⁻.

HRMS (ESI-) m/z: [M-H]⁻ Calcd. for [C₄H₁₂NO₄P₂]: 200.0247, found: 200.0247.

1-amino-1-butylmethane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt (II.13d)



White powder.

417mg, 65% yield.

II.13_d

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) δ 27.87 (s).

³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ 27.87 (dp, ¹J_{P-H} = 523.80Hz, ²J = 13.20Hz).

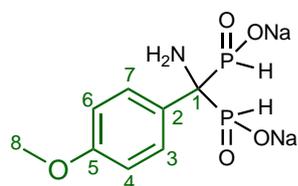
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 6.85 (dt, ¹J_{P-H} = 524.30Hz, ²J = 11.90 Hz, 2H, P-H), 1.73-1.62 (m, 2H, H₂), 1.48-1.40 (m, 2H, H₃), 1.28 (h, J = 7.30Hz, 2H, H₄), 0.86 (t, J = 7.30Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 55.15 (t, ¹J_{P-C} = 88.60 Hz, C₁), 30.45 (C₂), 25.12 (t, ³J_{P-C} = 6.70Hz, C₃), 23.00 (C₄), 13.13 (C₅).

MS (ESI-) m/z 214.04 [M-H]⁻, 236.02 [M-2H+Na]⁻, 196.03 [M-H-H₂O]⁻.

HRMS (ESI-) m/z: [M-H]⁻ Calcd. for [C₅H₁₄NO₄P₂]: 214.0403, found: 214.0403.

1-amino-1-(4-methoxyphenyl)methane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt (II.13f)



White powder.

0.483mg, 65% yield.

II.13_f

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) δ 26.82 (s).

³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ 26.82 (dt, ¹J_{P-H} = 538.70Hz, ²J = 12.40Hz).

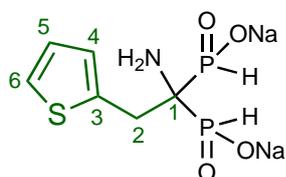
¹H NMR (400MHz, D₂O) 7.47 (d, ³J = 8.90Hz, 2H, H₃, H₇), 7.02 (d, ³J_{P-H} = 8.50Hz, 2H, H₄, H₆), δ 6.95 (dt, ¹J_{P-H} = 537.88Hz, ²J = 11.10Hz, 2H, P-H), 3.81 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 157.77 (t, J = 2.40 Hz, C₅), 128.23 (C₂), 127.38 (t, ³J_{P-C} = 4.90 Hz, C₃, C₇), 113.98 (C₄, C₆), 59.84 (t, ¹J_{P-C} = 86.80Hz, C₁), 55.30 (C₈).

MS (ESI-) m/z 264.02 [M-H]⁻, 286.00 [M-2H+Na]⁻, 246.01 [M-H-H₂O]⁻, 200.05 [M-H-HPO₂]⁻.

HRMS (ESI-) m/z: [M-H]⁻ Calcd. for [C₈H₁₂NO₅P₂]: 264.0196, found: 200.0204.

1-amino-1-(2-thienyl)ethane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt (II.13i)



White powder.

437mg, 59% yield.

II.13_i

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) δ 26.49 (s).

³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ 26.50 (dm, ¹J_{P-H} = 531.59Hz).

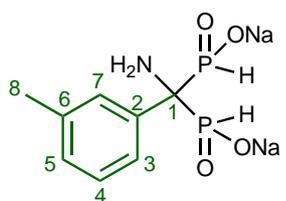
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.28-7.27(m, 1H, H₆), 6.99-6.97 (m, 2H, H₄, H₅), 6.83 (dt, ¹J_{P-H} = 530.57Hz, ²J = 11.80Hz, 2H, P-H), 3.26 (t, J = 12.70Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 136.93 (t, ³J_{P-C} = 9.10Hz, C₃), 128.49 (C₄), 126.94 (C₅), 125.12 (C₆), 55.13 (t, ¹J_{P-C} = 89.30Hz, C₁), 29.80 (C₂).

MS (ESI-) m/z 253.98 [M-H]⁻, 275.96 [M-2H+Na]⁻, 253.97 [M-H-H₂O]⁻.

HRMS (ESI-) m/z: [M-H]⁻ Calcd. for [C₆H₁₀NO₄P₂S]: 253.9811, found: 253.9811.

1-amino-1-(3-tolyl)phenyl)methane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt (II.13j)



White powder.

400mg, 57% yield

II.13_j

³¹P {¹H} NMR (162MHz, D₂O) δ 26.81 (s).

³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ 26.81 (dt, ¹J_{P-H} = 542.30Hz, J = 11.50Hz).

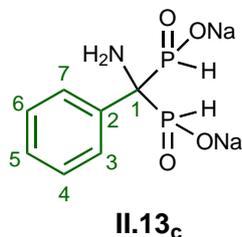
¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.36 (s, 1H, H₅), 7.30-7.29 (m, 2H, H₆, H₇), 7.15 (s, 1H, H₃), 6.96 (dt, ¹J_{P-H} = 538.86Hz, ²J = 11.76Hz, 2H, P-H), 2.32 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (101MHz, D₂O) δ 138.43 (C₂), 135.80 (t, ⁴J_{P-C} = 2.33Hz, C₆), 128.44 (C₅), 127.56 (C₄), 126.72 (t, ³J_{P-C} = 4.90Hz, C₇), 123.02 (t, ³J_{P-C} = 5.00Hz, C₃), 60.45 (t, ¹J_{P-C} = 86.1Hz, C₁), 20.73 (C₈).

MS (ESI-) m/z 248.02 $[M-H]^-$, 270.01 $[M-2H+Na]^-$, 230.01 $[M-H-H_2O]^-$, 184.05 $[M-H-HPO_2]^-$.

HRMS (ESI-) m/z : $[M-H]^-$ Calcd. for $[C_8H_{12}NO_4P_2]$: 248.0247, found: 248.0247.

1-amino-1-phenylmethane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt (II.13_c)



White powder.

500mg, 72% yield

$^{31}P \{^1H\}$ NMR (162MHz, D₂O) δ 26.75 (s).

^{31}P NMR (162MHz, D₂O) δ 26.75 (dt, $^1J_{P-H} = 538.64\text{Hz}$, $J = 12.06\text{Hz}$).

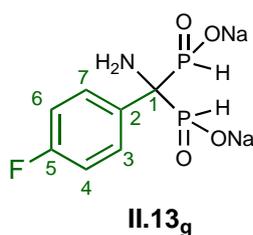
1H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.43 (d, $^3J_{P-H} = 8.10\text{Hz}$, 2H, H₃, H₇), 7.32 (t, $^4J_{P-H} = 7.60\text{Hz}$, 2H, H₄, H₆), 7.23 (t, $^1J_{P-H} = 7.60\text{Hz}$, 1H, H₅), 6.87(dt, $^1J_{P-H} = 539.03\text{Hz}$, $^2J = 10.30\text{Hz}$, 2H, P-H).

^{13}C NMR (101MHz, D₂O) δ 163.96 (C₂), 128.47 (C₄, C₆), 126.97 (C₅), 126.01 (C₃, C₇), 60.49 (t, $^1J_{P-C} = 86.00\text{Hz}$, C₁).

MS (ESI-) m/z 234.00 $[M-H]^-$, 215.99 $[M-H-H_2O]^-$, 170.04 $[M-H-HPO_2]^-$.

HRMS (ESI-) m/z : $[M-H]^-$ Calcd. for $[C_7H_{10}NO_4P_2]$: 234.0090, found: 234.0090.

Sod1-amino-1-(4-fluorophenyl)methane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt (II.13_g)



White powder.

220mg, 29% yield

$^{31}P \{^1H\}$ NMR (162MHz, D₂O) δ 26.44 (s).

^{31}P NMR (162MHz, D₂O) δ 26.43 (dt, $^1J_{P-H} = 538.62\text{Hz}$, $J = 11.10\text{Hz}$).

^{19}F NMR (377 MHz, D₂O) δ 116.8 (m).

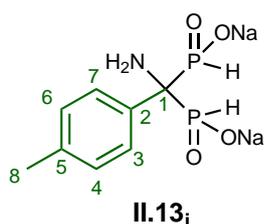
1H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.57-7.46 (m, 2H, H₃, H₇), 7.14 (t, $^4J_{P-H} = 8.80\text{Hz}$, 2H, H₄, H₆), 6.96 (dt, $^1J_{P-H} = 537.39\text{Hz}$, $^1J_{P-H} = 10.80\text{Hz}$, 2H, P-H).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 160.72 (dt, $^1J_{\text{C-F}} = 243.17\text{Hz}$, $^4J_{\text{P-C}} = 2.84\text{Hz}$, C_5), 131.60-131.47 (m, C_2), 127.83-127.65 (m, C_3 , C_7), 115.22 (s, C_6), 115.01 (s, C_4), 60.03 (t, $^1J_{\text{P-C}} = 86.00\text{Hz}$, C_1).

MS (ESI-) m/z 252.00 $[\text{M-H}]^-$, 273.98 $[\text{M-2H+Na}]^-$, 233.99 $[\text{M-H-H}_2\text{O}]^-$, 188.03 $[\text{M-H-HPO}_2]^-$.

HRMS (ESI-) m/z : $[\text{M-H}]^-$ Calcd. for $[\text{C}_7\text{H}_9\text{FNO}_4\text{P}_2]$: 251.9996, found: 251.9996.

1-amino-1-(4-tolyl)methane-1,1-bis(H-phosphinate) disodium salt (II.13i)



White powder.

250mg, 35% yield

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (162MHz, D_2O) δ 26.87 (s), 26.82 (s).

^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ 26.78 (dt, $^1J_{\text{P-H}} = 539.80\text{Hz}$, $J = 12.00\text{Hz}$).

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.46-7.40 (m, 2H, H_3 , H_7), 7.26-7.22 (m, 2H, H_4 , H_6), 6.96 (dt, $^1J_{\text{P-H}} = 538.21\text{Hz}$, $^2J = 10.80\text{Hz}$, 2H, P-H), 2.30 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (101MHz, D_2O) δ 137.04 (s, C_5), 132.63 (C_2), 129.07 (s, C_4 , C_6), 126.05 (t, $^3J_{\text{P-C}} = 4.80\text{Hz}$, C_3 , C_7), 60.23 (t, $^1J_{\text{P-C}} = 86.50\text{Hz}$, C_1), 20.05 (C_8).

MS (ESI-) m/z 248.02 $[\text{M-H}]^-$, 270.00 $[\text{M-H-H}_2\text{O}]^-$, 184.05 $[\text{M-H-HPO}_2]^-$.

HRMS (ESI-) m/z : $[\text{M-H}]^-$ Calcd. for $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{FNO}_4\text{P}_2]$: 248.0247, found: 248.0247.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) I.R. Shaikh, *J. Catal.*, **2014**, 1-35.
- (2) M. Nieddu, F.-D. Vivien, E. Garnier, C. Bliard, *Nat. Sci. Soc.*, **2014**, 22, 103-113.
- (3) R.A. Sheldon, *J. R. Soc., Interface*, **2016**, 13, 20160087.
- (4) P. T. Anastas, C. A. Farris, *Chem. Soc.*, **1994**, 577.
- (5) E. Reyes, L. Prieto et A. Milelli, *Molecules*, **2022**, 28, 271.
- (6) E.N. Jacobsen, D.W.C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2010**, 107, 20618-20619.
- (7) X. Xie, L. Xiang, C. Peng, B. Han, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 19, 2209-2235.
- (8) B. Han, X.-H. He, Y.-Q. Liu, G. He, C. Peng, J.-L. Li, *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50, 1522-1586.
- (9) T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. - Eur. J.*, **2013**, 19, 17789-17800.
- (10) S. Zhu, S. Yu, Y. Wang, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 4656-4660.
- (11) B.S. Donslund, T.K. Johansen, P.H. Poulsen, K.S. Halskov, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 13860-13874.
- (12) (1) A.F. Kyle, P. Jakubec, D.M. Cockfield, E. Cleator, J. Skidmore, D.J. Dixon, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10037.
(2) J.S. Clark, C. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 4332-4335.
- (13) N. Halland, T. Hassen, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4955-4957.
- (14) (1) L. Benjamin, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413-5415. (2) K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, *Classic in total synthesis*, **1996**.
- (15) E. Juaristi, *Tetrahedron*, **2021**, 88, 132143.
- (16) G. Bredig, P.S. Fiske, *Z. Biochem.* **1912**, 687, 7-23.
- (17) W. Langenbeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1928**, 41, 740-745.
- (18) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Engl.* **1971**, 10, 496-497.
- (19) Z.G. Hajos, D.R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615-1621.
- (20) B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 59-62.
- (21) B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395-2396.
- (22) K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243-4244.
- (23) B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5413-5415.
- (24) (1) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5606-5655, (2) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3511, (3) M. Padmanaban, A.T. Biju, F. Glorius, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 98-101
- (25) H. Guo, Y.C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 10049-1029
- (26) J. Chen, X. Gong, J. Li, Y. Li, J. Ma, C. Hou, G. Zhao, W. Yuan, B. Zhao, *Science.*, **2018**, 360, 1438-1442.
- (27) A. Parra, *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 12033-12088.
- (28) T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5744-5758.
- (29) N. Volz, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 12148-12155.
- (30) S.J. Connon, *Chem. - Eur. J.*, **2006**, 12, 5418-5427.
- (31) J. Tan, N. Yasuda, *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, 19, 1731-1746.
- (32) H.-J. Lee, K. Maruoka, *Chem. Rec.*, **2023**, 23, e202200286.
- (33) G. Stork, R. Szumuszko, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2029-2030.
- (34) Y. Li, L. Zhang, S. Luo, *ACS Omega*, **2022**, 7, 6354-6374.
- (35) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5260-5267.
- (36) B. List, P. Pojarliev, W.T. Biller, H.J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 827-833.
- (37) B. List, P. Pojarliev, H.J. Martin, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2423-2425.
- (38) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6254-6255.
- (39) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4790-4791.
- (40) G. Lelais et D.W.C. MacMillan, **2006**, 39, 3.
- (41) A. Erkkilä, I. Majander, P.M. Pihko, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5416-5470.
- (42) B. List, *Chem. Commun.*, **2006**, 8, 819.
- (43) P. Christ, A.G. Lindsay, S.S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A.C. O'Donoghue, *Chem. - Eur. J.*, **2011**, 17, 8524-8528.

- (44) M.S. Sigman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901-4902.
- (45) S.J. Zuend, M.P. Coughlin, M.P. Lalonde, E.N. Jacobsen, *Nature*, **2009**, *461*, 968-970.
- (46) Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **2021**, *69*, 819-831.
- (47) H. Xie, Y. Zhang, S. Zhang, X. Chen, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11773-11776.
- (48) T. Parvin, R. Yadav, L.H. Choudhury, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 5513-5532; T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 999-1010; S.J. Connon, *Chem. - Eur. J.*, **2006**, *12*, 5418-5427.
- (49) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 9047-9153; M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6756-6764; D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356-5357.
- (50) M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6756-6764.
- (51) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356-5357.
- (52) F. Zhou, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 8970-8974; D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9626-9627; Q. Wang, M. Leutzsch, M. Van Gemmeren, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 15334-15337.
- (53) K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11569-11572.
- (54) S.A. Schwengers, C.K. De, O. Grossmann, J.A.A. Grimm, N.R. Sadlowski, G.G. Gerosa, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 14835-14844
- (55) L. Liu, P.S.J. Kaib, A. Tap, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 10822-10825.
- (56) J. Ouyang, J.L. Kennemur, C.K. De, C. Farès, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 3414-3418.
- (57) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S.B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5263-5276.
- (58) A. E. Allen, D.W.C. MacMillan, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 633.
- (59) N.M.F.S.A. Cerqueira, E.F. Oliveira, D.S. Gesto, D. Santos-Martins, C. Moreira, H.N. Moorthy, M.J. Ramos, P.A. Fernandes, *Biochemistry*, **2016**, *55*, 5483-5506.
- (60) H. Xu, S.J. Zuend, M.G. Woll, Y. Tao, E.N. Jacobsen, *Science*, **2010**, *327*, 986-990.
- (61) B.D. Horning, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 6442-6445.
- (62) M.C. Gimeno, R.P. Herrera, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *9*, 1057-1068.
- (63) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672-12673.
- (64) B. Kim, Y. Kim, S.Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 73-79.
- (65) B. Simmons, A.M. Walji, D.W.C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4349-4353.
- (66) T. Yang, Y. Sun, H. Wang, Z. Lin, J. Wen, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 6108-6114.
- (67) Z. Zhang, V. Smal, P. Retailleau, A. Voituriez, G. Frison, A. Marinetti, X. Guinchard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 3797-3805.
- (68) E. De Pedro Beato, D. Spinnato, W. Zhou, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 12304-12314.
- (69) M. Schmidt, S. Herv, N. Klempier, H. Griengl, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7833-7840.
- (70) S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J Chem Soc Perkin.*, **1982**, 1317-1324.
- (71) C.R. Shugrue, S.J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 11173-11176.
- (72) J.S. Alford, N.C. Abascal, C.R. Shugrue, S.M. Colvin, D.K. Romney, S.J. Miller, *ACS Cent. Sci.*, **2016**, *2*, 733-739.
- (73) C.T. Mbofana, S.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *8*, 3285-3292.
- (74) S.M. Mennen, J.D. Gipson, Y.R. Kim, S.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *6*, 1654-1655.
- (75) S.J. Miller, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 601-610.
- (76) G.T. Copeland, S.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6496-6502.
- (77) C.R. Shugrue, S.J. Miller, *Chem. Rev.*, **2017**, *18*, 11894-11951.
- (78) A.J. Metrano, A.J. Chinn, C.R. Shugrue, E.A. Stone, B. Kim, S.J. Miller, *Chem. Rev.*, **2020**, *20*, 11479-11615.
- (79) M. Wiesner, J.D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1871-1874; M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 6-7; M. Wiesner, J.D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17, 5610-5611.
- (80) Y. Arakawa, H. Wennemers, *ChemSusChem*, **2013**, *6*, 242-245.
- (81) T. Schnitzer, J.W. Rackl, H. Wennemers, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 8963-8967.

- (82) J. Duschmalé, S. Kohrt, H. Wennemers, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 8109.
- (83) T. Schnitzer, A. Budinská, H. Wennemers, *Nat. Catal.*, **2020**, 3, 143-147.
- (84) G. Vastakaite, C.E. Grünenfelder, H. Wennemers, *Chem. – Eur. J.*, **2022**, 28, 18.
- (85) P. Čmelová, D. Vargová, R. Šebesta, *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 581-592.
- (86) M. Cortes-Clerget, O. Gager, M. Monteil, J.-L. Pirat, E. Migianu-Griffoni, J. Deschamp, M. Lecouvey, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 34-40.
- (87) M. Cortes-Clerget, J. Jover, J. Dussart, E. Kolodziej, M. Monteil, E. Migianu-Griffoni, O. Gager, J. Deschamp, M. Lecouvey, *Chem. - Eur. J.*, **2017**, 23, 6654-6662.
- (88) J.-L. Montchamp, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47, 77-87.
- (89) H.C. Fisher, L. Prost, J.-L. Montchamp, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 35, 7973-7978.
- (90) B.G. Janesko, H.C. Fisher, M.J. Bridle, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 10025-10032.
- (91) S. Deprèle, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6745-6755 ; S. Gouault-Bironneau, S. Deprèle, A. Sutor, J.-L. Montchamp, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5909-5912.
- (92) M.I. Antczak, J.-L. Montchamp, *Synthesis*, **2006**, 18, 3080-3084.
- (93) L. Gavara, C. Petit, J.-L. Montchamp, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5000-5003 ; I. Abrunhosa-Thomas, P. Ribière, A.C. Adcock, J.-L. Montchamp, *Synthesis*, **2006**, 2, 325-331 ; S. Deprèle, J.-L. Montchamp, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 643-644, 154-163.
- (94) J.-N. Volle, D. Filippini, C. Midrier, M. Sobiecki, M. Drag, D. Virieux, J.-L. Pirat, *Synthesis*, **2011**, 15, 2490-2494.
- (95) O. Berger, C. Petit, E.L. Deal et J.-L. Montchamp, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3270 ; O. Berger, C. Petit, E.L. Deal, J.-L. Montchamp, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 7, 1361-1373.
- (96) I. Abrunhosa-Thomas, C.E. Sellers, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2851-2856.
- (97) I. Petneházy, Z.M. Jászay, A. Szabó, K. Everaert, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 1665-1674.
- (98) Sander, M. *Berichte* **1960**, 93, 1220.
- (99) L.D. Arnold, T.H. Kalantar, J.C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7105-7109; S.V. Pansare, G. Huyer, L.D. Arnold, J.C. Vederas, *Organic Syntheses*, **2003**, 70, 1.
- (100) P. Majewski, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, 45, 151-154.
- (101) M.J. Gallagher, M.G. Ranasinghe, I.D. Jenkins, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1996**, 115, 255-259.
- (102) J.G. Dingwall, J. Ehrenfreund, R.G. Hall, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3787-3808.
- (103) I. Abrunhosa-Thomas, C.E. Sellers, J.-L. Montchamp, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2851-2856.
- (104) C. Fougère, E. Guénin, J. Hardouin, M. Lecouvey, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 34, 6048-6054.
- (105) J.-L. Pirat, A. Coulombeau, A. Genevois-Borella, H.-J. Cristau, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2002**, 177, 1793-1796.
- (106) M.M. Abdou, P.M. O'Neill, E. Amigues, M. Matziari, *Drug Discov. Today*, **2019**, 24, 916-929.
- (107) J.-L. Montchamp, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 2388-2406.
- (108) J. Dussart, J. Deschamp, M. Monteil, O. Gager, E. Migianu-Griffoni, M. Lecouvey, *Synthesis*, **2019**, 51, 421-432 ; J. Dussart, N. Guedeney, J. Deschamp, M. Monteil, O. Gager, T. Legigan, E. Migianu-Griffoni, M. Lecouvey, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 6969-6979 ; J. Dussart, J. Deschamp, M. Monteil, O. Gager, T. Legigan, E. Migianu-Griffoni, M. Lecouvey *J. Org. Chem.* **2020** 85, 14559-14569, J. Dussart-Gautheret, J. Deschamp, T. Legigan, M. Monteil, E. Migianu-Griffoni et M. Lecouvey, *Molecules*, **2021**, 26, 7609.
- (109) C. Selvam, C. Goudet, N. Oueslati, J.-P. Pin, F.C. Acher, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 4656-4664.
- (110) T. David, S. Procházková, J. Kotek, V. Kubíček, P. Hermann, I. Lukeš, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 26, 4357-4368 ; A.A. Prishchenko, M.V. Livantsov, O.P. Novikova, L.I. Livantsova, I.S. Ershov, V.S. Petrosyan, *Heteroat. Chem.*, **2013**, 24, 5, 355-360; A.A. Prishchenko, M.V. Livantsov, O.P. Novikova, L.I. Livantsova, I.S. Ershov, V.S. Petrosyan, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2013**, 83, 1175-1177.
- (111) S.H. Szajman, E.L. Ravaschino, R. Docampo, J.B. Rodriguez, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4685-4690 ; E. Kotsikorou, Y. Song, J.M.W. Chan, S. Faelens, Z. Tovian, E. Broderick, N. Bakalara, R. Docampo, E. Oldfield, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6128-6139.
- (112) A. Leon, L. Liu, Y. Yang, M.P. Hudock, P. Hall, F. Yin, D. Studer, K.-J. Puan, C.T. Morita, E. Oldfield, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 7331-7341.

- (113) David, T.; Procházková, S.; Kotek, J.; Kubíček, V.; Hermann, P.; Lukeš, I., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *26*, 4357-4368; Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Ershov, I. S.; Petrosyan, V. S., *Heteroat. Chem.* **2013**, *24*, 355-360; Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Ershov, I. S.; Petrosyan, V. S., *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 1175-1177.
- (114) B. Kaboudin, H. Esfandiari, A. Moradi, F. Kazem, H. Aoyama, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 14943-14948.
- (115) S. Knapp et A.T. Levorse, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4006-4014.
- (116) N. Ayadi, A. Descamps, T. Legigan, J. Dussart-Gautheret, M. Monteil, E. Migianu-Griffoni, T. Ben Ayed, J. Deschamp, M. Lecouvey, *Molecules*, **2023**, *28*, 6226.
- (117) Y. Murakami, H. Yanuma, T. Usuki, *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, *23*, 1557-1563.
- (118) I. Petneházy, Z.M. Jászay, A. Szabó, K. Everaert, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 1665-1674.
- (119) J.-N. VOLLE, D. FILIPPINI, C. MIDRIER, M. SOBECKI, M. DRAG, D. VIRIEUX, J.-L. PIRAT, *Revisit. Synth. Aryl-H-Phosphinates*, **2011**, *15*, 2490-2494.
- (120) A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synth.*, **2000**, *77*, 64-76.
- (121) R. Jackson, M. Pérez González, *Org. Synth.*, **2005**, *81*, 77-88.
- (122) P.P. Phadnis, G. Mugesh, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2476-2481.
- (123) R. Husmann, M. Jörres, G. Raabe, C. Bolm, *Chem. – Eur. J.*, **2010**, *16*, 12549-12552.
- (124) J. Borges-González, I. García-Monzón, T. Martín, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 2141-2147.
- (125) K.S. Feu, A.F. de la Torre, S. Silva, M.A.F.,M. Junior, A.G. Corrêa, M.W. Paixão, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3169-3174.
- (126) K. Xu, S. Zhang, Y. Hu, Z. Zha, Z. Wang, *Chem. - Eur. J.*, **2013**, *19*, 3573-3578.

Résumé

Au cours des dernières décennies, le besoin des molécules chirales dans la recherche biomédicale a entraîné le développement d'un grand nombre de méthodes de synthèse asymétriques. L'importance de commercialiser des médicaments ayant un seul énantiomère a encore accentué la nécessité de développer des procédures générales de catalyse stéréosélectives. Parmi plusieurs procédures, l'organocatalyse a constitué une plateforme importante pour la synthèse asymétrique. Sa valeur a été récemment reconnue par l'attribution du prix Nobel à List et MacMillan. Les recherches dans notre laboratoire se sont concentrées sur le développement d'organocatalyseurs pour les réactions fondamentales de formation de liaisons Carbone-Carbone telles que la réaction d'addition de Michael. En effet, l'addition asymétrique des aldéhydes aux nitroalcènes présente un intérêt particulier puisque la réaction génère deux centres asymétriques contigus. Ainsi, les produits obtenus (γ -nitroaldéhydes) sont des intermédiaires très utiles en industrie pharmaceutique. De nombreuses tentatives ont été menées pour la synthèse des catalyseurs et ont permis de mettre au point une méthode de synthèse simple et généralisable. Cette méthode a pu être appliquée sur divers types de substrats qu'ils soient aliphatiques ou aromatiques permettant d'accéder à une bibliothèque de 10 catalyseurs avec de bons rendements. Nos catalyseurs peptidiques combinant à la fois l'aminocatalyse et l'activation *via* un acide phosphinique ont montré des résultats intéressants et les produits de la réaction d'addition de Michael (diastéréoisomères *syn*) ont été obtenus avec de bonnes énantiosélectivités (jusqu'à 98% e.r) et diastéréosélectivités (jusqu'à 92% r.d) pour une large gamme d'aldéhydes et nitroalcènes. En raison de leur forte solubilité dans l'eau, les catalyseurs ont été facilement recyclés et réutilisés sans perte significative de sélectivité.

Mots-clés : chiral, chimie verte, organocatalyse, catalyse asymétrique, addition de Michael, catalyseur bifonctionnel, peptide, acide phosphinique.

Abstract

For the last decades, the need for chiral molecules in biomedical research has driven great advances in asymmetric synthetic methodology. The importance of marketing only "one enantiomer" drugs has further amplified the need for the development of general procedures for enantiocontrolled catalysis. Out of several procedures, asymmetric organocatalysis has been an important platform for asymmetric induction. Its high impact has been recognized recently with the award of Nobel prize to List and MacMillan. Research in our laboratory has focused on the development of organocatalysts for fundamental Carbon-Carbon bond forming reactions, such as the Michael addition reaction. In fact, the organocatalytic Michael addition of aldehydes to nitroalkenes is of special interest since the reaction generates two contiguous stereocenters and the products (γ -nitro aldehydes) are useful synthetic intermediates. Many attempts were taken to synthesize these catalysts and has offered a simple and generalizable synthesis method which has been successfully applied, afterwards, to various types of substrates whether aliphatic or aromatic allowing a library of 10 catalysts with good yields. Our bifunctional peptide catalysts combining both aminocatalysis and a phosphinic acid activation have shown interesting results and the Michael addition products (*syn* diastereomers) were obtained, in optimized conditions, in good enantioselectivities (up to 98% ee) and diastereoselectivities (up to 95% dr) for a wide range of aldehydes and nitroalkenes. Due to their high water-solubility catalysts were easily recyclable and reused without any significant loss of selectivity.

Keywords: Chirality, green chemistry, organocatalysis, asymmetric catalysis, Michael addition, bifunctional catalysts, peptide, phosphinic acid.