

**UNIVERSITE DU HAVRE**  
**U.F.R DES SCIENCES ET TECHNIQUES**  
**UNIVERSITE DE TUNIS CARTHAGE**  
**FACULTE DES SCIENCES DE BIZERTE**

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DU HAVRE/ UNIVERSITE DE  
CARTHAGE**

*Spécialité* : Chimie Organique

Présentée publiquement par

**TOUATI Bahria**

Le 27 Juin 2014 à l'Université du Havre

*Développement de la réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation  
catalytique directe des cétones catalysée par le super acide  
de Lewis  $Sn(NTf_2)_4$*

**MEMBRES DU JURY**

**Dr. N. BLANCHARD**  
**Dr. M. KADRI-ROMDHANI**  
**Dr. S. ANTONIOTTI**  
**Pr. R. ABDERRAHIM**  
**Dr. C. TAILLIER**  
**Dr. R. BEN OTHMAN**  
**Pr. V. DALLA**  
**Pr. M. TRABELSI AYADI**

Directeur de Recherche à l'Université de Haute-Alsace  
Maître de Conférences Habilité à l'Université de Tunis  
Chargé de Recherche CNRS Habilité à l'Université de Nice  
Professeur à l'Université de Tunis  
Maître de Conférences à l'Université du Havre  
Maître Assistante à l'Université de Sousse  
Professeur à l'Université du Havre  
Professeur à l'Université de Carthage

**Rapporteur**  
**Rapporteur**  
**Examineur**  
**Président**  
**Examineur**  
**Examineur**  
**Directeur de thèse**  
**Directeur de thèse**



A ma mère,

A mon père,

A mes sœurs,

Et à tous ceux qui me sont chers

*"La science a-t-elle promis le bonheur ? Je ne le crois pas. Elle a promis la vérité, et la question est de savoir si l'on fera jamais du bonheur avec de la vérité."*

**EMILE ZOLA (1840 – 1902)**

## ***REMERCIEMENT***

Les travaux décrits dans cette thèse sont le fruit d'une étroite collaboration entre le Laboratoire d'Application de la Chimie aux Ressources aux Substances Naturelles et à l'Environnement : LACReSNE à la faculté des sciences de Bizerte : Université de Tunis Carthage et l'Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire : URCOM à l'université du Havre.

Je tiens tout d'abord à remercier mes deux directeurs de thèse le Professeur Vincent Dalla, pour m'avoir accueillie dans son groupe de recherche et permis d'y mener mes recherches et pour son encadrement tout au long de cette thèse et Madame le professeur Malika TRABELSI AYADI, directrice du Laboratoire d'Application de la Chimie aux Ressources aux Substances Naturelles et à l'Environnement (LACReSNE) à la Faculté des Sciences de Bizerte pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour m'avoir donné les moyens de réaliser ces recherches dans les meilleures conditions.

Je remercie Monsieur le président de l'Université de Tunis Carthage Lassâd ELASMI pour son soutien et Monsieur le Professeur Michel GRISEL directeur de l'URCOM, pour m'avoir accueillie à l'URCOM.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux membres du jury, Monsieur Nicolas Blanchard, Directeur de Recherche à l'Université de Haute-Alsace, et Monsieur Sylvain Antoniotti, Chargé de Recherche à l'Université de Nice, Madame Moufida Kadri Romthani, Maître de Conférences habilité à l'Université de Tunis et Madame Raoutha Abderrahim, professeur à l'université de Tunis et pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail.

Un grand Merci à mon encadrante Madame Catherine Taillier Maître de Conférences à l'Université du Havre pour son aide tout au long de la rédaction de cette thèse. Ses précieux conseils, lors de nos discussions, m'ont guidé dans la façon de mener ce projet. Je lui adresse ma reconnaissance pour sa disponibilité qu'elle m'a accordée tout au long de mes travaux de thèse. Je tiens à remercier également mon encadrante Madame Raja Ben OTHMAN Maître assistante à l'Université de Sousse pour son encadrement dès mon master II, je vous remercie tous pour votre contribution à l'avancement de cette thèse et ma formation scientifique.

Je ne saurais oublier le Ministère de l'enseignement supérieur et de recherche pour m'avoir accordé une bourse d'alternance pour trois ans et qui m'a permis de réaliser cette thèse et bénéficier de la compétence des professeurs de l'URCOM.

Je tiens à remercier Madame Imen : responsable du service contrôle des dépenses générales à Bizerte pour sa gentillesse et son aide.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à mon collègue Mohamed Salah Azizi, pour son soutien quasi constant, pour son aide permanente tout au long de cette thèse, tout simplement un "énorme" merci. Je tiens à remercier mes collègues de labo : Olfa, Laura, Malina, Liliana, Aurélie, Alice, Audrey, Manon, Adeline, Marine.

Mes remerciements vont ensuite à tous les membres de l'URCOM. Je remercie également tous les membres de laboratoire de LACReSNE.

Je tiens à remercier aussi mes collègues dans le labo Tunisien: Lobna, Iness, Mariem, et Malek pour ses amitiés.

Je remercie enfin tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

## ***TABLES DES MATIERES***

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>17</b>
<b>CHAPITRE I : REACTIONS D'ALKYLATION S<sub>N</sub>1 D'ALDEHYDES ET CETONES BIBLIOGRAPHIE</b>	
<b>I.INTRODUCTION.....</b>	<b>23</b>
I.1. Réactivité des carbonyles.....	23
I.1.1. Réactions en $\alpha$ des carbonyles.....	24
I.2. Réactions d' $\alpha$ -alkylation catalytiques directes.....	25
I.3. Réactions de S <sub>N</sub> 1 catalytiques.....	33
I.3.1. Introduction.....	33
I.3.2. Réactions de S <sub>N</sub> 1 et réactivité des carbocations.....	33
I.3.3. Réactions catalytiques.....	36
I.4. Activation par les Acides de Brønsted.....	38
I.4.1. Co-catalyse énamine.....	38
I.4.2. Catalyse acide de Brønsted seul.....	45
I.4.3. Co-catalyse diénamine – Concept vinyloguée.....	49
I.5. Activation par les acides de Lewis.....	55
I.6. Autre modes d'activation.....	62
I.6.1. Solvants fluorés.....	62
I.6.2. Liquides ioniques.....	64
I.6.3. Donneurs de liaison H.....	67
I.7. Activation par des catalyseurs métalliques/ Formation d'intermédiaires $\pi$ - allyle.....	71
I.8. Activation par des acides de Lewis $\pi$ -allyle/ Cas des alcools propargyliques.....	76
I.9. Bilan.....	82

## CHAPITRE II : REACTION D'AMIDOALKYLATION CATALYTIQUE DIRECTE DES CETONES PAR DES IONS N-ACYCLIMINIUMS

Préambule.....	85
II.1. Introduction à la chimie des ions N-acyliminiums.....	87
II.1.1. Généralités des ions N-acyliminiums.....	87
II.1.2. Réactivité des ions N-acyliminiums.....	88
II.1.3. Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations.....	90
II.1.3.1. Méthodes classiques.....	90
II.1.3.2. Réactions catalytiques à partir de N,O-acétals.....	93
II.1.3.3. Contribution de notre groupe de recherche.....	95
Réactions d'amidoalkylation catalysés par le TIPSOTf.....	96
Réactions d'amidoalkylation catalysés par l'acide triflimidique HNTf <sub>2</sub> .....	97
Autres développements récents de notre groupe de recherche.....	101
II.2. Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations catalytiques directes des cétones.....	105
II.2.1. Etude bibliographique.....	105
II.2.2. Objectifs.....	111
II.2.3. Généralités sur le catalyseur super acide de Lewis Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> .....	112
II.2.3.1 Préparation des catalyseurs.....	113
II.2.3.2. Réactions catalysés par le triflimidate d'étain IV.....	114
II.3. Réactions d'amidoalkylation catalytique directe des cétones à température ambiante.....	117
<b>Résultats.....</b>	<b>117</b>
II.3.1. Synthèse des précurseurs des ions N-acyliminiums.....	117
II.3.2. Evaluation des partenaires de la réaction d'amidoalkylation.....	118
II.3.2.1. Evaluation du solvant.....	119
II.3.2.2. Evaluation du catalyseur.....	120
II.3.2.3. Formation compétitive de l'hydroxylactame.....	124
II.3.2.4. Influence du groupe protecteur porté par l'atome d'azote du substrat acétoxlactame.....	125
II.3.3. Etude de la réactivité de diverses cétones.....	128
II.3.4. Développement d'une méthode par ajout d'anhydride acétique.....	131
II.3.5. Influence de la charge de catalyseur.....	135
II.3.6. Influence de la durée de la réaction et de la concentration.....	136

II.3.7. Evaluation du potentiel de la 2-tétralone <b>54</b> et de la 2-indanone <b>62</b> .....	139
II.3.7.a. Evaluation avec des substrats présentant une réactivité limitée.....	140
II.3.7.b. Evaluation de la réactivité des hydroxylactames parents.....	141
II.4. Généralisation : Evaluation de N,O- acétals variés.....	143
II.4.1. Amidoalkylation avec des N,O-acétals dérivés de la pyrrolidine.....	143
II.4.2. Avec des dérivés de maléimide.....	147
II.4.3. Avec des dérivés de l'oxindole et de l'isoindolinone.....	149
II.4.4. Avec de dérivé de la saccharine.....	150
II.5. Réactions d'a-amidoalkylation d'aldéhyde.....	152
II.6. Conclusion.....	153
II.7. Etude de la variante thermique de la réaction d'amidoalkylation	
Catalytique directe des cétones-Résultats.....	154
II.7.1. Objectifs.....	154
II.7.2. Réactions d'alkylations des cétones de réactivité intermédiaires.....	155
Avec le cyclohexanone <b>53</b> .....	155
Avec la trans- 4-phényle-butèn-2-one <b>52</b> .....	158
Avec d'autres cétones de réactivité intermédiaires.....	160
II.7.3. Réactions d'alkylation des cétones de faibles réactivités.....	161
Avec l'acétophénone <b>59</b> .....	161
Avec la cycloheptanone <b>60</b> .....	162
Avec d'autres cétones.....	164
Avec des cétones linéaires doublement énolesables.....	166
II.7.4. Validité de cette méthode d'alkylation directe à plus grande échelle.....	171
II.7.5. Evaluation d'autres N,O-acétals.....	172
II.7.5.1. Amidoalkylation avec des N,O-acétals dérivés de la pyrrolidine.....	172
II.7.5.2. Avec des dérivés de tétrahydrophthalimide et de maléimide.....	175
II.7.5.3. Avec des dérivés de la dihydroquinoléine et de la dihydroisoquinoléine.....	177
II.7.5.4. Avec des dérivés de la saccharine.....	179
II.7.5.5. Avec des dérivés du phtalimide désactivés.....	180
II.8. Conclusion.....	181

## CHAPITRE III / VALORISATION : CYCLISATION METALLO-CATALYSEES DES CETONES $\alpha$ -AMIDOALKYLES

III.1. Préambule.....	185
III.2. Cyclisation par métathèse pour l'obtention d'iminosucres polyhydroxylés.....	185
III.2.1. Introduction.....	187
III.2.2. Bibliographie.....	187
III.2.2.1. Synthèse des produits de la famille des Azabicyclo[5.3.0] décanes.....	187
III.2.2.2. Intérêt thérapeutique.....	188
III.2.3. Réaction de métathèse.....	189
III.2.3.1. Définition.....	189
III.2.3.2. Réaction de cyclisation par métathèse des oléfines.....	189
III.2.3.3. Résultats.....	192
III.2.3.4. Résultats de la dihydroxylation catalytique.....	198
III.2.4. Conclusion.....	201
III.3. Cyclisation des adduits de Mannich : Carbocyclisations catalysés par des complexes d'Or.....	202
III.3.1. Introduction.....	202
III.3.2. Catalyse à l'Or : Généralités.....	204
III.3.3. Etude bibliographique- Cyclisation en série propargyl.....	205
III.3.3.1. Carbocyclisation mettant en jeu des cétones énolisables non réactives.....	205
III.3.3.2. Réactions de cyclisation oxydante d'alcynes.....	206
III.3.4. Résultats : Cyclisation des produits de Mannich en série propargyl.....	212
III.3.4.1. Avec le substrat dérivé de la cyclohexanone.....	212
III.3.4.2. Avec la 2-tétralone.....	216
III.3.4.3. Avec l'acétophénone.....	218
III.3.5. Etude bibliographique- Cyclisation en série allyle.....	219
III.3.6. Résultats- Cyclisation en série allyle.....	222
III.3.6.1. Cyclisation avec l'adduit de Mannich <b>10</b> .....	222
III.3.6.2. Etude de la réaction d'hydroalkylation à partir des substrats <b>142</b> , <b>81</b> et <b>72</b> .....	225
III.3.6.3. Réaction d'hydroalkylation à partir des produits Portant des cétones réactive.....	226
III.3.6.4. Réactions d'hydroalkylation à partir de cétones acycliques.....	227

III.4. Cyclisation des adduits de Mannich en série N-isoprényl :	
Cycloisomérisation par l'étain ou l'Or.....	229
III.5. Conclusion.....	231
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVE.....</b>	<b>233</b>
<b>RESUME-ABSTRACT.....</b>	<b>311</b>



## ***LISTE DES ABREVIATIONS***

### **Unité :**

°C, K	Degré Celsius, Kelvin
g, mg	gramme, milligramme
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz
min, h	minute, heure
mL, $\mu$ L	millilitre, microlitre
mmol, $\mu$ mol	millimole, micromole
ppm	parties par million

### **Solvant :**

AcOEt	acétate d'éthyle
ACN	acétonitrile
CDCl <sub>3</sub>	chloroforme deutéré
CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	dichlorométhane deutéré
CD <sub>3</sub> OD	méthanol deutéré
(CHCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	tétrachloroéthane
D <sub>2</sub> O	eau lourde
DCM	dichlorométhane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
MeOH	méthanol
PhMe	toluène
THF	tétrahydrofurane

### **Anions :**

AcO <sup>-</sup>	ion acetate
Br <sup>-</sup>	ion bromure
Cl <sup>-</sup>	ion chlorure
ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	ion perchlorate
F <sup>-</sup>	ion fluorure
I <sup>-</sup>	ion iodure
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	ion dihydrogénophosphate

### **Autres :**

Ac <sub>2</sub> O	anhydride acétique
AL	acide de Lewis
AB	acide de Brønsted
APTS	acide p-toluène sulfonique
Ar	aromatique
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Boc	tert-butoxycarbonyle
Bu	butyle
Bn	benzyle
CaH <sub>2</sub>	hydrure de calcium
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
coll.	collaborateurs
d	doublet
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
e.d.	excès diastéréo-isomérique
ee	excès énantiomérique
eq	équatorial
équiv.	équivalent
éq.	équation
HRMS	Spectroscopie de masse à Haute résolution
HClO <sub>4</sub>	Acide perchlorique
HCl	Acide chlorhydrique
IMI	Imidazolidin-2-one
IR	Infra Rouge
J	Constante de couplage en Hertz
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
LRMS	Low Resolution Mass Spectroscopy
Me	méthyle
MeI	Iodure de méthyle
MgSO <sub>4</sub>	Sulfate de magnésium
NaBH <sub>4</sub>	Borohydrure de sodium
NaCl	Chlorure de sodium

NaH	Hydruure de sodium
NaHCO <sub>3</sub>	Hydrogénocarbonate de sodium
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfate de sodium
<i>p</i>	para
q	Quadruplet
Qtt	Quantité
ref.	Référence
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
Rdt	Rendement
rd	Rapport diastéréoisomérique
Sn (NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Triflimidate d'étain
s	Singulet
TBDPS	Tert-butyldiPhénylsilyle
TIPS	Triisopropylsilyle
TIPSOTf	Triisopropylsilyl trifluorométhane sulfonate
TMSOTf	Triméthylsilyl trifluorométhane sulfonate
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
TBS	Tert-butyldiméthylsilyle
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Tf <sub>2</sub> NH	Acide trifluorométhanesulfonimique
TfOH	Acide triflique
TFA	Acide trifluoroacétique
TLC	Thin-Layer Chromatography
TMS	Triméthylsilyle
t	Triplet
t.a.	Température ambiante
UV	Ultraviolet
vs.	versus
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl



## *INTRODUCTION GENERALE*

La chimie organique est en permanence à la conquête de nouveaux terrains. Un des défis actuels du chimiste consiste, en particulier, à développer des procédés performants, éco-compatibles, plus avantageux d'un point de vue économique que les procédés traditionnels. Pour répondre à ces exigences, il faut constamment imaginer des voies de synthèses originales, sélectives et efficaces, également économiques en nombre d'atomes consommés et limitées en nombre d'étapes. Dans un contexte industriel, la réduction des quantités de solvants et des auxiliaires de synthèse employés, ainsi que la conception de synthèses moins dangereuses doivent également être considérées.

La catalyse, placée parmi les douze principes énoncés dans le concept de « chimie verte », représente une des approches très attractive de la chimie moderne qui répond à cette problématique: elle permet de limiter les étapes de synthèse, les quantités de réactifs utilisées et d'économiser l'énergie consommée en augmentant l'efficacité des procédés.<sup>1</sup>

En effet, en améliorant la vitesse et en abaissant l'énergie d'activation des réactions, les méthodes catalytiques permettent de diminuer les coûts de production d'un grand nombre de produits chimiques et de médicaments. En outre, les procédés catalytiques sélectifs, qui permettent de synthétiser une molécule parmi un grand nombre de substances possibles, facilitent et limitent les opérations de séparation des produits, souvent coûteuses.

Le concept de catalyse est apparu au milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle. Dès lors, la catalyse a connu un intérêt croissant, tant sur le plan industriel qu'académique. Les recherches visant à identifier de nouveaux catalyseurs et à comprendre leurs modes d'action se sont multipliées et des avancées majeures ont été réalisées. A titre d'exemple, le Français Paul Sabatier a obtenu le prix Nobel de chimie en 1912 pour ses travaux sur l'hydrogénation de molécules organiques catalysée par des métaux. D'autres recherches portant sur la compréhension des réactions catalytiques ont par la suite également été primées par le Comité Nobel. Récemment, en 2001, le Japonais Ryoji Noyori et les Américains Barry Sharpless et William Knowles ont été récompensés pour leurs travaux sur la catalyse « asymétrique ».

---

<sup>1</sup> Chapitre III de la thèse

En 2005, le Français Yves Chauvin a également reçu le prix Nobel de chimie avec les Américains Richard Schrock et Robert Grubbs pour leurs recherches sur la réaction de métathèse catalysée par des complexes métalliques.

Si de nombreuses avancées ont déjà été réalisées, de nombreux défis synthétiques restent, encore à l'heure actuelle, à relever. La fonctionnalisation catalytique directe de composés carbonylés, qui a longtemps été convoitée par la communauté scientifique, en est un exemple représentatif. Cette transformation qui met en jeu des substrats non-pré activés, permet d'atteindre des conditions réactionnelles quasi-idéales, si l'on considère le critère d'économie d'atomes en particulier. Alors que la nature parvient à catalyser très efficacement ce type de réaction, la mise au point de méthodes catalytiques synthétiques, fiables et générales, s'est avérée très délicate.

Or, l' $\alpha$ -fonctionnalisation de composés carbonylés est une réaction fondamentale pour la formation de liaisons C-C, en raison de l'occurrence des produits naturels ou biologiquement actifs possédant un groupe carbonyle ou encore de la diversité des réactions réalisables à partir de ce même motif.

Plusieurs exemples de réactions d'alkylation catalytiques directes de type  $S_N1$  de cétones et d'aldéhydes, racémiques ou stéréosélectives, ont été développés ces dernières années.<sup>2</sup> Cependant, ces réactions restent bien souvent limitées à l'utilisation de précurseurs de carbocations (dérivés d'alcools ou halogénures d'alkyle) fortement stabilisés de type carbéniums (e. g. benzyl, allyl, indényl). Néanmoins, l'amidoalkylation de nucléophiles carbonés a été relativement peu explorée, avec seulement quelques exemples de réactions d'arylation intramoléculaires et de couplages intermoléculaires avec des  $\beta$ -céto-esters ou des  $\beta$ -dicétones.<sup>3</sup> Seuls de rares exemples de réaction mettant en jeu des carbocations plus réactifs, tels que les ions N-acyliminiums, n'avaient été décrits dans la littérature avant le début de nos travaux.

Ce manuscrit, qui est organisé en trois chapitres (schéma 1), détaillera le développement d'une réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique directe de cétones. Dans de nombreuses réactions de formation de liaisons C-O, C-N et C-C au cours desquelles une activation électrophile des substrats

---

<sup>2</sup> Quelques exemples récents de réactions d'alkylations de type  $S_N1$  avec des cétones: a) L. Song, Q.-X. Guo, X.-C. Li, Z.-L. Guo, J. Tian, Y.-G. Peng, , *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1899; b) L. Zhang, L. Cui, Y.X. Li, J. Li, S. Luo, J.-P. Cheng, *Chem.Eur. J.* **2010**, *16*,2045; c) T. Kanzian, S. Lakhdar, H. Mayr, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526-9529; d) S. K. Xiang, B. Zhang, L.-H. Zhang, Y. Cui, N. Jiao, *Chem. Commun.* **2011**, 5007.

<sup>3</sup> (a) N. Soares Camilo, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2821. (b) O. Onomura, Y. Kanda, Y. Nakamura, T. Maki, Y. Matsumara, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3229. (c) O. Onomura, Y. Kanda, M. Imai, Y. Matsumara, *Electrochim. Acta* **2005**, *50*, 4926. (d) Y. Matsumara, T. Ikeda, O. Onomura, *Heterocycles* **2006**, *67*, 113.

est nécessaire, l'utilisation de catalyseurs acides de Brønsted ou de Lewis s'est avérée présenter un intérêt considérable. La mise en œuvre d'une stratégie reposant sur l'activation électrophile de substrats *N,O*-acétaliques par un super-acide de Lewis, le triflimidate d'étain (IV), suivie de leur fonctionnalisation par l'addition de différentes cétones a donc été étudiée.

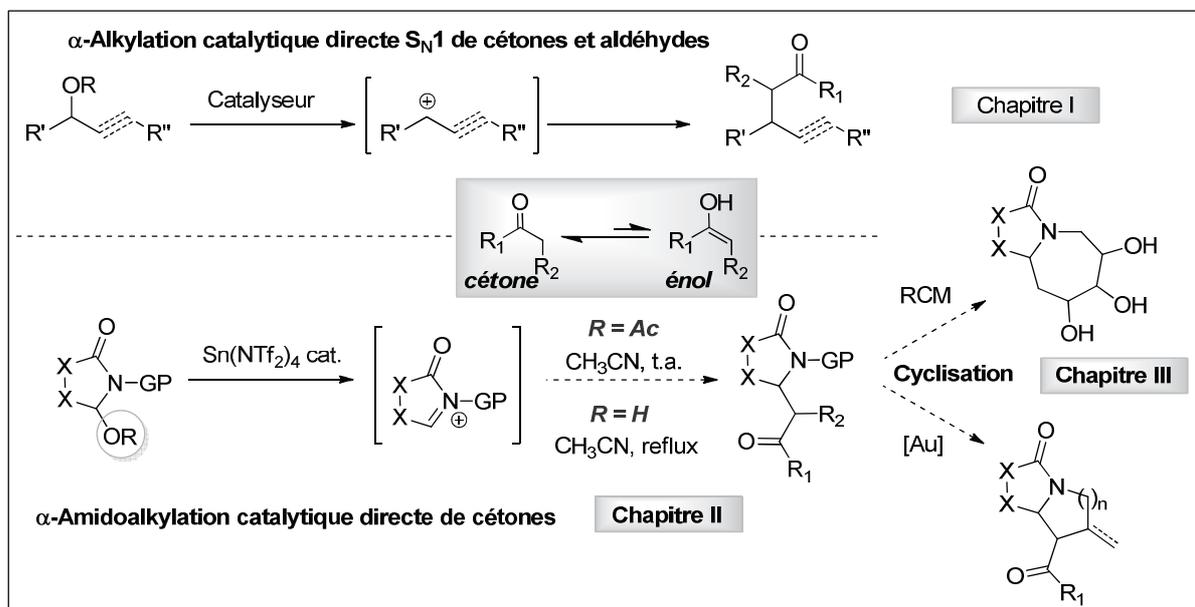


Schéma 1. Récapitulatif des travaux de thèse

Dans le chapitre I, nous présenterons un aperçu bibliographique des réactions d' $\alpha$ -alkylations directes d'aldéhydes et de cétones, qui mettent en jeu un mécanisme de type S<sub>N</sub>1. L'accent sera en particulier porté sur les différents modes d'activations catalytiques des partenaires électrophiles (précurseurs de carbocations) mis en jeu dans ces réactions.

Le chapitre suivant décrira nos efforts pour le développement de la réaction d'amidoalkylation directe de cétones, suivant deux axes :

\* Le développement d'une première variante de la réaction s'effectuant dans des conditions douces. Cette étude visera en particulier à cerner les possibilités et les limites de cette réaction en évaluant les différents paramètres et partenaires réactionnels (cétones et précurseurs d'ions N-acyliminiums notamment) qui gouvernent la réactivité.

\* Le développement d'une variante économique en atome mettant cette fois en jeu des hydroxylactames moins réactifs que leur analogue les acétoxlactames, qui conduirait à la libération d'une simple molécule d'eau comme seul sous produit.

Cette variante sera effectuée en mode thermique du fait de la faible réactivité de cette classe de précurseurs de *N, O*-acétals, en catalyse électrophile.

Dans le troisième chapitre et afin de démontrer le potentiel synthétique des cétones  $\alpha$ -amidoalkylées suivant notre méthode, deux applications seront étudiées. La première stratégie consistera à combiner l' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique directe d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée avec une réaction de fermeture de cycle par métathèse de type ène-ène qui devrait offrir un accès rapide à des structures polyhydroxylées (dérivés d'azasucres).

Dans un second temps, l'étude de quelques variantes de séquences multicatalytiques (Etain/Or), qui devraient permettre la cyclisation de produits d'alkylation judicieusement fonctionnalisés, sera présentée. Au préalable, une brève introduction bibliographique visant à démontrer la faisabilité des cyclisations visées par catalyse par les complexes de l'or sera présentée.

Enfin, des résultats préliminaires démontrant que les cétones alkylées peuvent cycliser directement après leur formation, en mode 'one pot', seront brièvement présentés.

**CHAPITRE I : REACTIONS D'ALKYLATION  
S<sub>N</sub>1 D'ALDEHYDES ET CETONES  
BIBLIOGRAPHIE**



# Chapitre I : Réactions d' $\alpha$ -alkylation $S_N1$ d'aldéhydes et cétones

## I. Introduction

La mise au point de méthodes synthétiques efficaces et catalytiques demeure un enjeu de grande importance pour la communauté des chimistes organiciens. En particulier, la fonctionnalisation directe et catalytique en position  $\alpha$  de composés carbonylés constitue, encore à l'heure actuelle, l'un des principaux challenges en chimie organique pour lequel aucune solution générale et/ou fiable n'a encore été trouvée. Idéalement, cette réaction doit être catalysée de façon directe, c'est-à-dire à partir de substrats non pré-activés. Cette approche est encore peu développée et seules quelques méthodologies qui utilisent des substrats ou des conditions spécifiques ont émergé.<sup>4</sup>

### I.1. Réactivité des carbonyles

Le groupe carbonyle (C=O), qui caractérise les aldéhydes et les cétones, est fortement polarisé, avec un atome de carbone déficient en électrons ; Ces dérivés présentent donc avant tout une réactivité électrophile, très largement exploitée dans de nombreuses réactions d'additions nucléophiles. L'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène du groupe carbonyle leur confère par ailleurs des propriétés basiques impliquées dans de multiples mécanismes. Enfin, les dérivés carbonylés qui possèdent au moins un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone situé en position  $\alpha$  du groupe carbonyle possèdent aussi un caractère acide (schéma I.1).

Une manifestation de la mobilité de l'atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone en  $\alpha$  du groupe carbonyle est l'existence d'un équilibre céto-énolique (ou équilibre de tautomérie). Si la forme énol est souvent fortement minoritaire, la barrière énergétique entre les deux formes est relativement faible. L'équilibre entre les deux formes a donc lieu en permanence et peut être déplacé dans le sens de la formation de l'énol, lorsque celui-ci est consommé rapidement (Principe de Le Châtelier).

---

<sup>4</sup>**Revue récente:** (a) Hodgson, D. M. ; Charlton, A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2207. **Highlights :** (b) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360; (c) Alba, A.-N.; Viciano, M.; Rios, R. *Chem. Cat. Chem.* **2009**, *1*, 437; (d) Tak-Tak, L.; Dhimane, H.; Dalko, P. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12146.

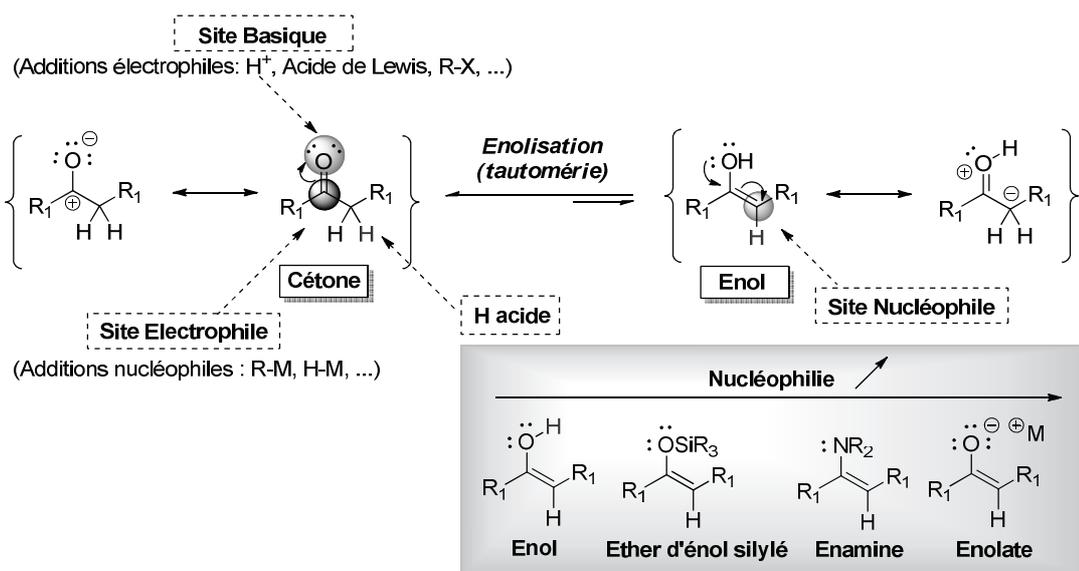


Schéma I.1. Présentation générale de la réactivité des dérivés carbonyles

### I.1.1. Réactions en $\alpha$ de carbonyles

La présence de la forme énol (même en quantité infime) joue souvent un rôle essentiel dans de nombreuses réactions. En effet, contrairement à la forme cétone, les énols présentent une réactivité nucléophile (l'atome de carbone en  $\beta$  de l'atome d'oxygène est enrichi en électrons par conjugaison – Schéma I.1). Les dérivés carbonyles, par le biais de leur forme énol, peuvent donc aussi réagir avec différents électrophiles, et en particulier dans des réactions de  $S_N1$ .

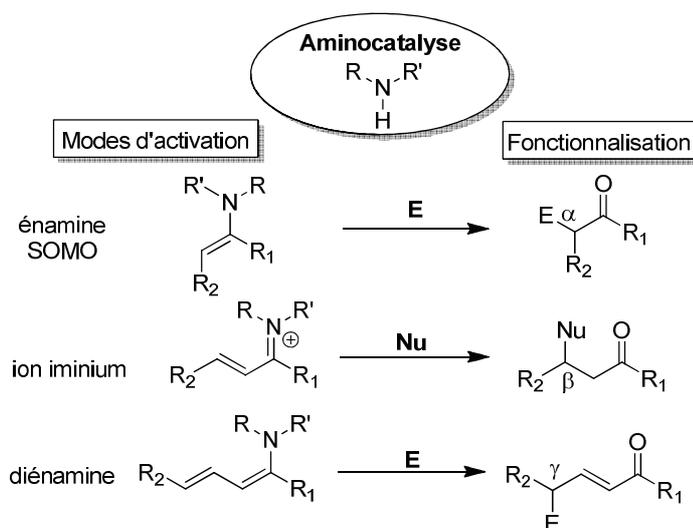
Les énols constituent une classe de nucléophiles neutres (NuH) fortement réactifs, cette bonne réactivité nucléophile étant contrecarrée par leur très faible représentation dans l'équilibre céto-énolique. Suivant la réactivité du partenaire électrophile qui leur est opposé et les conditions opératoires utilisées, il est souvent nécessaire de préparer les énolates correspondants (bases conjuguées des énols) ou des équivalents synthétiques (tels que des éthers d'énols silylés, des énamines, ...). Les éthers d'énols silylés en particulier sont des intermédiaires de réaction qui ont acquis une grande importance dans les réactions organiques modernes.

Ces dérivés ont une réactivité comparable aux énols parents, et ils présentent l'avantage de pouvoir être isolés et donc d'être utilisés en quantité stœchiométrique. Cependant, leur utilisation nécessite une étape préalable de préparation et ne répond pas au critère très prisé d'économie d'atomes (*i.e.* un minimum de sous-produits formés).

En chimie organométallique, Evans,<sup>5</sup> Helmchen<sup>6</sup> et Oppolzer,<sup>7</sup> et d'autres, ont développé des stratégies efficaces basées sur la formation d'énolates métalliques et leur traitement par différents halogénures d'alkyle suivant un mécanisme S<sub>N</sub>2. L'extension de cette stratégie en version asymétrique a été effectuée avec l'utilisation de quantités stœchiométriques d'auxiliaires chiraux. Et, malgré d'importants efforts dédiés au développement de versions catalytiques énantiosélectives de ces réactions d' $\alpha$ -alkylation de composés carbonylés, seuls quelques exemples de portée limitée ont été décrits.

## I.2. Réactions d' $\alpha$ -alkylation catalytiques directes

Après le développement de l'aminocatalyse,<sup>8</sup> qui utilise des amines secondaires comme catalyseurs, l' $\alpha$ -alkylation directe d'aldéhydes et de cétones est apparue comme un défi possible à relever. En effet, en exploitant la formation catalytique d'intermédiaires covalents, cette stratégie permet de mettre en jeu des mécanismes à la fois uniques et divergents pour l'activation catalytique de dérivés carbonylés (schéma I.2).



**Schéma I.2.** Différents modes d'activation des carbonyles par aminocatalyse

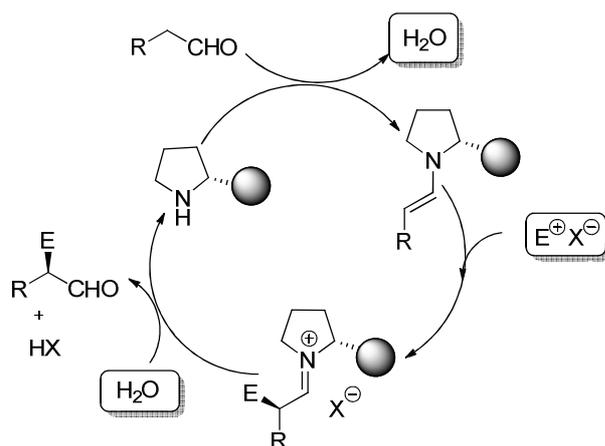
Le cycle catalytique qui suit présente d'une manière simplifiée une réaction d'addition d'un électrophile sur un carbonyle (ici un aldéhyde) par catalyse énamine avec une amine secondaire chirale. Dans le cas précis de l'alkylation, l'électrophile sera un agent alkylant.

<sup>5</sup> Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.

<sup>6</sup> Schmierer, R.; Grotmeier, G.; Helmchen, G.; Selim, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 207.

<sup>7</sup> Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603.

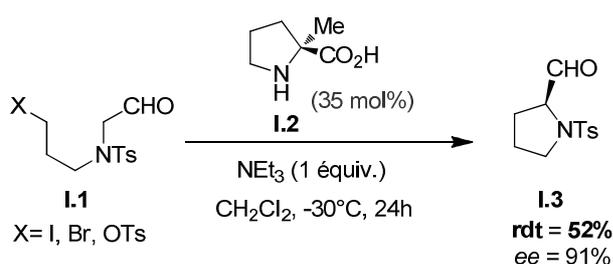
<sup>8</sup> Mukherjee, S.; Yang, J.W.; Hoffman, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.



**Schéma I.3.** Catalyse énamine appliquée à l' $\alpha$ -fonctionnalisation d'aldéhydes

Ces différents modes d'activation aminocatalysés complètent ainsi la batterie des méthodologies classiques (asymétriques ou non) à la disposition des chimistes de synthèse et offrent de nouvelles alternatives pour la résolution des problèmes les plus ambitieux.

Dans ce contexte, List et al. , en 2004,<sup>9</sup> ont développé une réaction d' $\alpha$ -alkylation intramoléculaire d'haloaldéhydes **I.1**, catalysée par la proline ou certains de ses dérivés **I.2**.<sup>4</sup> Les résultats en termes de rendement et d'énantiosélectivité sont excellents, permettant la synthèse stéréocontrôlée de carbocycles, tels que des cyclopropanes ou des cyclopentanes **I.3**. Il est à noter que l'addition d'un équivalent de triéthylamine s'est avérée indispensable pour, selon toute vraisemblance, piéger l'halogénure d'acide, produit secondaire de la réaction (schéma I.4).

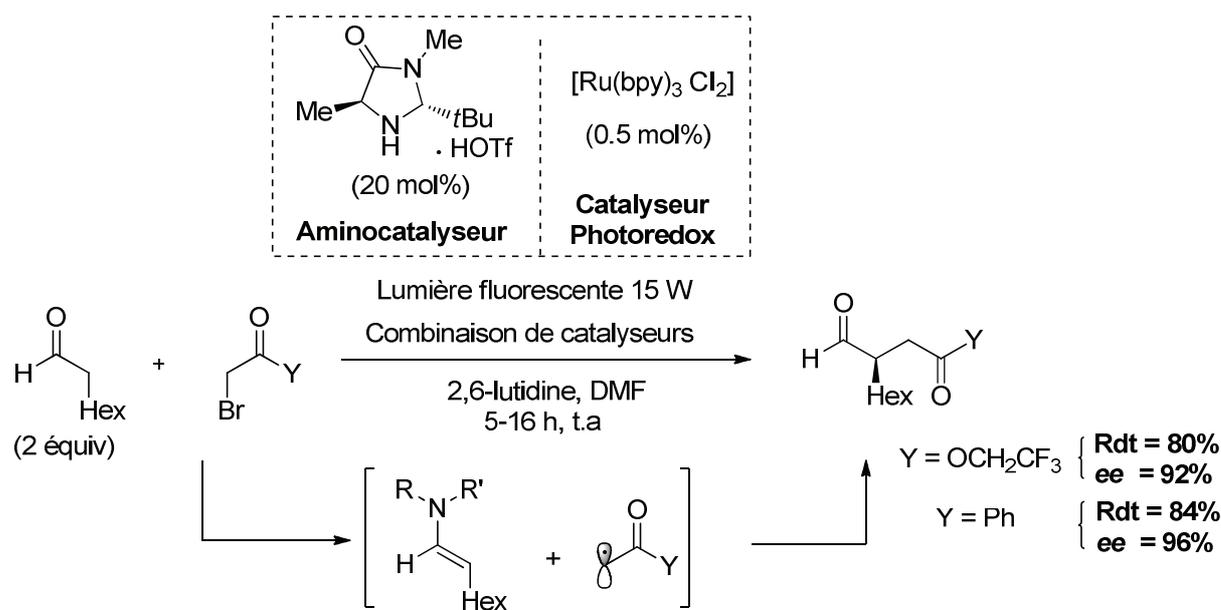


**Schéma I.4.** Premier exemple d' $\alpha$ -alkylation ( $S_N2$ ) catalytique intramoléculaire d'aldéhydes

Cependant, lorsque les versions intermoléculaires de cette réaction ont été tentées, les adduits attendus n'ont jamais pu être formés en raison de réactions compétitives entre l'agent alkylant (halogénure) et l'aminocatalyseur, bloquant totalement la réaction.

<sup>9</sup> Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450.

En 2007, MacMillan et coll. ont évité ces problèmes en mettant à profit l'activation SOMO des aldéhydes. Cette stratégie met en jeu une catalyse mixte très efficace qui combine une catalyse photoredox et une catalyse amine (schéma I.5).<sup>10</sup> Dans l'étape clé au cours de laquelle la nouvelle liaison est créée, une énamine chirale intermédiaire (formée de façon catalytique) est interceptée par un radical alkyl stabilisé (généré par photochimie).

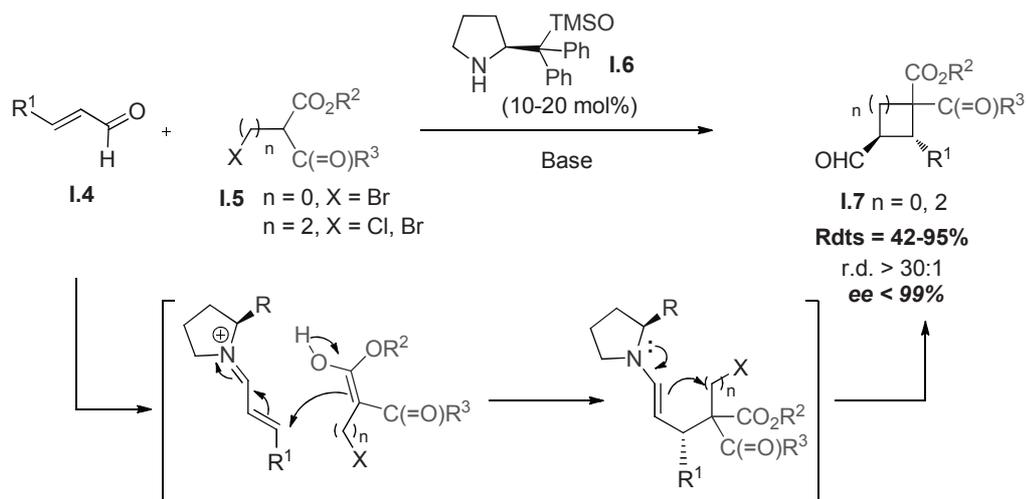


**Schéma I.5.** Exemple d' $\alpha$ -alkylation catalytique asymétrique intermoléculaire d'aldéhydes utilisant une catalyse mixte amine/photoredox

Plusieurs groupes de recherches, inspirés par les travaux pionniers de List, ont développés des réactions en cascade à la fois innovantes et puissantes, mettant en jeu une réaction d' $\alpha$ -alkylation comme étape-clé. Par exemple, en 2007, les groupes de Córdova et, très rapidement ensuite, de Wang ont décrits des réactions de cyclopropanation à partir de malonates ou  $\alpha$ -halogénés **I.5** et d'aldéhydes insaturés **I.4**.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, 322, 77.

<sup>11</sup> a) Ibrahim, I.; Zaho, G. L.; Rios, R.; Vesley, J.; Sunden, H.; Dziedric, P.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7867; b) Rios, R.; Sunden, H.; Vesley, J.; Zaho, G. L.; Dziedric, P.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1028.; c) Companyo, X.; Alba, A. N.; Cardenas, F.; Moyano, A.; Rios, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3075; d) Xie, H.; Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10886. Pour un exemple récent de cyclopropanation avec des bromonitroalkanes: Velsey, J.; Zaho, G. L.; Bartoszewicz, A.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4209.



**Schéma I.6 :** Réactions d' $\alpha$ -alkylation ( $S_N2$ ) catalytiques intramoléculaires d'énals

Dans ces séquences cascade, une première étape d'addition conjuguée du malonate  $\alpha$ -bromé (sous sa forme énol) a lieu sur l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé activé sous forme d'iminium, puis, dans un deuxième cycle catalytique, l'énamine produite cyclise (schéma I.6).

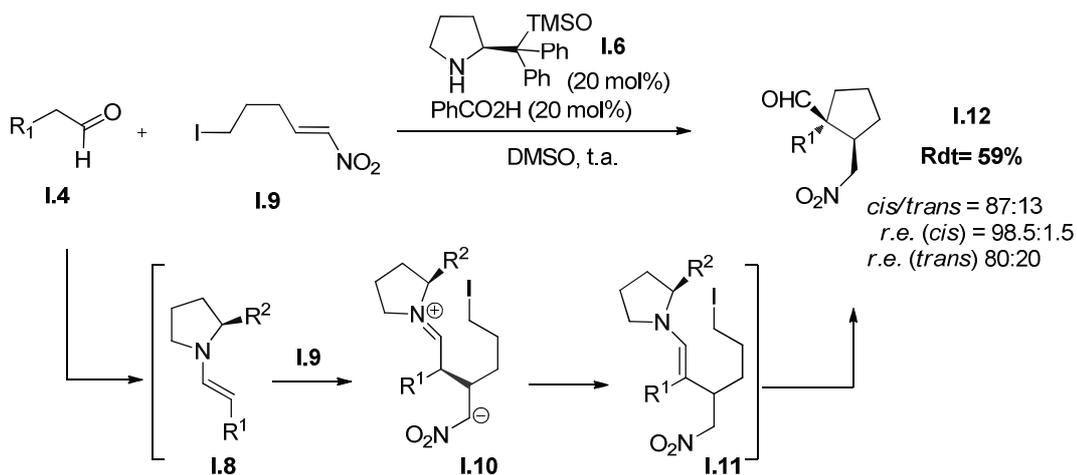
La même année, une séquence similaire a été mise au point à partir des halo- $\beta$ -cétoesters analogues, permettant cette fois la synthèse de cyclopentanones.<sup>12</sup> Très récemment, Remes et Vesely ont réalisé une séquence tandem addition conjuguée /  $\alpha$ -alkylation à partir de composés 1,3-dicarbonylés  $\omega$ -halogénés et d'énals, catalysée par le même système catalytique, fournissant les cyclopentanes tétrasubstitués correspondants avec des rendements élevés et d'excellents niveaux de stéréocontrôle.<sup>13</sup>

En 2008, Enders a également décrit une séquence très efficace mettant en jeu des aldéhydes simples et des nitroalcènes  $\omega$ -halogénés.<sup>14</sup> Dans cette séquence, l'aldéhyde réagit d'abord avec l'amine secondaire pour former une énamine **I.8**, qui s'additionne en 1,4 sur le nitroalcène **I.9**. Un transfert de proton neutralise ensuite l'espèce zwitterionique **I.10**, fournissant un deuxième intermédiaire énamine **I.11** qui cyclise pour conduire au produit d' $\alpha$ -alkylation souhaité **I.12** (schéma I.7).

<sup>12</sup> Rios, R.; Sunden, H.; Vesley, J.; Zaho, G. L.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5835.

<sup>13</sup> Remes, M.; Vesely, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3747.

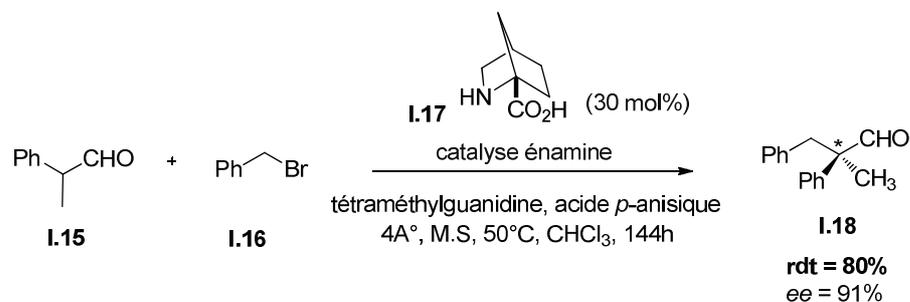
<sup>14</sup> Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7649-7653.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707.



**Schéma I.7 :** Réaction d' $\alpha$ -alkylation ( $S_N2$ ) catalytique intramoléculaire d'aldéhydes

Très récemment, la première réaction d' $\alpha$ -alkylation intermoléculaire aminocatalysée d'aldéhydes  $\alpha$ -branchés, utilisant des bromures benzyliques **I.16** comme agents alkylants a été développée par List.<sup>15</sup> La stratégie mise en jeu repose sur l'utilisation conjointe d'un aminocatalyseur et d'un système "tampon" mixte, acide/base organiques, conçu pour accélérer la formation de l'énamine intermédiaire tout en évitant l'alkylation parasite de la base et/ou du catalyseur.

Si ces travaux constituent sans conteste une avancée majeure, la gamme des partenaires utilisables demeure limitée au 2-phénylpropionaldéhyde **I.15** et l'alkylation d'aldéhydes aliphatiques, notamment, demeure toujours inaccessible (schéma I.8).



**Schéma I.8:** Réaction d' $\alpha$ -alkylation intermoléculaire asymétrique ( $S_N2$ ) d'aldéhydes  $\alpha$ -branchés en catalyse énamine

Malgré les efforts de ces différents groupes de recherche et en dépit de l'utilité de ces méthodologies, ces réactions utilisent bien souvent des substrats ou des conditions spécifiques. En

<sup>15</sup> List, B.; Čorić, I.; Grygorenko, O. O.; Kaib, P. S. J.; Komarov, I.; Lee, A.; Leutzsch, M.; Pan, S. C.; Tyntsunik, A. V.; van Gemmeren, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 282.

particulier, ces travaux soulignent la difficulté de développer des réactions d' $\alpha$ -alkylations de type  $S_N2$ , utilisant des dérivés halogénés simples comme partenaires électrophiles.

De façon surprenante, les transformations mettant en jeu des processus de type  $S_N1$  ont été rarement, jusqu'à très récemment, considérées en organocatalyse. Ces transformations qui utilisent des agents alkylants précurseurs de carbocations stabilisés offrent pourtant une alternative intéressante aux méthodes de substitutions classiques des halogénures d'alkyles.

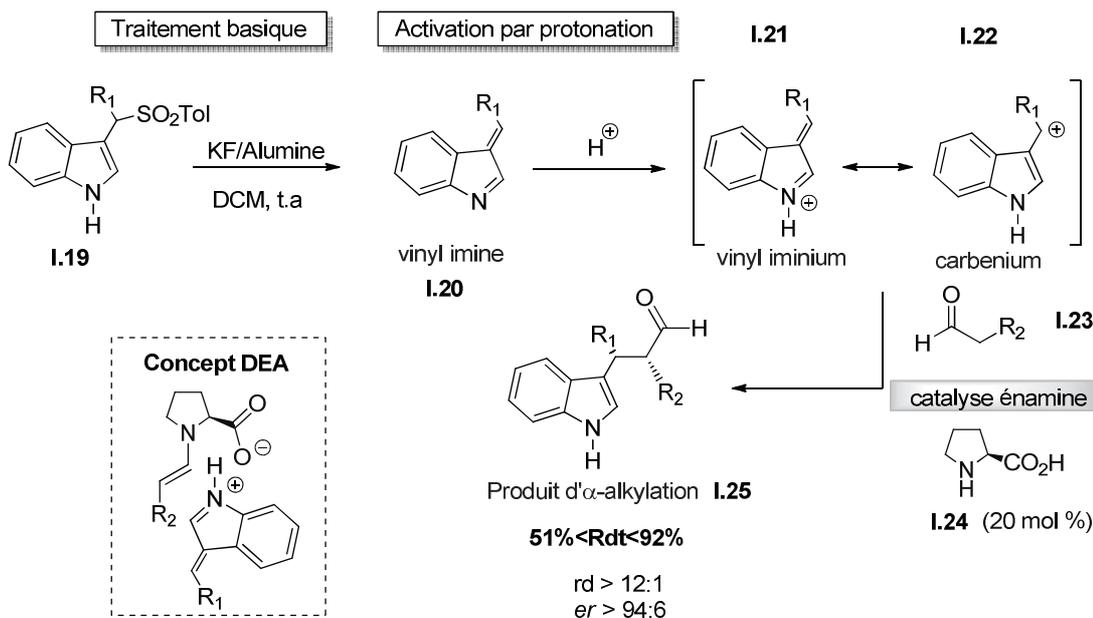
Dans ce contexte, l'alkylation  $S_N1$  aminocatalysée *directe* de cétones/aldéhydes a été récemment développée. Les premiers exemples de réactions d'alkylation directe d'aldéhydes de type  $S_N1$  ont été décrits en 2008 par Petrini et Melchiorre à partir d'arylsulfonyl indolyl méthanes **I.19**, comme précurseurs de carbocations.<sup>16</sup> Dans cette réaction, l'espèce carbocationique **I.22** a été obtenue *in situ* par traitement du sulfonyle avec du KF supporté sur alumine basique, qui s'est avéré être le système le plus efficace pour déplacer l'acide sulfinique de cette classe d'électrophiles. Les aldéhydes sont ensuite stéréosélectivement alkylés par les indoylimines générées *in situ*, en présence de L-proline **I.24** (20 mol%), *via* la formation d'énamines intermédiaires. Parmi les différents aminocatalyseurs chiraux de type pyrrolidine, seule la proline a permis de catalyser efficacement cette réaction, alors que cette dernière donne généralement de mauvais résultats en catalyse énamine. Cette observation souligne le rôle crucial joué par la fonction acide carboxylique de la proline, qui, par protonation, induit vraisemblablement l'activation de l'indoylimine sous forme de sel d'iminium vinylogue **I.21** (schéma I.9).

Il est à noter que l'addition de silice dans un essai d'alkylation du propanal avec le catalyseur de Jorgensen-Hayashi, qui ne permettait pas de catalyser seul la réaction, a aussi permis d'augmenter significativement la conversion (45%) et d'obtenir une bonne énantiosélectivité (mais aucun diastéréocontrôle).

Lorsque les agents alkylants sont encombrés par un substituant en position  $C_2$ , les réactions se sont avérées efficaces, modérément à hautement diastéréosélectives et très énantiosélectives pour une large gamme d'aldéhydes linéaires.

---

<sup>16</sup> Shaikh, R. R.; Mazzanti, A.; Petrini, M.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 8707.



**Schéma I.9** : Réaction d'α-alkylation intermoléculaire d'aldéhydes utilisant des arylsulfonyl indoles comme agents alkylants.

Ce résultat confirme l'importance du mode d'action bifonctionnel du catalyseur, nécessaire à l'activation de l'aldéhyde mais également de l'électrophile. Le mécanisme proposé se rapproche du concept d'activation électrostatique directe (DEA), proposé par MacMillan pour rationaliser le mécanisme de leur réaction asymétrique aminocatalysée de cyclopropanation d'énals.<sup>17</sup>

En particulier, les stéréochimies des produits d'α-alkylations obtenus **I.25** soutiennent l'hypothèse d'un mode d'activation électrostatique où l'espèce énamine anionique dérivée de la proline s'associerait à l'intermédiaire cationique **I.21** (ou **I.22**).<sup>18</sup>

Depuis ces premiers travaux, plusieurs groupes de recherche ont travaillé au développement d'alternatives intéressantes, afin de repousser les limites de ces réactions S<sub>N</sub>1 d'α-alkylation de carbonyles. En particulier, la nature des partenaires réactionnels, notamment des précurseurs de carbocations, leur mode d'activation et les systèmes catalytiques utilisés ont été largement étudiés.

<sup>17</sup> Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241.

<sup>18</sup> Le sens de l'induction asymétrique observé est opposé à celui généralement observé dans les réactions asymétriques d'α-fonctionnalisation d'aldéhydes pour lesquelles l'approche des électrophiles est a priori dirigée par liaison H.

La suite de ce chapitre bibliographique sera plus précisément consacrée à la description des travaux dédiés aux réactions d' $\alpha$ -alkylation  $S_N1$  d'aldéhydes et de cétones, utilisant des alcools et dérivés d'alcools comme précurseurs de carbocations.

Il a été choisi, dans ce chapitre, de classer les différents travaux présentés suivant le mode d'activation du partenaire électrophile.

Après une brève discussion sur les réactions de  $S_N1$  catalytiques, les réactions d' $\alpha$ -alkylation  $S_N1$  directes de carbonyles utilisant des catalyseurs acides, de Brønsted et de Lewis, seront discutées.

Des exemples de travaux mettant en jeu d'autres modes d'activation, souvent spécifiques pour une classe d'alcools (ou dérivés), seront ensuite présentés. Rappelons que dans de nombreux cas, l'utilisation d'une co-catalyse (activation énamine le plus souvent) s'est parfois avérée nécessaire pour activer simultanément le partenaire nucléophile, ici un aldéhyde ou une cétone, ou pour promouvoir des transformations asymétriques.

Comme mentionné dans l'introduction générale, le projet de recherche au centre de ce manuscrit vise à développer une réaction catalytique d'alkylation directe de cétones (et d'aldéhydes) par des carbocations très réactifs, les ions *N*-acyliminiums. Les précédents bibliographiques relatifs à cette classe particulière d'électrophiles seront donc présentés en introduction du second chapitre de ce manuscrit, avant la description des résultats de notre étude.

## I.3. Réactions de S<sub>N</sub>1 catalytiques

### I.3.1. Introduction

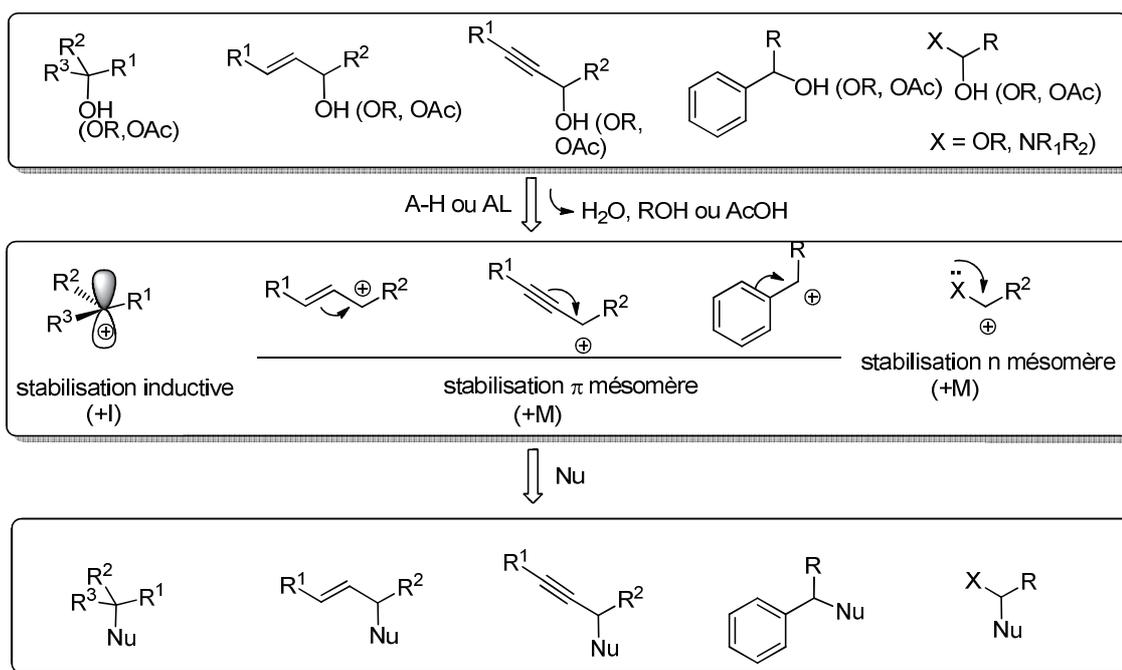
### I.3.2. Réactions de S<sub>N</sub>1 et réactivité des carbocations

Les réactions de substitution nucléophile du 1<sup>er</sup> ordre (S<sub>N</sub>1) sont des réactions d'alkylation très importantes en chimie organique ; elles mettent la plupart du temps en jeu des alcools ou dérivés d'alcools «activés», c'est-à-dire ayant des éléments structuraux capables de stabiliser la formation d'un carbocation, lorsque la molécule est mise au contact d'un réactif acide de Brønsted ou de Lewis suffisamment fort.

Les carbocations sont des espèces déficientes en électrons qui comptent incontestablement parmi les intermédiaires réactionnels les plus importants en chimie organique. Des méthodes variées pour leur génération et leur piégeage simultané par des nucléophiles carbonés ont été décrites, comprenant notamment des réactions de coupure de liaisons carbone-hétéroatome catalysées par les acides de Lewis ou de Brønsted, les réactions de protonation ou d'addition sur des oléfines ou encore des réactions d'oxydation électrochimiques. Dans ce chapitre, seule la formation d'espèces carbocationiques, par activation d'un alcool ou d'un dérivé d'alcool, sera considérée.

Le terme d'alcools  $\pi$ -activés est communément utilisé pour décrire des composés organiques possédant un système  $\pi$  (par exemple, une double/triple liaison, un système aromatique ou la combinaison de ces différents systèmes) adjacent au groupement hydroxyle. Cet arrangement rend l'activation de la liaison C-O plus facile, généralement à travers la formation d'un carbocation stabilisé.

Des combinaisons de groupements  $\pi$ -activants sur une même molécule, sont fréquemment adoptées pour en moduler la réactivité. Les alcools tertiaires, les alcools allyliques, propargyliques et benzyliques, ainsi que les dérivés d'alcools adjacents à un hétéroatome (O, N) sont des substrats particulièrement bons pour ces réactions (Schéma I.10).



**Schéma I.10:** Influence du type d'alcool mis en jeu dans des réactions de  $S_N1$  catalytiques

A partir des travaux pionniers d'Olah,<sup>19</sup> la connaissance théorique des carbocations s'est grandement améliorée, permettant de développer des réactions largement applicables. Les carbocations sont généralement considérés comme des espèces instables, très réactives ; cependant, il existe une approche quantitative pour classifier la stabilité et la réactivité de ces espèces cationiques. Des échelles de réactivité ont été proposées par Mayr qui sont, depuis leur publication, très souvent utilisées pour analyser des problèmes synthétiques ou mécanistiques.

En 1994, le groupe de Mayr a démontré qu'un paramètre (E) pour les électrophiles et deux paramètres pour les nucléophiles (N et s) permettaient de faire une description quantitative de la vitesse d'une large variété de combinaisons électrophile-nucléophile (équation 1)<sup>20</sup>.

$$\text{Log } K = s(N+E) \quad (\text{Equation 1})$$

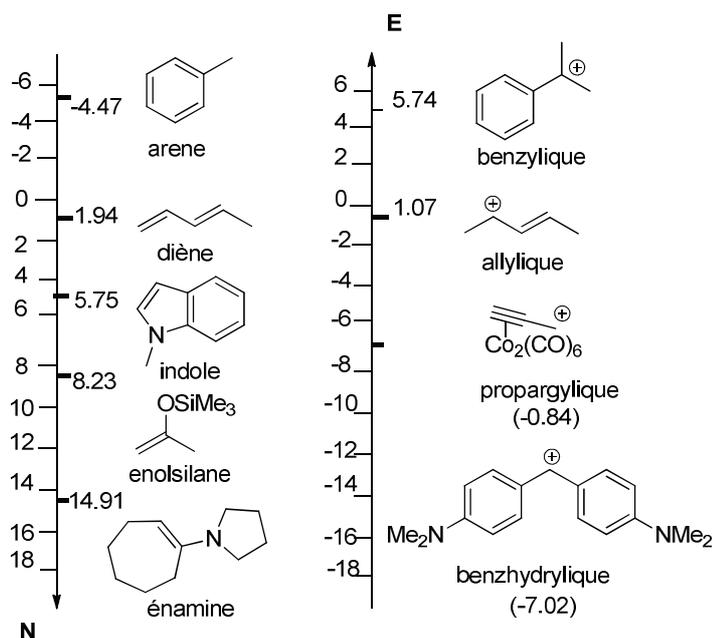
Le paramètre d'électrophilie (E) pour de nombreux ions diarylcarbéniums a été déterminé, à partir d'un composé de référence. Quelques exemples sont représentés sur l'échelle de réactivité (figure I.1), avec les carbocations les plus réactifs apparaissant en haut de l'échelle.

<sup>19</sup> Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5943.

<sup>20</sup> Mayr, H.; Patz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 983.

Les alcools (ou dérivés) benzyliques, propargyliques et allyliques, qui sont fréquemment utilisés, peuvent formés, en présence d'acides, des carbocations qui figurent sur cette échelle d'électrophilie. Il est important de souligner que, en toute logique, des substituants fortement électrodonneurs augmentent la stabilité des carbocations correspondants, diminuant ainsi leur électrophilie (E).

Comme on peut le voir sur l'échelle ci-dessous, les carbocations benzyliques possèdent une stabilité modérée et une réactivité élevée (par exemple, le carbocation mésityl benzylique est situé à  $E = +6$  sur l'échelle de Mayr) et sont capables de réagir avec une large gamme de nucléophiles. En raison de la capacité limitée du groupe alcynyle à stabiliser une charge positive, les réactions avec les carbocations propargyliques sont assez limitées. De façon intéressante, la stratégie employée dans la réaction de Nicholas, qui consiste à complexer la triple liaison avec  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , abaisse l'électrophilie du carbocation correspondant, augmentant ainsi sa stabilité. Enfin, les alcools allyliques forment des carbocations électrophiles, qui se retrouvent vers  $E = +1$  sur l'échelle de Mayr.



**Figure I.1:** Sélection d'électrophiles et de nucléophiles classés par réactivité croissante selon les échelles de réactivité décrites par Mayr

Afin de mieux comprendre ou prédire les réactions entre certains électrophiles et nucléophiles, les travaux de Mayr ont également montré qu'il était important de prendre en compte la nucléophilie du partenaire réactionnel et du solvant, ainsi que les sous-produits générés, pour anticiper d'éventuelles

réactions compétitives. Une échelle de réactivité comparable a donc aussi été établie pour une grande variété de nucléophiles (Figure I.1, partie gauche), qui sont classés par ordre de nucléophilie croissante, du haut vers le bas de l'échelle.

Une règle empirique a été établie pour estimer si une réaction entre un électrophile et un nucléophile peut avoir lieu : Ainsi, si  $E + N > -5$ , la combinaison électrophile-nucléophile considérée devrait être productive à température ambiante.<sup>21</sup>

### I.3.3. Réactions catalytiques

Lorsque le nucléophile est de type NuH (alcool ROH, thiol RSH, dérivé d'amine  $R_1R_2NH$ , composé aromatique), le piégeage du cation par ce nucléophile libère un proton dans le milieu réactionnel, et ce proton est en principe à même d'activer une nouvelle molécule de substrat de telle sorte qu'une catalyse peut être envisagée (Schéma I.11, partie ouest).

Concernant l'activation par les acides de Brønsted, les réactions de  $S_N1$  furent historiquement effectuées en présence d'HCl ou  $H_2SO_4$  ; ces acides minéraux étant en solution aqueuse, l'eau présente dans le milieu réactionnel (et le  $Cl^-$  dans le cas de l'HCl) entre en compétition avec le nucléophile pour piéger le cation, de telle sorte qu'il est impossible d'effectuer des versions catalytiques efficaces de ces alkylations (Schéma I.11, partie est).

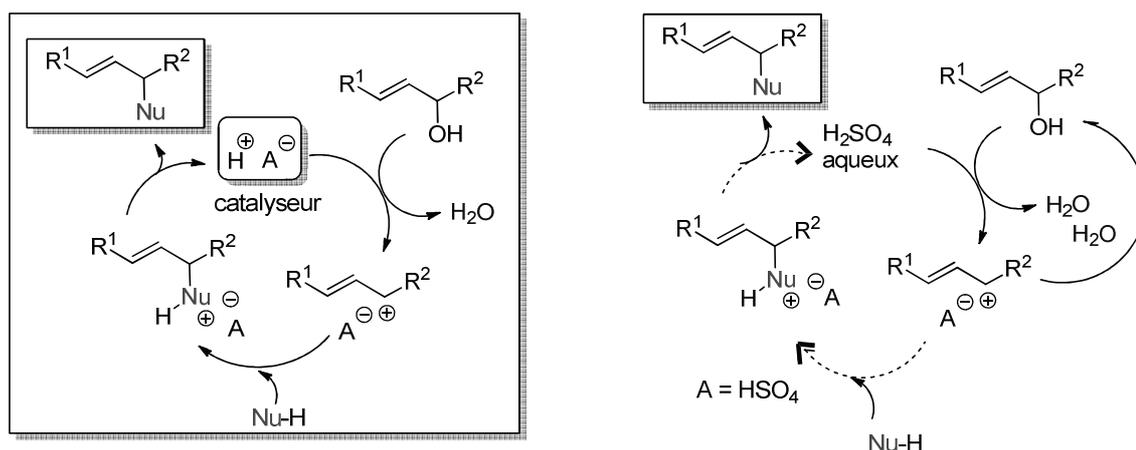


Schéma I.11 : Cycles catalytiques mis en jeu lors de la réaction d'alkylation de nucléophiles carbonés

<sup>21</sup> Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66.

La chimie organique est en évolution constante et les chimistes disposent maintenant d'un arsenal considérable de réactifs chimiques (réactifs organiques, organométalliques, enzymes...), parmi lesquels des acides de Brønsted et de Lewis organiques très réactifs auxquels on associe «une super acidité». Ces super acides organiques sont commercialement disponibles ou facilement accessibles sous des formes anhydres ou peu solvatées, et sont donc compatibles avec le cycle catalytique du schéma I.11 (partie ouest), présenté ci-dessus.

Le groupement OH étant un modeste groupe partant, beaucoup moins bon que les groupements acyloxy (O-C(O)R) notamment, les S<sub>N</sub>1 catalytiques à partir des alcools ne sont pas toujours très favorables. On utilise donc fréquemment les dérivés d'alcools (esters, carbonates, sulfonates, halogénures,...) comme substrats.

Néanmoins, la substitution catalytique directe d'alcools a émergé ces dernières années comme un domaine de recherche particulièrement attractif.<sup>22</sup> En effet, le contexte actuel prône le développement de réactions économiques en nombre d'atomes et d'étapes, ainsi que la non-production de sous-produits toxiques.

Les réactions de fonctionnalisation directe d'alcools répondent donc bien à ces exigences, puisqu'une étape d'activation préalable du groupement hydroxy sous forme de groupe partant est évitée et l'eau est le seul sous-produit de cette alkylation lorsque des nucléophiles carbonés sont utilisés (schéma I.11).

Les premières alkylations catalytiques sélectives d'alcools - des réactions de benzylation de type Friedel et Crafts - ont été publiées en 1991 et réalisées en phase hétérogène, à l'aide du (Nafion-H), un acide sulfonique perfluoré fixé sur résine.<sup>23</sup>

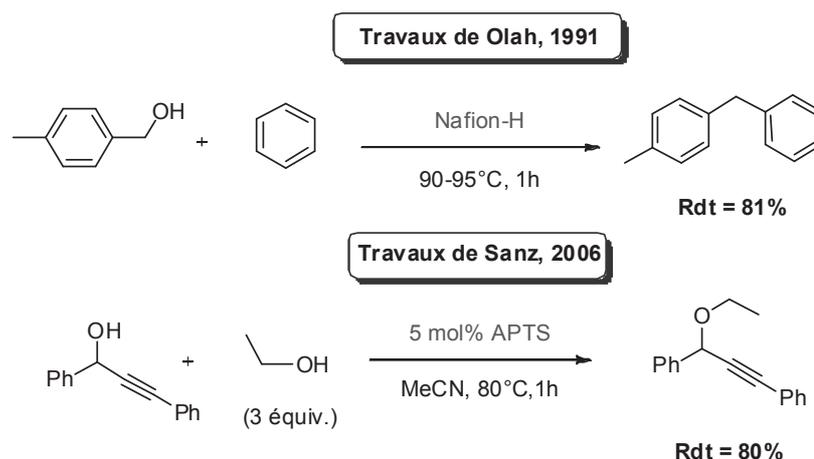
Il a ensuite fallu attendre 2006 et les travaux du groupe de Sanz pour que ces réactions d'alkylation directe d'alcools  $\pi$ -enrichis acido-catalysées connaissent un développement significatif (schéma I.12).

Ce groupe a ainsi montré qu'en présence de 5 mol% d'APTS, la substitution nucléophile d'alcools allyliques, benzyliques et propargyliques se faisait en présence de nombreux nucléophiles (alcools, thiols, (hétéro)arènes, 1,3-dicarbonyles, silanes).<sup>24</sup>

---

<sup>22</sup> Pour des revues sur les alkylations catalytiques S<sub>N</sub>1 avec des alcools, voir : (a) Emer, E. ; Sinisi, R.; Captedvila, M. G. ; Petruziello, D. ; De Vincentiis, F. ; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647; (b) Nishibayashi, Y. *Synthesis* **2012**, 489; (c) Bandini, M.; Cera, G.; Chirarucci, M. *Synthesis* **2012**, 504; (d) Baeza, A.; Nájera, C. *Synthesis* **2013**, 25 ; (d) Gualandi. A.; Cozzi. P. G, *Synlett.* **2013**, 24, 281.

<sup>23</sup> (a) Yamato, T.; Hideshima, C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2089; (b) Yamato, T.; Fukumoto, M.; Sakaue, N.; Furusawa, T.; Tashiro, M. *Synthesis.* **1991**, 699.



**Schéma I.12:** Substitution nucléophile directe d'alcools acido-catalysée

Entre temps, la catalyse par les acides de Lewis et de Brønsted a connu un essor important et de nombreux travaux exploitant ces modes d'activation pour l'alkylation directe de carbonyles ont été développés.

## I.4. Activation par les acides de Brønsted

### I.4.1. Co-catalyse énamine

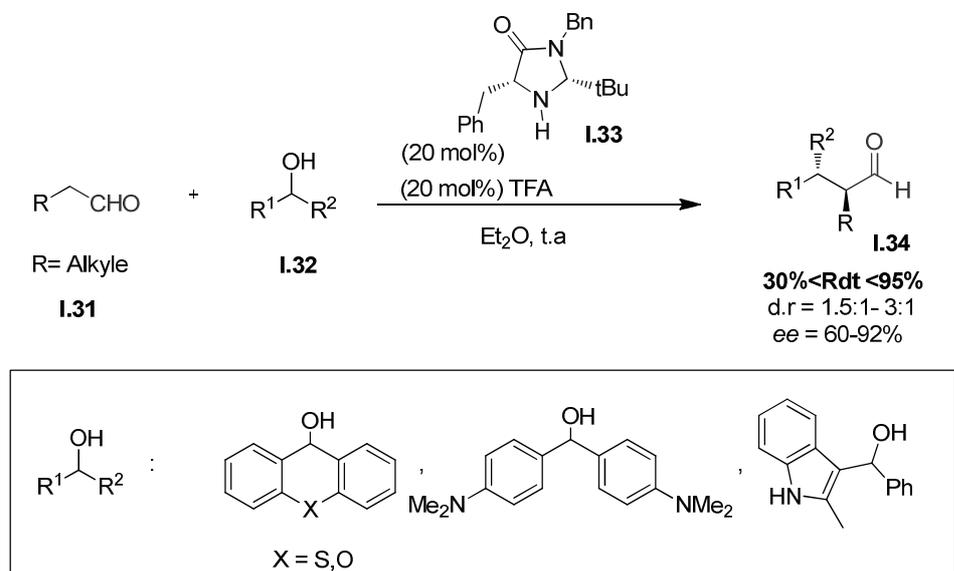
Peu de temps après les travaux pionniers de Petrini et Melchiorre,<sup>16</sup> des réactions analogues utilisant des alcools comme agents alkylants ont été décrites par Cozzi et coll.<sup>25</sup> Leur approche est particulièrement attrayante compte tenu de la facilité d'accès des alcools et du caractère éco-compatible de ces réactions qui libèrent seulement un équivalent d'eau comme sous-produit.

L'inertie des alcools à l'égard de l'aminocatalyseur est également un critère de grande importance puisque le risque d'inhibition du catalyseur, qui peut être rencontré avec les halogénures d'alkyles notamment, peut ainsi être évité.

<sup>24</sup> (a) Sanz, R.; Martínez, A.; Alvarez-Gutiérrez, M.; Rodríguez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1841; (b) Sanz, R.; Martínez, A.; Alvarez-Gutiérrez, M.; Rodríguez, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383; (c) Sanz, R.; Martínez, A.; Alvarez-Gutiérrez, M.; Rodríguez, F. *Synlett* **2008**, 975; (d) Sanz, R.; Gohain, M.; Miguel, D.; Martínez, A.; Rodríguez, F. *Synlett* **2009**, 1985; (e) Sanz, R.; Miguel, D.; Martínez, A.; Alvarez-Gutiérrez, M.; Rodríguez, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 727; (f) Sanz, R.; Miguel, D.; Martínez, A.; Alvarez-Gutiérrez, M.; Rodríguez, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2027; (g) Sanz, R.; Martínez, A.; Miguel, D.; Alvarez-Gutiérrez, M.; Rodríguez, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 727-730.

<sup>25</sup> Cozzi, P.-G.; Benfatti, F.; Zoli, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313.

La réaction développée met en jeu un aldéhyde aliphatique et un alcool de type benzhydrol **I.32**), en présence d'un système catalytique mixte combinant un aminocatalyseur et un acide organique (schéma I.13).



**Schéma I.13 :**  $\alpha$ -alkylation ( $S_N1$ ) organocatalytique intermoléculaire d'aldéhydes

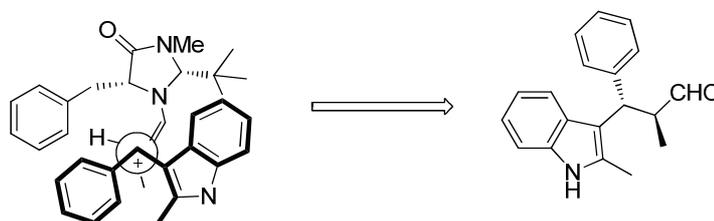
Un criblage initial de catalyseurs bifonctionnels de type pyrrolidine et de sels de pyrrolidiniums a d'abord donné des résultats décevants, avec la proline permettant seule d'obtenir le produit d'alkylation mais sous forme racémique. Les catalyseurs développés par MacMillan<sup>26</sup> (tel que **I.33**) ont en revanche démontré une réactivité unique et remarquable.

En particulier, le sel de trifluoroacétate de l'imidazolidinone dérivée de la phénylalanine et du pivalaldéhyde (20 mol%) a permis de réaliser une large gamme d'alkylations dans des conditions douces (t.a dans l' $\text{Et}_2\text{O}$ ), fournissant les produits avec d'excellents rendements (jusqu'à 95%) et une énantiosélectivité relativement uniforme (60% < *ees* < 92%).

Dans le cas particulier de l'alkylation des substrats indoliques dissymétriques (précurseurs d'ions indoliniums) où deux centres stéréogènes sont créés, seul un diastéréocontrôle modeste a été obtenu mais des énantiosélectivités élevées, proches de 90%, ont pu être obtenues de façon répétée.

<sup>26</sup> Lelais, G. ; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79 et références citées.

La configuration absolue des produits obtenus peut être expliquée par un modèle où le carbocation attaquerait la face la moins encombrée de l'énamine de configuration *E*, (figure I.2).



**Figure I.2:** Modèle proposé pour expliquer la sélectivité *anti* observée

La présence d'additifs acides est cruciale dans les réactions organocatalytiques impliquant des aldéhydes, à la fois pour promouvoir la formation des énamines correspondantes mais aussi accélérer les processus catalytiques mis en jeu.<sup>27</sup> Cet acide est aussi capable de promouvoir l'ionisation du partenaire électrophile.

Ainsi, dans le cycle catalytique impliqué (dont une représentation simplifiée est présentée sur le schéma I.3), il est raisonnable de penser que c'est la formation de l'acide libre (HX = TFA) qui est à l'origine de la formation du carbocation.

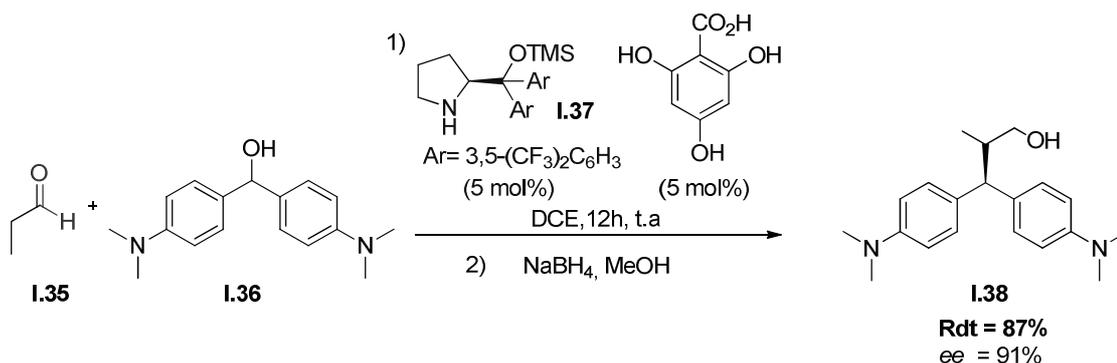
Etant donné le caractère acide faible de l'activateur acide (TFA), le processus reste limité à des alcools très réactifs donnant des carbocations très stabilisés.

Suivant une stratégie similaire de catalyse coopérative, le groupe de Loh a également étudié l' $\alpha$ -alkylation catalytique asymétrique d'aldéhydes, utilisant des alcools activés comme agents alkylants.<sup>28</sup>

Deux systèmes catalytiques, utilisant chacun un diarylprolinol silylé (**I.37**) et un acide de Brønsted (TfOH ou l'acide 2,3,4-trihydroxybenzoïque) ont été identifiés comme étant les systèmes les plus performants pour former les aldéhydes fonctionnalisés énantiorenrichis **I.38** avec des rendements élevés, de bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités, (schéma I.14).

<sup>27</sup> James, J.; Devery, J. J.; MacMillan, D. W. C.; Flowers, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6106.

<sup>28</sup> Xiao, J.; Zhao, K.; Loh, T. P. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 2890.



**Schéma I.14** : Alkylation asymétrique d'aldéhydes en utilisant un diarylprolinol silylé et un acide de Brønsted comme système de catalyse coopérative

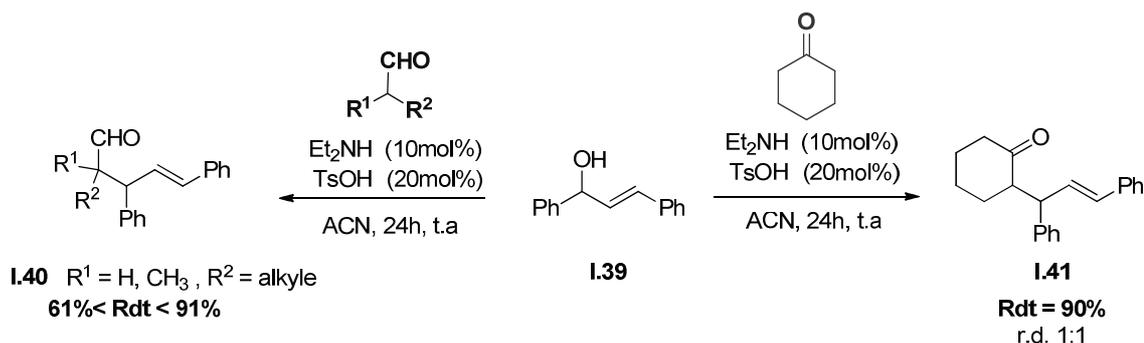
Le potentiel de ces réactions d'alkylation  $\text{S}_{\text{N}}1$  a récemment été étendu à l'utilisation des alcools allyliques, beaucoup moins réactifs, comme agents alkylants.

Les méthodes purement organocatalytiques permettant la formation et le piégeage de carbocations allyliques à partir des alcools parents apparaissent en effet comme des solutions idéales pour l' $\alpha$ -alkylation allylique des aldéhydes et des cétones, puisqu'elles évitent la transformation préalable des alcools en espèces plus réactives et l'utilisation de métaux de transition (Pd, Ir) souvent nécessaires.

Une méthode très simple, sans palladium, d' $\alpha$ -alkylation racémique d'aldéhydes a été développée en 2010 par les équipes de Xu et Lai.<sup>29</sup> Cette réaction intermoléculaire d'alkylation allylique a été réalisée en combinant comme précédemment deux types de catalyses : une catalyse acide de Brønsted et une catalyse énamine, fournissant les aldéhydes et la cyclohexanone  $\alpha$ -allylés (**I.40** et **I.41**) avec des rendements et des chimiosélectivités élevées.

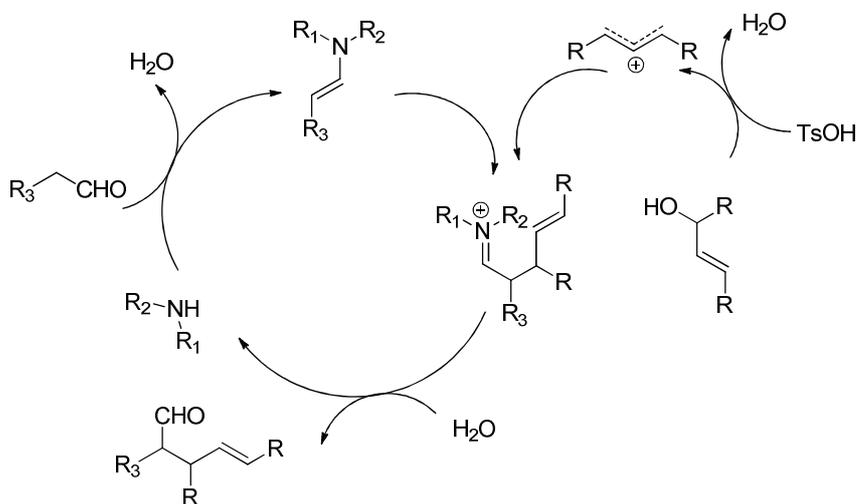
Parmi les avantages indéniables de cette réaction racémique, il faut citer les conditions douces et la simplicité des catalyseurs utilisés. En effet, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant les conditions réactionnelles suivantes :  $\text{Et}_2\text{NH}$  (10 mol%), TsOH (20 mol%) dans l'acétonitrile à température ambiante (schéma I.15).

<sup>29</sup> Xu, L. -W.; Gao, G.; Gu, F.-L.; Sheng, H.; Li, L.; Lai, G.-Q.; Jiang, J.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1441.



**Schéma I.15:** Allylation catalytique de cétones et d'aldéhydes utilisant un système catalytique duel : Amine / Acide de Brønsted

D'autres combinaisons d'amines secondaires cycliques ou acycliques et d'acides ont été testées par les auteurs qui ont montré une baisse de conversion et de sélectivité chimique. Le ratio entre la quantité d'acide et d'amine s'est également avéré prépondérant (2:1). Cette observation expérimentale est corroborée par le mécanisme proposé dans lequel deux cycles catalytiques seraient impliqués (schéma I.16): un équivalent de TsOH et d'Et<sub>2</sub>NH seraient d'abord impliqués dans la formation de l'intermédiaire énamine et l'excès d'acide servirait à générer le cation allylique.



**Schéma I.16 :** Cycles catalytiques proposés

Notons enfin que, dans les réactions avec les aldéhydes comme substrats, la formation de produits d'auto-condensation par aldolisation n'a jamais été observée.

Alors que dans tous les cas présentés précédemment l'espèce électrophile a dû être générée in situ, le groupe de Cozzi a récemment développé une méthode remarquablement simple et pratique d' $\alpha$ -alkylation asymétrique d'aldéhydes utilisant directement le 1,3-benzodithiolium tetrafluoroborate<sup>30</sup> comme agent alkylant.<sup>31</sup> Ce réactif est en effet une des rares espèces cationiques stable, facilement manipulable et disponible commercialement. En outre, la déprotection du motif 1,3-benzodithiole peut être réalisée avec du nickel de Raney, fournissant un accès direct à un groupe méthyle.

Au cours de l'optimisation de la réaction, il a été montré que la présence d'une base est nécessaire pour capturer le HBF<sub>4</sub> libéré au cours de la réaction. La nature même de la base s'est avérée cruciale : les bases organiques testées ont conduit à des rendements faibles en raison de réactions parasites avec le motif benzodithiole et, parmi les bases inorganiques testées, le NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a donné les meilleurs résultats en termes de rendements. L'efficacité de divers aminocatalyseurs a également été évaluée dans différents solvants et dans différentes conditions réactionnelles.

Finalement, l'utilisation de 20 mol% du catalyseur de MacMillan (**I.53**), facile d'accès et commercial, en présence d'acide benzoïque (20 mol%) comme co-catalyseur, dans un mélange CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1 :1) a été identifié comme étant les conditions optimales, fournissant les produits d'alkylation, après réduction par le NaBH<sub>4</sub>, avec la meilleure énantiosélectivité.

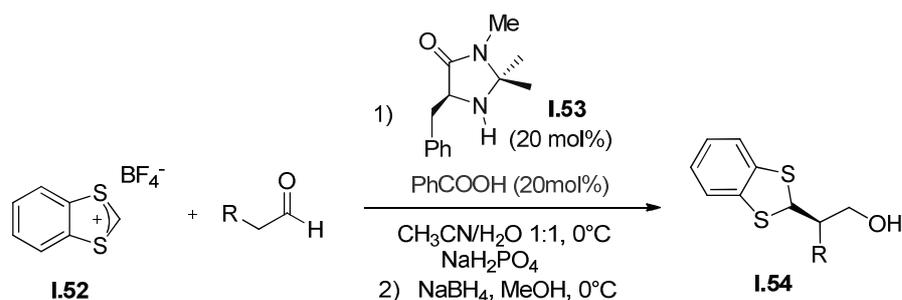
La stabilité du 1,3-benzodithiolium carbénium **I.52** dans l'eau est bonne et aucune décomposition du carbocation n'a été observée.

L'alkylation énantiosélective d'aldéhydes possédant divers groupes fonctionnels, tels que des groupements chloro, cyano, amides ou acétals, a ainsi pu être réalisée avec succès (92% < *ees* < 97%) (Tableau I.1).

---

<sup>30</sup> a) Nakayama, J. *Synthesis* **1975**, 38; b) Degani, I.; Fochi, R. *Synthesis* **1976**, 471; (c) Lozach, N.; Stavaux, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1980**, 27, 152.

<sup>31</sup> Gualandi, A. ; Emer, E.; Capdevila, M. G.; Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7843.



Entrées	R	Rendement(%)	ee(%)
1	$CH_2Ph$	85	96
2	$C_6H_{13}$	96	96
3	$(CH_2)_3Cl$	93	94
4	$CH_2OBn$	62	92
5	Ph	90	97
6	$CH_2N(Me)BOC$	61	97
7	$CH_2CN$	90	92
8	$CH_2CH(OMe)_2$	84	96

**Tableau I.1:** Alkylation énantiosélective organocatalysée d'aldéhydes fonctionnalisés utilisant le cation benzodithiolylium comme agent alkylant

Le potentiel synthétique de la méthode, et plus particulièrement du motif benzodithiole, a également été étudié.<sup>32</sup> D'une part, il a été montré qu'après métallation avec du *n*-BuLi et réaction avec un halogénure, les produits d'alkylation du benzodithiole pouvaient être formés efficacement.

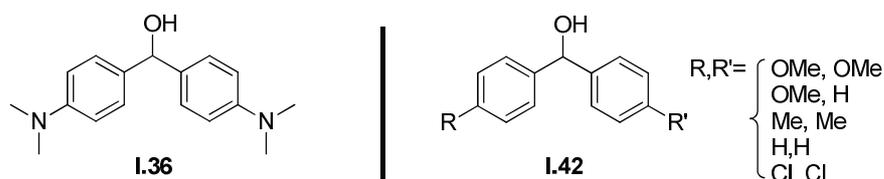
Par ailleurs, la possibilité de réduire le groupement benzodithiole par du nickel de Raney et d'ainsi obtenir un groupe méthyle a été démontrée. Cette méthodologie, qui constitue donc un équivalent synthétique d'une réaction d' $\alpha$ -méthylation d'aldéhyde jusqu'alors inaccessible, a récemment été judicieusement exploitée pour la préparation de deux composés clé dans la synthèse de molécules odorantes.

<sup>32</sup> Gualandi, A.; Emma, M. G. ; Giacoboni, J. ; Mengozzi, L. ; Cozzi, P. G. *Synlett* **2013**, 449.

### I.4.2. Catalyse acide de Brønsted seule

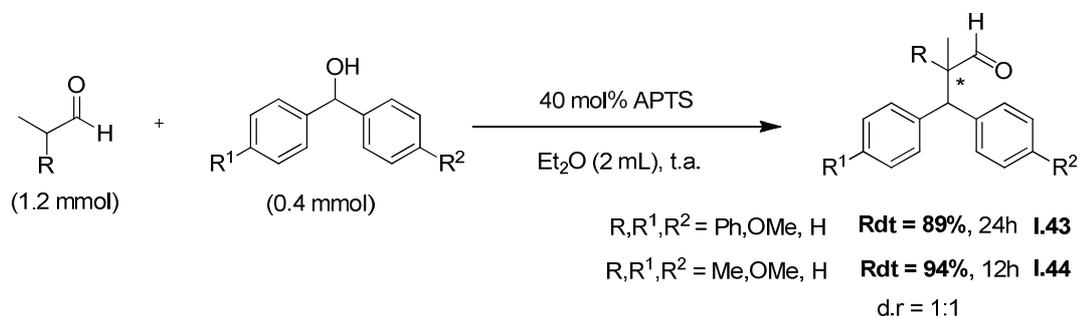
Les travaux précédemment présentés illustrent le succès de l'approche catalytique duelle (amine/acide) avec les diarylméthanol précurseurs de carbocations fortement stabilisés. Néanmoins, la portée de ces réactions d'alkylations co-catalysées reste encore limitée, notamment en termes de partenaires réactionnels puisque les diaryl méthanol qui conduisent à des espèces carbocationiques faiblement stabilisées résistent toujours à ces réactions d'alkylation directes.<sup>33</sup>

Afin de lever ces restrictions, les équipes de Li et Chi ont misé sur l'utilisation exclusive d'un acide de Brønsted comme seul catalyseur de la réaction.<sup>34</sup> En effet, les auteurs ont envisagé, non seulement, de favoriser la formation d'un carbocation à partir d'un alcool mais également d'accélérer l'énolisation d'un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone) par catalyse acide. (Schéma I.17).



**Schéma I.17** : Précurseurs de carbocations stabilisés **I.36** et moins stabilisés **I.42**

En suivant cette stratégie, une gamme beaucoup plus large de substrats est maintenant couverte : des diaryles méthanol, précurseurs de cations faiblement stabilisés **I.42**, ont pu être utilisés avec succès et des aldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués ont réagi de façon efficace pour conduire aux produits correspondants possédant un centre quaternaire. Deux exemples représentatifs sont représentés sur le schéma I.18 ci-dessous.



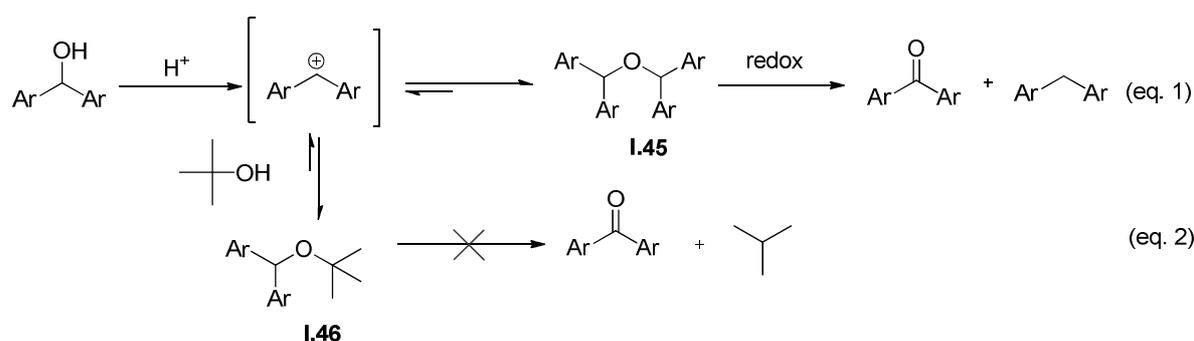
**Schéma I.18**: Alkylation directe d'aldéhydes catalysée par l'APTS

<sup>33</sup> En accord avec les échelles de réactivité proposées par Mayr et al (ref 20).

<sup>34</sup> Xing, C. ; Sun, H. ; Zhang, J. ; Li, G. ; Chi, R. Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12272.

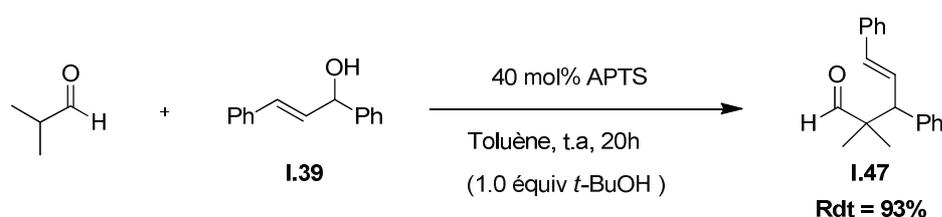
En raison des grandes différences de réactivité des alcools utilisés, il s'est avéré impossible d'identifier un catalyseur acide universel ou des conditions optimales pour tous les substrats. Les auteurs ont donc dû ajuster les conditions pour chaque combinaison de partenaires réactionnels testée. On peut néanmoins lister quelques catalyseurs acides ayant donné de bons résultats : l'APTS, l'acide dinitrobenzoïque, l'acide triflique ou encore l'acide phosphorique dérivé du binol (uniquement dans le cas d'un précurseur de cation stabilisé).

Par ailleurs, dans certains cas, l'ajout d'un équivalent de *tert*-butanol s'est avéré très utile pour limiter une réaction d'oxydoréduction parasite de l'éther intermédiaire **I.45** (formé à partir de l'alcool de départ par catalyse acide) (Schéma I.19, eq 1). En effet, l'addition du *tert*-butanol sur le carbocation intermédiaire conduirait à la formation d'un éther mixte **I.46**, moins enclin à suivre la voie redox (eq 2).



**Schéma I.19** : Réaction d'oxydoréduction compétitive

Signalons que cette méthode purement acido-catalysée s'est également révélée efficace pour promouvoir l'allylation d'aldéhydes à partir d'alcools allyliques **I.39** comme agents alkylants (schéma I.20).



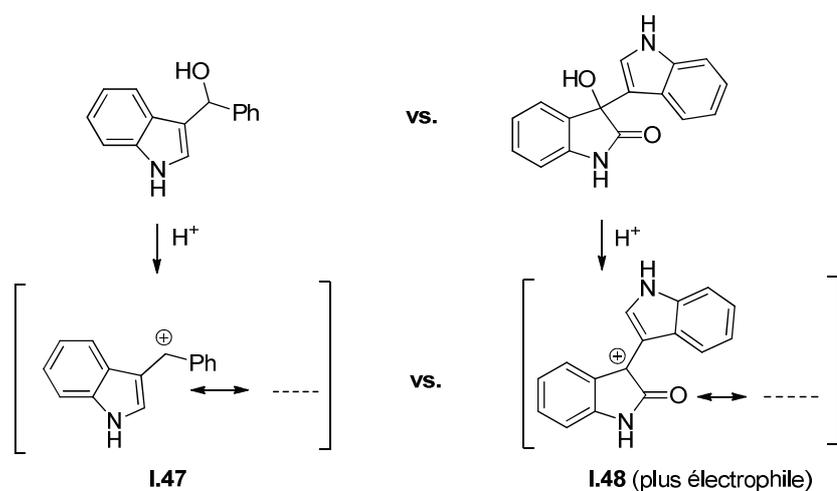
**Schéma I.20**: Exemple d' $\alpha$ -Allylation acido-catalysée d'aldéhyde

La première alkylation directe de cétones catalysées par un acide phosphorique chiral dérivé du Binol a été récemment développée par le groupe de Guo et Peng<sup>35</sup>. Il est à noter que ce même groupe avait précédemment démontré l'efficacité des acides phosphoriques à promouvoir l'alkylation énantiosélective d'énamides en utilisant des aryloxyindolyl méthanol comme substrats.<sup>36</sup>

Au cours de leur étude pour le développement de la réaction d'alkylation directe des cétones, des expériences préliminaires combinant la cyclohexanone et l'aryloxyindolyl méthanol ont d'abord échoué, suggérant un probable manque d'électrophilie du carbocation associé. En effet, d'une manière générale et en accord avec l'échelle proposée par Mayr et al.<sup>20</sup>

les cétones ont une nucléophilie (N) plus basse que les énammides. Par conséquent, l'électrophilie (E) de l'intermédiaire cationique qui lui est opposé doit être supérieure pour réagir efficacement avec cette classe de nucléophiles.

Ainsi, en remplaçant un groupe aryle par un motif oxindolique plus électroattracteur **I.48**, les auteurs ont pu pallier au manque de réactivité initial, permettant de former les 3-indolyl oxindoles optiquement enrichis attendus avec une bonne efficacité (figure I.3).



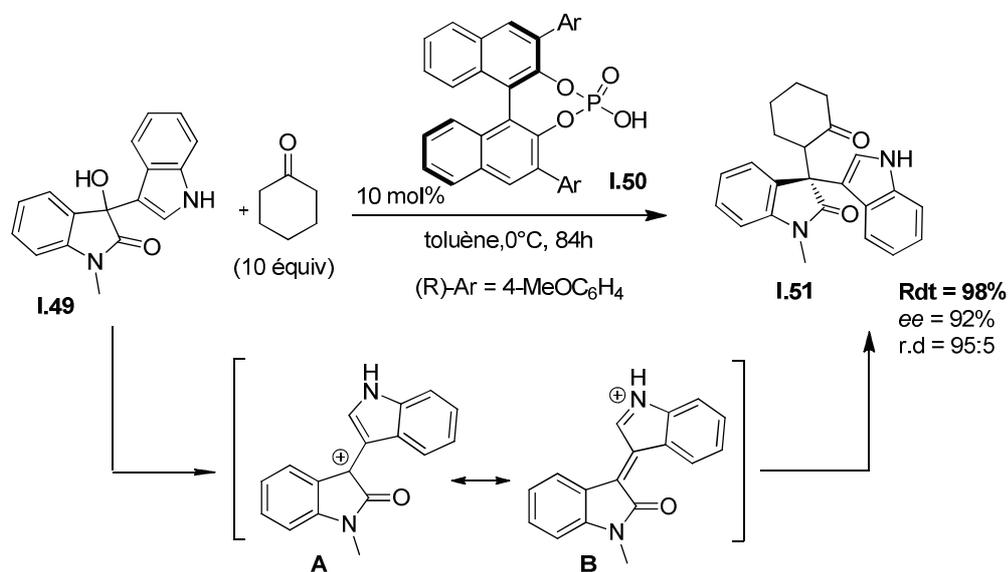
**Figure I.3:** Comparaison des substrats pour l'alkylation directe des cétones

Des rendements élevés ainsi que d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités ont ainsi pu être obtenus en utilisant, comme seul promoteur, l'acide phosphorique dérivé du binol substitué en position 3,3'- par un groupement *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, riche en électrons.

<sup>35</sup> Song, L.; Guo, Q. X.; Li, X.-C.; Tian, J.; Peng, Y. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1899.

<sup>36</sup> (a) Gio, Q. X.; Peng, Y. G.; Zhang, J. W.; Song, L.; Feng, Z.; Gong, L. Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4620 .; (b) Guo, C.; Song, J.; Huang, J. Z.; Chen, P. H.; Luo, S. W.; Gong, L. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1046.

Les propriétés électroniques des substituants du noyau indolique se sont avérées fortement influencer les diastéréo- et énantiosélectivités de la transformation, alors qu'un excellent stéréocontrôle a été invariablement observé quelques soient les substituants portés par l'oxindole. Un exemple représentatif de la réaction est représenté sur le schéma I.21.



**Schéma I.21:** Réaction d'alkylation directe asymétrique de la cyclohexanone catalysée par l'acide phosphorique chiral **I.50**

Il a par ailleurs été montré que la réaction tolère des cétones cycliques variées, ainsi que des cétones acycliques encombrées, telles que la 2-pentanone et la 3-pentanone. Notons que ces dernières ont pu être alkylées avec une bonne stéréosélectivité, mais avec des rendements plutôt modestes (37% et 27% respectivement).

Le mécanisme peut impliquer la formation de deux intermédiaires réactionnels par traitement acide des 3-hydroxy-3-indolyloxindoles de départ : le premier est l'intermédiaire carbocationique **A**, et l'autre est un intermédiaire vinylogue d'iminium **B**.

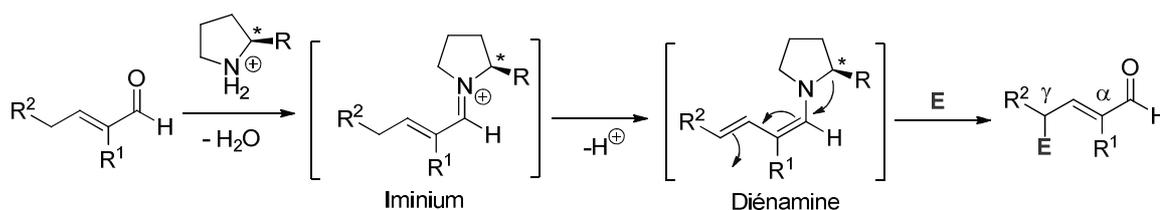
Lorsque la réaction est réalisée à partir d'un substrat possédant un motif indole *N*-benzylé, une chute du rendement et de l'énantiosélectivité est observée, confirmant la formation privilégiée de l'espèce cationique **B**.

### I.4.3. Co-catalyse diénamine - Concept vinylogue

La fonctionnalisation directe, catalytique et stéréosélective en position  $\gamma$  de composés carbonyles représente un défi important et constitue un problème récurrent en synthèse asymétrique. La "catalyse diénamine", qui exploite la capacité d'aminocatalyseurs chiraux à former *in situ* une diénamine intermédiaire nucléophile par condensation avec des composés carbonyles instaurés énolisables, apparaît comme une solution attrayante.

La catalyse diénamine a été introduite en 2006 par Jørgensen et son groupe de recherche<sup>37</sup> pour développer la réaction de  $\gamma$ -amination énantiométrique directe des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés. Néanmoins, seul un nombre limité d'applications a depuis été développé.

La catalyse diénamine peut notamment être appliquée à l'alkylation en position  $\alpha$  et  $\gamma$  d'énals, en utilisant un agent électrophile alkylant, comme le montre le schéma simplifié suivant (schéma I.22).



**Schéma I.22:** Catalyse diénamine appliquée à la  $\gamma$ -fonctionnalisation d'énals

Depuis 2010, le groupe de Melchiorre s'applique à démontrer que la catalyse diénamine pourrait apporter une solution générale pour le développement de processus vinylogues directs.<sup>38,39</sup> En particulier, ce groupe de recherche a décrit le premier exemple de  $\gamma$ -alkylation catalytique asymétrique de composés carbonyles non modifiés, des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\alpha$ -substitués linéaires.<sup>40</sup>

Le choix de l'agent alkylant s'est porté sur le bis (4-diméthylaminophényl) méthanol, précurseur d'un carbocation benzhydryl fortement stabilisé en présence d'un acide. Afin de promouvoir un

<sup>37</sup> Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.

<sup>38</sup> La nucléophilie vinylogue est la transmission des effets électroniques au travers d'un système  $\pi$ -conjugué. Le principe de vinylogie correspond à l'utilisation de composés carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\gamma$ -énolisables comme précurseurs d'équivalents de diénolates nucléophiles, inversant formellement la réactivité classique de cette classe de composés. Fuson, R. C. *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1.

<sup>39</sup> Bencivenni, G. Galzerano, P.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, doi/10.1073/pnas.1001150107.

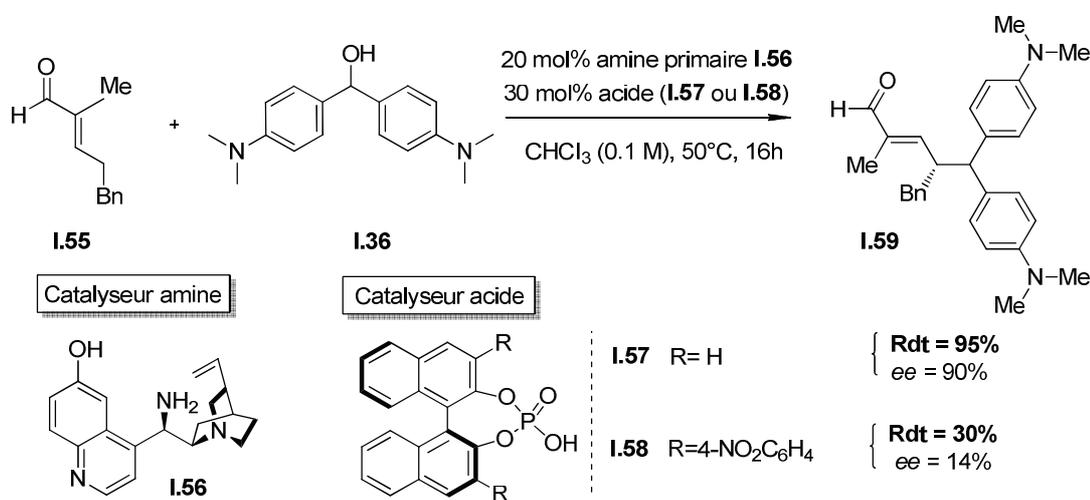
<sup>40</sup> Bergonzini, G.; Vera, S.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685.

mécanisme de type  $S_N1$ , une stratégie de catalyse mixte a donc été adoptée, combinant l'utilisation d'une amine primaire (catalyse diénamine) et d'un acide de Brønsted.

Afin d'obtenir le meilleur niveau de stéréocontrôle possible, les auteurs ont testé l'utilisation d'un acide phosphorique chiral pouvant conduire à la formation d'une paire d'ions chirale à partir de l'alcool de départ, et former une combinaison assortie ("match") avec la diénamine intermédiaire chirale issue de la condensation d'une amine primaire chirale sur l'énal.

Il a ainsi été montré que lorsqu'un mélange de **I.56** dérivé de quinuclidine (20 mol%) et d'acide phosphorique portant un groupement *p*-NO<sub>2</sub>-phényl sur le squelette binol (30 mol%) est utilisé, les effets synergiques de cette catalyse coopérative sont maximisés fournissant les produits  $\gamma$ -alkylés d'une large gamme d'énals  $\alpha$ -fonctionnalisés avec une très bonne efficacité et une énantiosélectivité remarquable (58% < rdt < 98%, 72% < *ees* < 95%), (voir schéma I.23).

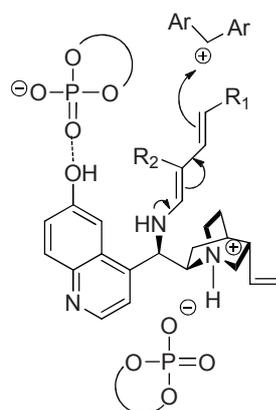
Il est à noter que sur un exemple, il a été démontré que l'énantiomère opposé du produit de  $\gamma$ -alkylation pouvait être obtenu en combinant le pseudoénantiomère dérivé de la quinine de l'aminocatalyseur et l'énantiomère opposé du catalyseur acide, tout en maintenant un niveau élevé de stéréoinduction.



**Schéma I.23** : Réaction de  $\gamma$ -alkylation asymétrique directe d'énals  $\alpha$ -branchés utilisant une catalyse coopérative amine/acide.

Sur la base de ces observations, les auteurs ont proposé un modèle mécanistique permettant d'expliquer l'effet synergique observé. L'amine primaire, d'une part, activerait l'énal (par catalyse diénamine) augmentant sa nucléophilie, alors que l'anion phosphate chiral (base conjuguée du

catalyseur acide) servirait de contre anion à la fois de la quinuclidine protonée mais également du cation benzydryl formé *in situ*. Au cours de l'optimisation du système catalytique, il avait par ailleurs été démontré la forte influence de la présence d'un groupement donneur de liaison H en position 6' de l'aminocatalyseur sur la réactivité et la stéréosélectivité de la réaction. Un modèle mécanistique dans lequel les intermédiaires électrophile et nucléophile chiraux s'associent suivant un réseau d'interactions non covalentes a donc été proposé (figure I.4).<sup>41</sup>



**Figure I.4:** Modèle coopératif proposé

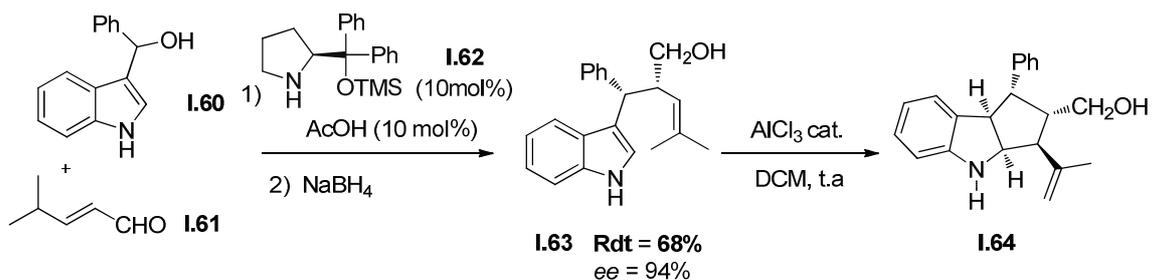
Une séquence similaire a brièvement été décrite par le groupe de Chen en utilisant le catalyseur  $\alpha,\alpha$ -diarylprolinol silylé, développé par Jorgensen, en présence d'acide acétique en utilisant des cations indoliniums générés *in situ* comme partenaires électrophiles.

Dans ces réactions mettant en jeu des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\gamma,\gamma$ -disubstitués, les produits d' $\alpha$ -alkylation **I.63** ont été exclusivement formés avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités, après réduction de l'aldéhyde par le  $\text{NaBH}_4$ , comme en témoigne l'exemple présenté sur le schéma I.24.<sup>42</sup>

Les produits obtenus ont ensuite été valorisés dans une réaction intramoléculaire originale de type imino-ène, catalysée par  $\text{AlCl}_3$ , conduisant à des indolines fusionnées **I.64** avec un excellent diastéréocontrôle.

<sup>41</sup> Baidya, M.; Horn, M.; Zipse, H.; H.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7157.

<sup>42</sup> Han, B.; Xiao, Y.-C.; Yao, Y.; Chen, Y.-C, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10189.



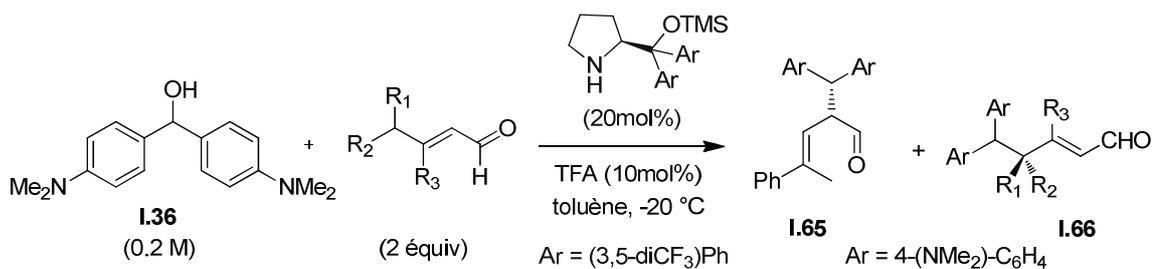
**Schéma I.24** : Réaction de  $\gamma$ -alkylation asymétrique directe d'énals  $\gamma,\gamma$ -disubstitués utilisant une catalyse coopérative amine /acide

Des résultats similaires ont été obtenus par le groupe de Christmann en utilisant le catalyseur  $\alpha,\alpha$ -diarylprolinol silylé, développé par Jorgensen, en présence de TFA.<sup>43</sup> Quelques exemples représentatifs sont regroupés dans le tableau I.2. L'énal substitué par un phényle s'est avéré particulièrement intéressant puisqu'il a sélectivement conduit au produit d' $\alpha$ -alkylation polysubstitué **I.65** correspondant avec un bon rendement et une énantiométrie élevée (Rdt = 79%, ee = 93%) mais un ratio *E/Z* moyen (*d.r.* = 80:20) (entrée 1).

Les énals doublement substitués par un groupe alkyl ont aussi pu être alkylés avec un bon niveau d'énantioinduction (92-93%), mais ces exemples souffrent d'un manque de régiosélectivité puisque des mélanges de produits d' $\alpha$ - et de  $\gamma$ -alkylation compétitives **I.65** et **I.66** ont été souvent produits (entrée 2, tableau I.2). Lorsque des énals linéaires ont été utilisés, les produits  $\gamma$ -alkylés ont cette fois été majoritairement formés, ce qui est en accord avec les résultats précédents de Chen et Melchiorre.<sup>39, 42</sup>

Dans cette dernière série d'expériences, un meilleur stéréocontrôle *E/Z* (de 85:15 à >90:10) mais des énantiométries plus faibles ont été observés, confirmant que le système développé par Melchiorre est le plus performant pour promouvoir la  $\gamma$ -alkylation sélective d'énals.

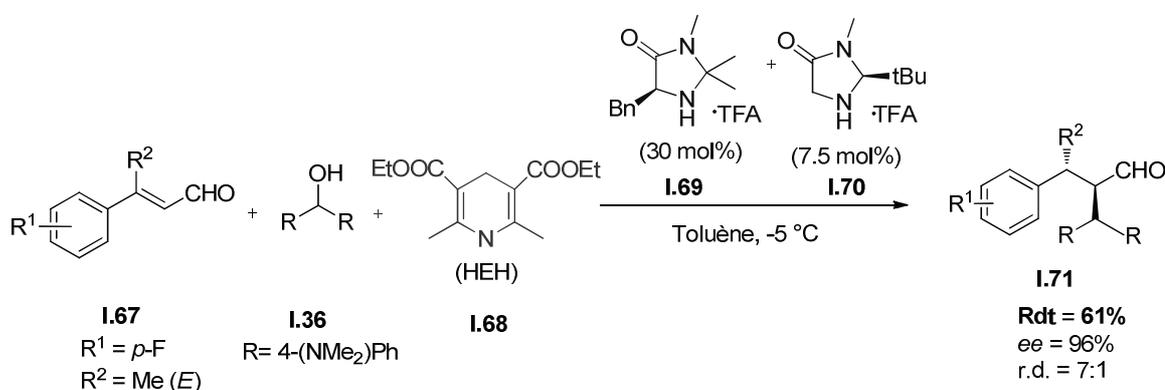
<sup>43</sup> Stiller, J.; Marqués-López, E.; Herrera, R., P.; Frohlich, R.; Strohmam, C.; Christmann, M. *Org. Lett.* **2011**, 13,70.



Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	t [h]	Rdt [%]	I.65 : I.66	ee (%)
1	Me	Ph	H	96	79	> 99 : 1	93
2	Me	Me	H	47	65	78 : 22	93
3	H	Et	H	26	55	17 : 83	76
4	Me	methyl(isoprényl)	Me	3	29	> 1 : 99	66

**Tableau I.2 :**  $\alpha$ -alkylation des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés (évaluation des catalyseurs)

Une séquence one-pot énantiosélective très élégante a récemment été développée par Jiao et coll. à partir d'énals et d'alcools activés, en présence d'ester de Hantzsch.<sup>44</sup> Leur méthode met en jeu un processus cascade énantiosélectif de transfert d'hydrure 1,4 / alkylation S<sub>N</sub>1, catalysé par des sels d'ammoniums chiraux (schéma I.25).

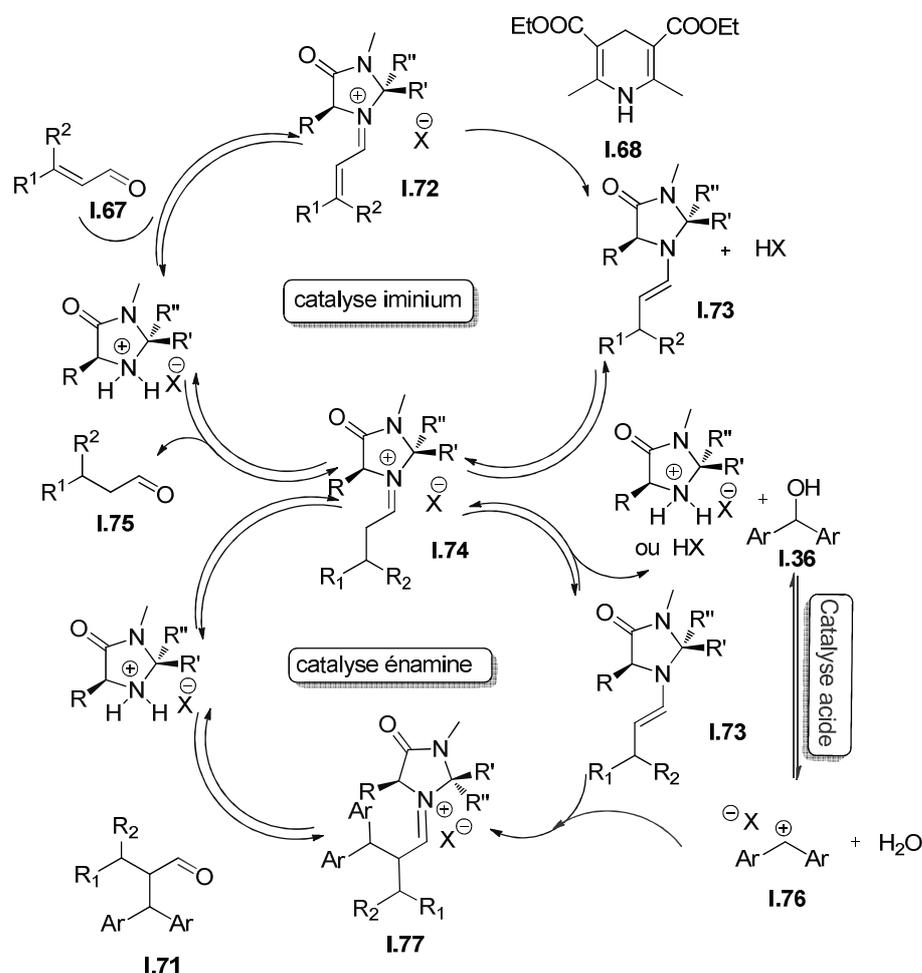


**Schéma I.25:** Cascade de transfert d'hydrure 1,4 / alkylation S<sub>N</sub>1, catalysé par des sels d'ammoniums chiraux

Dans cette transformation, plusieurs modes d'activation catalytiques, utilisant les ammoniums chiraux, sont impliqués avec succès : la catalyse iminium, la catalyse énamine et la catalyse acide.

<sup>44</sup> Xiang, S.-K. ; Zhang, B. ; Zhang, L.-H. ; Cui, Y. ; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5008.

Le mécanisme proposé met donc en jeu trois cycles catalytiques consécutifs présentés sur le schéma I.26.



**Schéma I.26:** Cycle catalytique proposé pour cette transformation

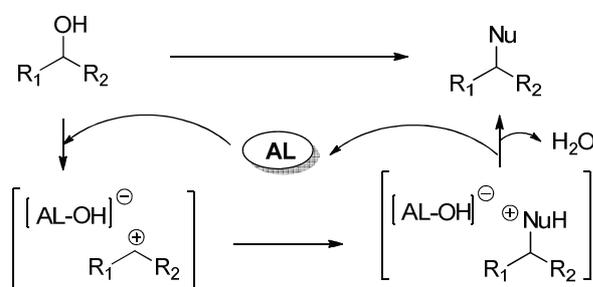
L'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé réagit en premier lieu avec le catalyseur pour générer l'espèce iminium activée **I.72**, qui après réaction avec l'ester de Hantzsch **I.68** (donneur d'hydrure) conduit à la formation de l'énamine intermédiaire **I.73**. Cette dernière espèce activée entre dans un deuxième cycle catalytique en réagissant avec le carbocation **I.76**, formé catalytiquement à partir de l'alcool **I.36** par action du sel d'ammonium ou de l'acide libre (HX) comme promoteur acide. Enfin, l'aldéhyde alkylé **I.71** est obtenu par hydrolyse de l'iminium intermédiaire **I.77**, redonnant le sel d'ammonium utilisé comme catalyseur, complétant ainsi le cycle catalytique.

L'optimisation de la réaction a été réalisée avec le cinnamaldéhyde et le bis-(4-diméthylaminophényl) méthanol comme substrats modèles. Cette étude a révélé que lorsque la

réaction est réalisée à basse température, en présence d'une combinaison de deux sels de TFA développés par MacMillan,<sup>27</sup> de meilleurs résultats en termes de stéréosélectivité sont obtenus. Alors que chacun des sels d'imidazolidinone utilisés devrait pouvoir *a priori* catalyser le processus global, il semble ici que l'utilisation d'un catalyseur spécifique pour chaque cycle catalytique de la cascade donne de meilleurs résultats.<sup>45</sup> De façon intéressante, la procédure mise au point a pu être étendue à différents énals diversement substitués en position  $\beta$ , y compris des énals  $\beta,\beta$ -disubstitués qui ont majoritairement conduit à la formation du diastéréoisomère *anti*.

## I.5. Activation par les acides de Lewis

L'utilisation d'acides de Lewis oxophiles comme catalyseurs, dans des réactions de  $S_N1$  utilisant des alcools ou dérivés, s'intensifie malgré d'importants progrès déjà réalisés. Généralement, les acides de Lewis utilisés sont facilement accessibles, voire commerciaux. Les réactions de type  $S_N1$  promues par ces catalyseurs impliquent nécessairement la coordination initiale de l'acide de Lewis, suivie de la formation du carbocation correspondant. Après attaque du nucléophile et libération d'un proton, l'acidité de Lewis est rétablie par la perte du groupe partant protoné ou d'une molécule d'eau, dans le cas précis des alcools, (Schéma I.27).



**Schéma I.27** : Activation des alcools par un acide de Lewis

En 2007, le groupe de Cozzi a développé une réaction de substitution directe d'alcools ferrocéniques, en utilisant un catalyseur acide de Lewis, le tribromure d'indium ( $InBr_3$ ), qui s'est avérée particulièrement efficace avec une large gamme de nucléophiles (indoles, méthylènes actifs,  $TMSN_3$ , ...).<sup>46</sup> Rappelons que ce même groupe de recherche a aussi décrit une réaction d' $\alpha$ -alkylation d'aldéhydes organocatalysée, utilisant des alcools activés (cf. paragraphe I.3).<sup>24</sup> Peu de

<sup>45</sup> Huang, Y. ; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.

<sup>46</sup> Vicennati, P.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2248.

temps après, Cozzi et coll. ont considéré l'utilisation d'un système catalytique coopératif acide de Lewis/amine chirale pour promouvoir des réactions directes jusqu'alors inaccessibles, telle que l' $\alpha$ -allylation d'aldéhydes.<sup>47</sup> Il est en effet connu que la substitution  $S_N1$  directe d'alcools allyliques peut, à la fois, être catalysée par des acides de Brønsted ou de Lewis.

L'utilisation du catalyseur de MacMillan (sous sa forme libre) combiné à du  $\text{InBr}_3$ , s'est avérée être la combinaison la plus performante. Ceci est illustré par les résultats obtenus dans leur réaction modèle entre l'alcool cinnamique et l'octanal, qui a fourni un rendement de 71% en produit  $\alpha$ -alkylé, dans un rapport *syn/anti* de 1:1 et 82% d'excès énantiomérique pour chaque diastéréoisomère. Signalons qu'en l'absence de sel d'indium, aucune réaction n'a été observée.

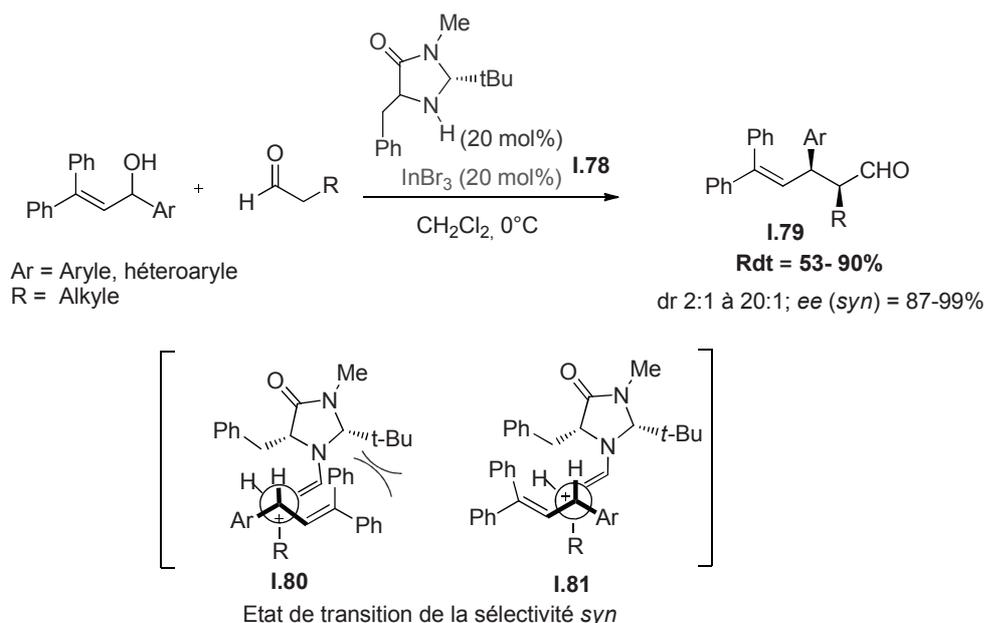
De même, lorsque le sel de triflate de l'aminocatalyseur est utilisé seul, aucune réactivité n'a été obtenue, soulignant la plus faible réactivité des alcools allyliques comparativement aux benzhydrols.<sup>47</sup> La supériorité des sels d'indium sur les autres acides de Lewis testés [ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{AuCl}_3$ ,  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$ ,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ] résulterait vraisemblablement de leur tolérance et de leur stabilité en présence d'eau, générée au cours de la réaction.

Conformément à ce qu'il avait été précédemment observé par les mêmes auteurs en série diphenyl méthanol, l'encombrement stérique des précurseurs de cations joue un rôle crucial sur la stéréosélectivité du processus. Ainsi, l'utilisation d'alcools allyliques plus encombrés, possédant un substituant phényle en position  $\beta$ , a permis d'augmenter significativement la diastéréo- et l'énantiosélectivité dans les réactions avec divers aldéhydes linéaires.

Des rapports diastéroisomériques entre 2:1 et 20:1, en faveur du diastéréoisomère *syn*, et des excès énantiomériques des 85 à 99% ont été obtenus (schéma I.28).

---

<sup>47</sup> Capdevila, M. G.; Benfatti, F.; Zoli, L.; Stenta, M.; Cozzi, P. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11237.



**Schéma I.28** : Exemple d' $\alpha$ -allylation stéréosélective d'aldéhyde catalysée par un système catalytique coopératif : Catalyseur de MacMillan/ $\text{InBr}_3$

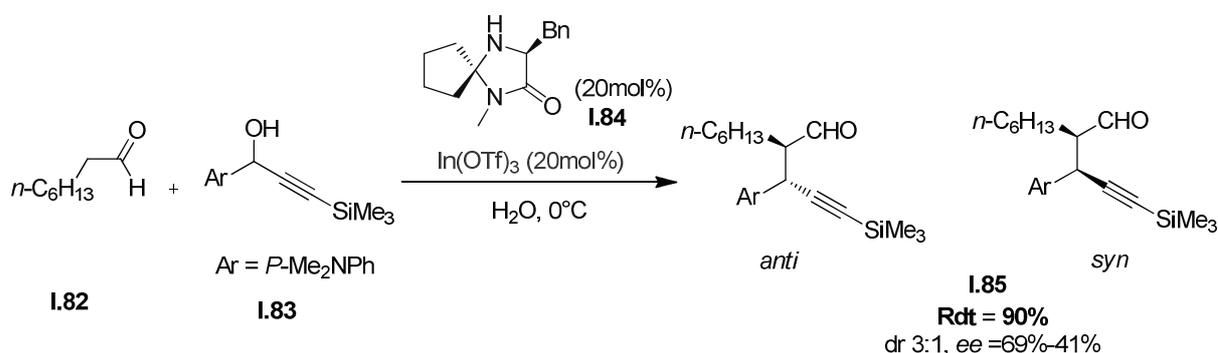
Afin de rationaliser les résultats obtenus, les états de transition représentés sur le schéma I.28 ont été proposés : D'une part, l'encombrement stérique entre le groupe R porté par l'aldéhyde et la chaîne 1,1-diphényléthényle contrôlerait la stéréosélection de la réaction. D'autre part, l'effet bénéfique lié à l'augmentation de l'encombrement de la position  $\beta$  de l'alcool allylique pourrait s'expliquer par une augmentation de l'interaction stérique avec le groupe *tert*-butyl de l'aminocatalyseur, dans l'état de transition **I.80**.

Dans le but d'étendre la portée de leur méthodologie, le groupe de Cozzi a ensuite étudié la propargylation catalytique asymétrique d'aldéhydes. En particulier, ils ont entrepris de relever le défi difficile de l'utilisation d'alcools propargyliques internes comme agents alkylants dans des réactions d'alkylations de type  $\text{S}_{\text{N}}1$ .<sup>48</sup> Une des difficultés à surmonter pour promouvoir efficacement l'alkylation propargylique énantiosélective d'alcynes internes **I.83** est d'identifier le catalyseur métallique (acide de Lewis) capable d'agir de façon coopérative avec l'organocatalyseur, tout en présentant une réactivité limitée avec le système  $\pi$  de l'alcyne (contrairement aux réactions catalysées par l'or, l'argent ou le platine).

<sup>48</sup> Sinisi, R.; Vita, M. V.; Gualandi, A.; Emer, E.; Cozzi, P. G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7404.

Il doit en outre être compatible avec l'amine secondaire, les aldéhydes, et l'eau qui sont libérés au cours du processus catalytique.

En toute logique, les auteurs ont testé l'utilisation de sels d'indium (III), en présence d'organocatalyseurs de type imidazolidinone, décrits par MacMillan. Parmi les différentes combinaisons testées, c'est l'utilisation de  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (20 mol%), en présence de l'imidazolidinone **I.84** présentée sur le schéma I.29, qui a donné les meilleurs résultats. De façon surprenante, un effet positif remarquable, à la fois sur l'efficacité de la réaction et sur le stéréocontrôle, a été observé lorsque la réaction est réalisée dans l'eau<sup>49</sup>.



**Schéma I.29:** Exemple d' $\alpha$ -propargylation stéréosélective d'aldéhyde catalysée par un système catalytique coopératif : Catalyseur de MacMillan/ $\text{In}(\text{OTf})_3$

Des limites ont toutefois été rencontrées au cours de l'optimisation de la réaction utilisant l'octanal comme aldéhyde modèle. Seuls les alcools propargyliques très activés ont réagi de façon satisfaisante dans les conditions de la réaction. Par exemple, le 1,3-diphényl, le 1-*p*-methoxyphényl et le 3-phényl propynols ont démontré une complète absence de réactivité ou une réactivité très faible. En remplaçant le groupe phényl en position terminale par un groupement triméthylsilyl, la réaction a pu être complétée en moins de 24 heures à température ambiante.

Par ailleurs, en changeant le groupe *p*-methoxy par un groupe *p*-diméthyl amino sur le phényl en  $\beta$ , la réaction a pu être réalisée à 0 °C.

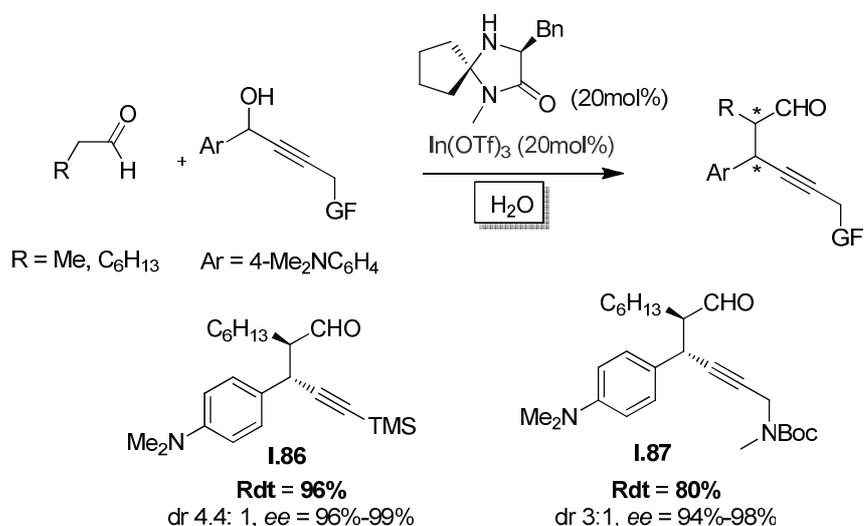
Sur la base de ces observations, il a alors été montré qu'une large gamme d'alcools propargyliques possédant des groupes *p*-diméthylamino aryl ou indoyle *N*-substitués pouvaient alkyler efficacement divers aldéhydes dans les conditions standard de la réaction, fournissant les produits désirés avec

<sup>49</sup> Peelen, T. J.; Chi, Y. G.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598.

des rendements élevés, un diastérocontrôle souvent modéré mais d'excellentes énantiosélectivités pour les diastéréoisomères *anti* (majo) et *syn* (mino).

Grâce à l'effet stabilisant très marqué de ces groupes (hétéro)aryl, la méthode s'est révélée assez générale, tolérant divers groupes fonctionnels (thio, amide, éther silylé, acétal, ...) sur l'un ou l'autre des partenaires réactionnels.

Notons que les configurations absolues et relatives des produits obtenus (schéma I.30) sont en accord avec les modèles d'état de transition précédemment proposés.



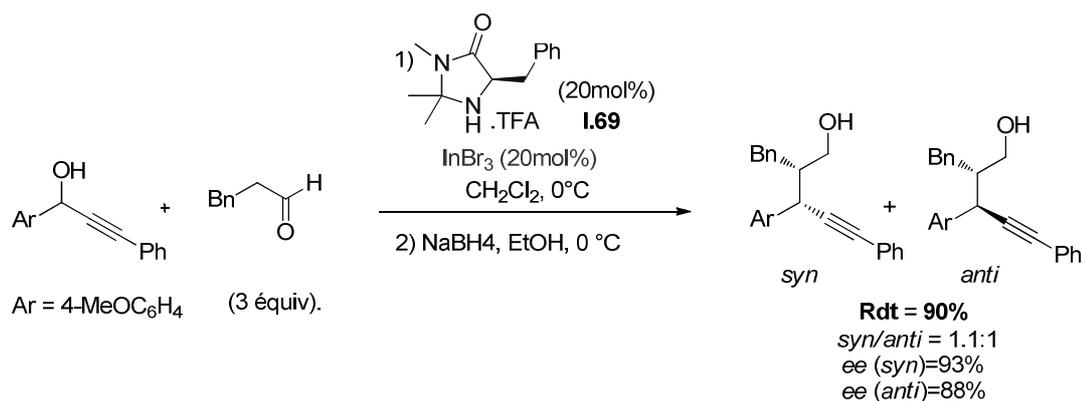
**Schéma I.30** : Propargylation stéréosélective des aldéhydes dans l'eau

Une méthode très proche permettant également de réaliser la propargylation d'aldéhydes, à partir d'alcools propargyliques possédant un motif alcyne interne, a été décrite la même année par Nishibayashi et coll.<sup>50</sup>

Le système bi-catalytique employé met en jeu également un catalyseur de type imidazolidinone (20 mol%), sous la forme de son sel de TFA cette fois, et du InBr<sub>3</sub> (20mol%), voir schéma I.31.

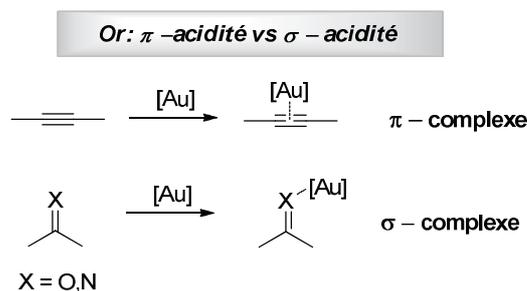
Si des rendements et des énantiosélectivités comparables à ceux de Cozzi ont été obtenus au cours de ces travaux, un niveau inférieur de diastérocontrôle a souvent été observé, confirmant l'apport de l'eau comme solvant dans ces réactions.

<sup>50</sup> Motoyama, K.; Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2239.



**Schéma I.31:** Propargylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par un système catalytique coopératif : amine chirale / InBr<sub>3</sub>

La catalyse homogène utilisant les complexes et sels d'or est un domaine en plein essor qui conduit chaque jour à la découverte et l'exploration de nouvelles réactions. Les complexes de l'or sont des acides de Lewis polyvalents, capables d'activer des liaisons C-C multiples ( $\pi$ -complexes), mais également des hétéroatomes ( $\sigma$ -complexes), (voir schéma I.32).



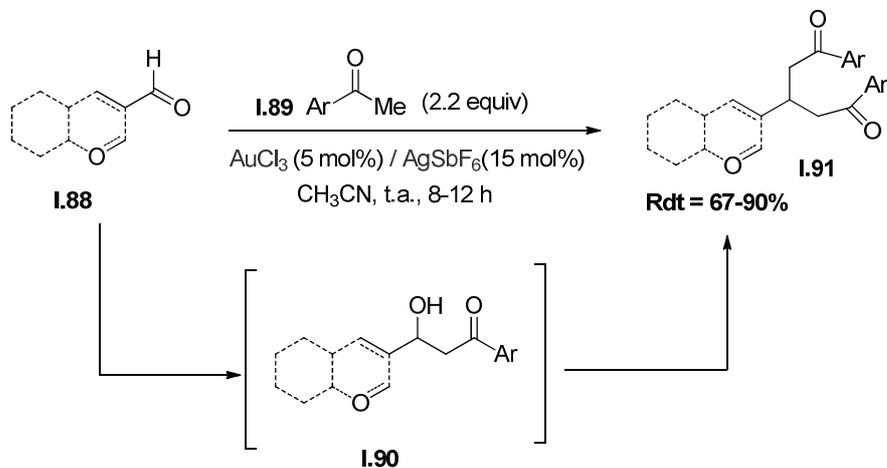
**Schéma I.32 :**  $\pi$ -et  $\sigma$ -acidité des complexes de l'Or

Ce sont précisément les propriétés oxophiles des sels d'or (III) qui ont été exploitées par Waldman et coll. dans une séquence aldolisation/alkylation S<sub>N</sub>1, qui a permis de former efficacement, en une seule étape, des 1,5-dicétones à partir d'aldéhydes et de cétones aromatiques (67% < Rdt < 90%).<sup>51</sup> Les conditions extrêmement douces dans lesquelles sont réalisées les réactions (5 mol% AuCl<sub>3</sub> / 5mol% AgSbF<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a.) sont remarquables, étant donnée la difficulté de ces réactions d'additions intermoléculaires mettant en jeu des cétones (**I.89**).

Signalons par ailleurs que les énones  $\alpha,\beta$ -insaturées, obtenues par crotonisation des intermédiaires d'aldolisation **I.90**, n'ont été isolées qu'occasionnellement, avec de très faibles rendements.

<sup>51</sup> Waldmann, H.; Karunakar, G. V.; Kumar, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2159.

En outre, lorsque ces énones ont été réengagées dans les conditions de la réaction, la formation des 1,5-dicétones attendues n'a pas été observée. Ceci suggère que le mécanisme impliqué met bien en jeu une séquence aldolisation/alkylation- $S_N1$  plutôt qu'une séquence aldolisation/crotonisation/addition conjuguée, qui aurait aussi pu être envisagée (schéma I.33).

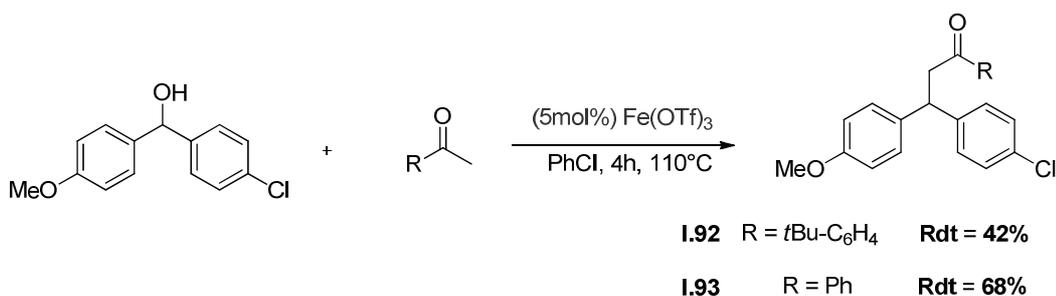


**Schéma I.33** : Processus cascade aldolisation / alkylation de cétone catalysé par un complexe de l'or(III)

De façon intéressante, il a aussi été découvert que le phénylacétylène pouvait être utilisé en remplacement de l'acétophénone. Son utilisation en présence de benzaldéhyde a en effet conduit au dicétone correspondante, avec un rendement comparable à celui obtenu dans les conditions standards ; dans ce cas précis, une séquence cascade hydratation de l'alcyne/aldolisation/alkylation serait mise en jeu.

Très récemment, le groupe de Gu a démontré que les arylméthyl cétones pouvaient également être utilisées dans des réactions de type Friedel-Crafts, et ce malgré leur réactivité souvent jugée trop faible. Le système catalytique mis au point met en jeu un catalyseur acide de Lewis le triflate de Fer (III) qui, utilisé au reflux du chlorobenzène, permet de promouvoir les réactions d'alkylations des aryl méthyl cétones, avec différents alcools activés de type benzhydrol comme partenaires électrophiles<sup>52</sup> (schéma I.34).

<sup>52</sup> Pan, X.; Li, M.; Gu, Y. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 268.



**Schéma I.34:** Réaction d' $\alpha$ -benzylation des cétones catalysée par Fe(OTf)<sub>3</sub>

Dans la majorité des cas, des rendements modestes ont été obtenus (Rdts = 42-68%). Néanmoins, il est important de souligner que ces travaux comptent parmi les rares exemples de réactions catalytiques ayant permis de surmonter la faible réactivité des cétones simples.

## I.6. Autres modes d'activation

### I.6.1. Solvants fluorés

L'utilisation des solvants fluorés en tant qu'additifs dans des transformations chimiques ou comme solvants a suscité beaucoup d'intérêt en raison de leurs propriétés chimiques et physiques uniques. Les alcools fluorés, en particulier, sont de bons donneurs de liaisons H et possèdent une nucléophilie faible ainsi qu'une polarité et un pouvoir d'ionisation élevé. Par conséquent, ils ont été traditionnellement utilisés pour solubiliser des molécules insolubles dans les solvants organiques les plus classiques.

En outre, ils se sont parfois montrés plus performants dans certains procédés de chimie organique (oxydations, réductions, hydrogénations, cycloadditions, ...) que les solvants classiques, améliorant significativement les résultats obtenus.

De façon intéressante, il a également été démontré que ces composés peuvent promouvoir par eux-mêmes certaines transformations chimiques. En particulier, les alcools fluorés, souvent désignés comme "solvants magiques", sont connus pour faciliter les réactions avec des nucléophiles faibles sans nécessiter de catalyseur acide ou métallique.<sup>53</sup> Certaines de leurs propriétés (haut pouvoir d'ionisation et caractère donneur de liaison H) sont reconnues pour faciliter la formation d'intermédiaires cationiques par solvolysse des substrats judicieusement fonctionnalisés. Il a par

<sup>53</sup> Pour des revues, voir : a) Bégulé, J.-P.; Bonnet-Delpon D.; Crousse, B. *Synlett*. **2004**, 18; b) Shklov, I.A.; Dubrovina, N. V.; Borner, A. *Synthesis*. **2007**, 2925.

ailleurs été montré que l'eau possédait des propriétés similaires et pouvait agir comme un acide de Lewis doux à température élevée.<sup>54</sup>

La substitution directe d'alcools activés "on water"<sup>55</sup> ou dans les alcools fluorés a été étudiée dès 2008, par les équipes de Cozzi et de Najera.<sup>54c,56</sup> Cependant, les premiers exemples de réactions d'alkylation mettant en jeu des dérivés de carbonyle ne sont apparus que plus récemment.

Loh et collaborateurs ont ainsi décrit qu'en utilisant du TFE (trifluoroéthanol), l' $\alpha$ -alkylation asymétrique directe d'aldéhydes pouvait être directement réalisée en utilisant des alcools activés comme agents alkylants. Cette réaction met donc uniquement en jeu une catalyse de type énamine (avec une amine secondaire chirale) pour activer la nucléophilie de l'aldéhyde, sans aucun additif acide pour activer le partenaire électrophile.

Une étude préliminaire sur le choix du solvant a d'abord été réalisée : alors qu'une réactivité correcte a été observée dans l'eau à 80 °C, une sélectivité décevante quelque soit l'aminocatalyseur utilisé a été obtenu. De façon surprenante, les réactions dans le TFE ont procédé convenablement à température ambiante et ont donné des rendements et un stéréocontrôle élevé, alors que l'utilisation du HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol) a conduit à de moins bons résultats, principalement dus à des réactions secondaires.

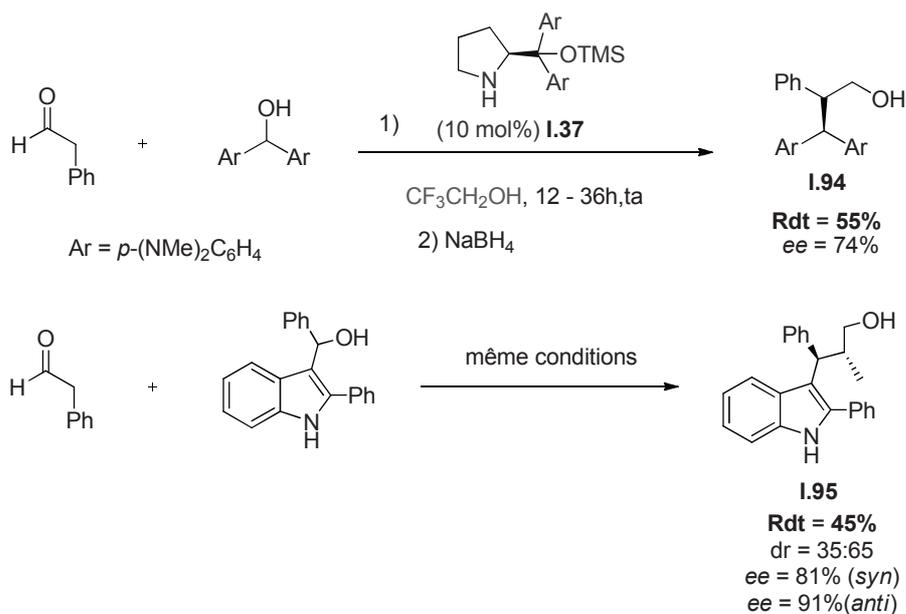
Cette méthodologie "sans acide" a ainsi permis de substituer efficacement une gamme d'alcools activés (xanthidrol, férrocényl-, indolyl- ou aryl phénylméthanol), avec différents aldéhydes aliphatiques, délivrant les produits correspondants avec des énantiosélectivités de bonnes à excellentes et des rendements élevés (schéma I.35).

---

<sup>54</sup> (a) Wang, Z. ; Cui, Y. -T.; Xu, Z. -B.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2270 ; (b) De, K. ; Legros, B. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6260 ; (c) Cozzi, P. G. ; Zoli, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4162.

<sup>55</sup> A notre connaissance, aucun exemple d' $\alpha$ -alkylation directe d'aldéhydes ou de cétones pour l'instant n'a été décrit en utilisant ce mode d'activation.

<sup>56</sup> Trillo, P.; Baeza, A.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7344.



**Schéma I.35** : Réaction d'alkylation asymétrique directe d'aldéhydes dans le trifluoroéthanol

### I.6.2. Liquides ioniques

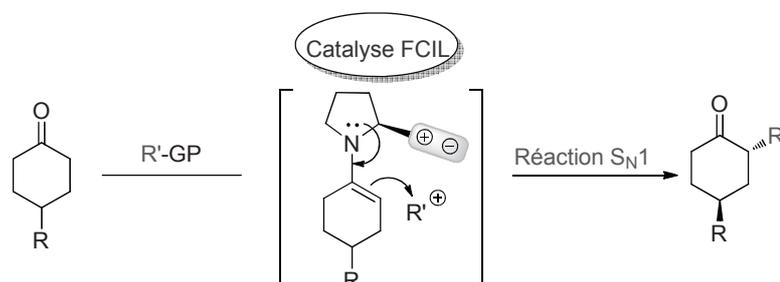
En raison de leur modularité structurale et de leurs propriétés uniques, les liquides ioniques ont reçu une attention grandissante récemment. L'utilité des liquides ioniques va désormais bien au-delà de leur simple utilisation comme milieu réactionnel alternatif et trouve de plus en plus d'applications fonctionnelles. Dans le contexte de l'organocatalyse, l'association d'organocatalyseurs reconnus et des liquides ioniques, soit utilisés conjointement, soit combinés synthétiquement, a récemment donné une nouvelle dimension à ces composés, en synthèse asymétrique.

Il est en effet fréquent en catalyse, d'observer un effet synergique bénéfique entre le catalyseur et le liquide ionique, lorsque ce dernier est utilisé comme solvant. Par ailleurs, cette stratégie a fortement contribué au développement des liquides ioniques en tant que catalyseurs et a, en particulier, conduit à l'émergence des liquides ioniques chiraux fonctionnalisés (FCILs), comme nouvelle classe d'organocatalyseurs asymétriques recyclables.

Les travaux précédents de Cheng ainsi que ceux d'autres groupes ont montré que les FCILs, tel que **I.96**, sont des catalyseurs énamine efficaces, en particulier dans des réactions (aldolisations, additions conjuguées,...) impliquant des cétones cycliques.

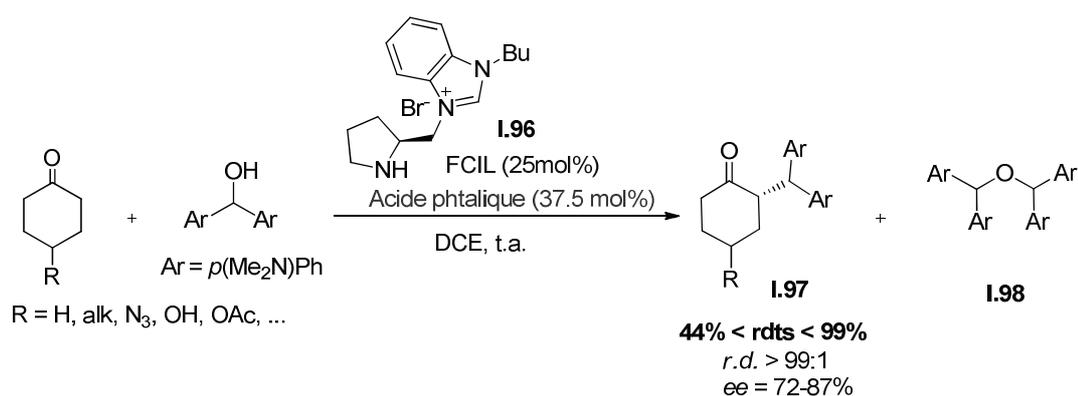
Compte tenu de leur polarité élevée et de leurs caractéristiques ioniques, les auteurs ont envisagé que les FCILs pourraient induire une sphère catalytique favorable pour l' $\alpha$ -alkylation directe des

cétones, dans laquelle des intermédiaires / états de transition ioniques, tels que des carbocations, seraient impliqués, (schéma I.36).



**Schéma I.36:** Stratégie organocatalytique par (FCIL) d'alkylation asymétrique intermoléculaire de composés carbonylés

Cheng et collaborateurs ont ainsi mis au point une réaction d' $\alpha$ -alkylation  $-S_N1$  asymétrique d'aldéhydes et de cétones, en utilisant comme catalyseurs des FCILs et des alcools activés comme agents d'alkylation.<sup>57</sup> Après une optimisation minutieuse, il a été prouvé que le FCIL **I.96** possédant un motif cationique benzimidazolium était le meilleur catalyseur. En parallèle, l'addition de 37,5 mol% d'acide phtalique s'est avérée essentielle pour l'activité catalytique et la sélectivité. Dans ces conditions, la formation du sous-produit **I.98** (éther symétrique issu du piégeage du carbocation par l'alcool de départ) est totalement inhibée et le produit d'alkylation a pu être obtenu avec 87% de rendement et 82% d'excès énantiomérique, (schéma I.37).



**Schéma I.37 :** Réaction d' $\alpha$ -alkylation asymétrique directe des cétones cycliques utilisant un système catalytique coopératif FCIL/amine II chirale

<sup>57</sup> Zhang, L.; Cui, L.; Li, X.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2045.

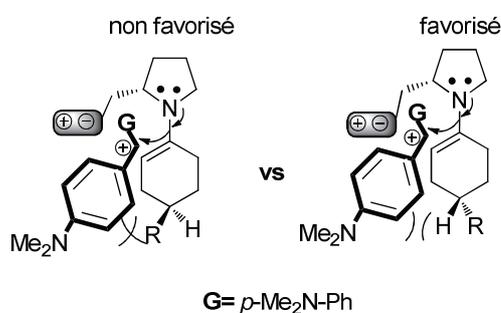
De façon remarquable, cette catalyse FCIL a permis de réaliser la désymétrisation asymétrique de cyclohexanones substituées en position 4, fournissant les produits 2,4-*trans*-disubstitués avec des rendements allant jusqu'à 99%, des diastéréosélectivités généralement supérieures à 99 :1 et des énantiosélectivités élevées (*ees* = 72-85%).

L' $\alpha$ -alkylation des aldéhydes a également été examinée avec ce même type de système catalytique. Cette fois, le catalyseur FCIL **I.96** s'est montré plus performant, avec des rendements élevés en produits d'alkylation mais avec des énantiosélectivités modérées.

La comparaison avec des aminocatalyseurs classiques, ainsi qu'avec quelques amines primaires, a également été réalisée. Dans tous les cas, les réactions ont conduit soit à une réactivité ou à une énantiosélectivité inférieures, soit à la formation de sous-produits, soulignant le bénéfice de la catalyse FCIL pour cette réaction.

Par ailleurs, les alcools précurseurs des carbocations les plus stabilisés ont fonctionné relativement mieux, donnant de meilleurs rendements et des excès énantiomériques plus élevés. A l'inverse, les alcools formant des carbocations instables n'ont logiquement pas été de bons substrats et ont démontré une réactivité très faible. Il est à noter que cette tendance de réactivité est non seulement en accord avec l'échelle d'électrophilie décrite par Mayr mais également avec les résultats publiés par Cozzi et son équipe.<sup>20,58</sup>

Notons qu'il est possible de tirer avantage des propriétés biphasiques des liquides ioniques et ainsi recycler les FCILs par simple précipitation dans le diéthyl éther, le catalyseur recyclé pouvant ensuite être directement réutilisé dans l'essai suivant.



**Figure I.5** : Etats de transition proposés

<sup>58</sup> Gualandi, A.; Cozzi, P.G. *Synlett* **2013**, 281.

Un état de transition a été proposé pour rationaliser les diastéréo- et énantiosélectivité observées (Figure I.5). Dans ce modèle, le blocage de la face *Si* de l'énamine par le liquide ionique, ainsi que la répulsion stérique entre le carbocation et le substituant en *para* sont vraisemblablement les facteurs clé influençant la stéréosélectivité. Il est aussi envisageable que des interactions électrostatiques jouent un rôle important dans le stéréocontrôle.

### I.6.3. Donneurs de liaison H

Il a été démontré que la catalyse utilisant des donneurs de liaisons hydrogène, souvent désignée catalyse HBD (Hydrogen Bond Donating), pouvait être une alternative valable aux méthodes d'activations par les acides de Lewis. Les réactions promues par cette stratégie biomimétique utilisent bien souvent des urées ou des thiourées comme fonctions clés, capables de former, grâce à leurs liaisons N-H acides, une double liaison H avec un substrat.

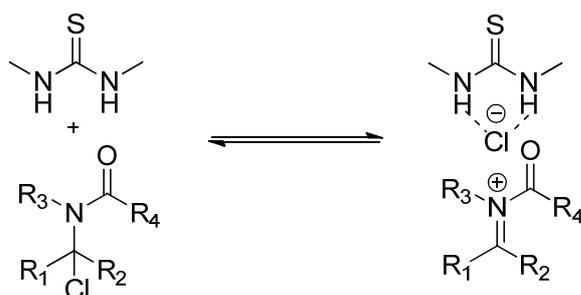
De nombreuses réactions de formation de liaisons C-C ont ainsi pu être catalysées par des catalyseurs HBD homogènes, avec souvent des rendements élevés et des sélectivités excellentes. Citons par exemple les réactions de Friedel-Crafts, de Diels-alder, de Strecker, de Mannich, d'addition conjuguée ou les réarrangements de Claisen.

De nouvelles voies organocatalytiques ont été découvertes par Jacobsen et ses collaborateurs qui ont démontré le potentiel de catalyseurs chiraux donneurs de liaisons hydrogène à promouvoir efficacement des réactions énantiosélectives mettant en jeu des intermédiaires cationiques. La capacité des thiourées chirales à, d'une part, activer le substrat et, d'autre part, à bloquer une face de l'espèce cationique générée a ainsi été exploitée pour promouvoir diverses transformations chimiques d'intérêt<sup>59</sup>.

Le succès de tels processus provient notamment de la capacité des urées ou thiourées à lier l'anion associé à l'électrophile chargé, par le biais de liaisons hydrogène. La formation d'une paire d'ion de contact permet au catalyseur chiral de rester à proximité de l'électrophile chargé pendant l'étape stéréosélectivement déterminante du cycle catalytique (Figure I.6).

---

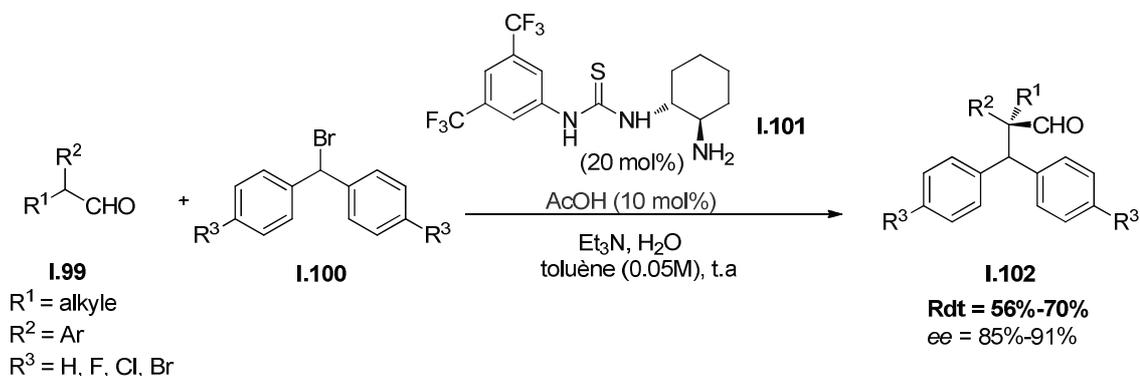
<sup>59</sup> (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520. (b) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E.A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13404. (c) Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2009**, 11, 887. (d) Lee, Y.; Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5564. (e) Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6328.



**Figure I.6 :** Formation d'une paire d'ion thiourée chirale - iminium

La plupart des méthodes de synthèses décrites par Jacobsen mettent en jeu la génération de carbocations stabilisés par un hétéroatome, tels que des ions N-acyliminiums ou des oxocarbéniums.<sup>60</sup> Pourtant, en 2010, ce groupe de recherche a aussi démontré l'efficacité de cette méthode organocatalytique pour promouvoir la formation de cations benzhydryliums à partir de dérivés de type diaryl(bromo)méthanés **I.100** et leur addition énantiocontrôlée sur des aldéhydes branchés **I.99** (schéma I.38).<sup>61</sup>

Il est important de souligner que cette méthodologie constitue une avancée majeure dans le domaine de l'alkylation directe des dérivés de carbonyles puisqu'il s'agit du premier exemple mettant en jeu des dérivés de benzhydryles non activés et des aldéhydes aliphatiques comme partenaires réactionnels.



**Schéma I.38 :**  $\alpha$ -Alkylation énantiosélective directe d'aldéhydes branchés en utilisant une thiourée chirale comme catalyseur

Le détail du mécanisme de ces réactions reste encore à être totalement élucidé, mais les connaissances actuelles suggèrent que le stéréocontrôle serait strictement gouverné par des forces

<sup>60</sup> Rueping, M.; Volla, C. M. R.; Atodiressei, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4642.

<sup>61</sup> Brown, A. R. ; Kuo, W. -H. ; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286.

directionnelles au sein du complexe anionique formé entre le catalyseur et le contre-ion de l'espèce cationique.

L' $\alpha$ -alkylation du 2-phénylpropionaldéhyde avec le bromodiphénylméthane a été choisi comme réaction modèle. Dans cette réaction, il a été montré que des aminothiourées primaires bifonctionnelles surpassaient de nombreux autres aminocatalyseurs potentiels.

Par ailleurs, le composé **I.100** le plus simple s'est avéré être le meilleur candidat, par comparaison avec des analogues plus élaborés, fournissant le produit d'alkylation avec une excellente énantiosélectivité de 91% (schéma I.38). Afin de rationaliser ce résultat, il est proposé que la présence de l'amine primaire sur le catalyseur soit nécessaire pour permettre l'activation énamine de l'aldéhyde de départ.

La fonction thiourée, quant à elle, jouerait un rôle essentiel en assurant l'activation électrophile du réactif benzhydryl (par abstraction du bromure) et formation d'un complexe anionique chiral, à l'origine de l'énantiosélectivité.

Il a aussi été montré que l'addition d'eau, d'acide acétique et de triéthylamine était nécessaire. Les additifs protiques servent vraisemblablement à faciliter la formation des intermédiaires imine et énamine, ainsi qu'à assister la régénération du catalyseur, alors que la triéthylamine est utile pour séquestrer le H-Br, généré au cours de la réaction.

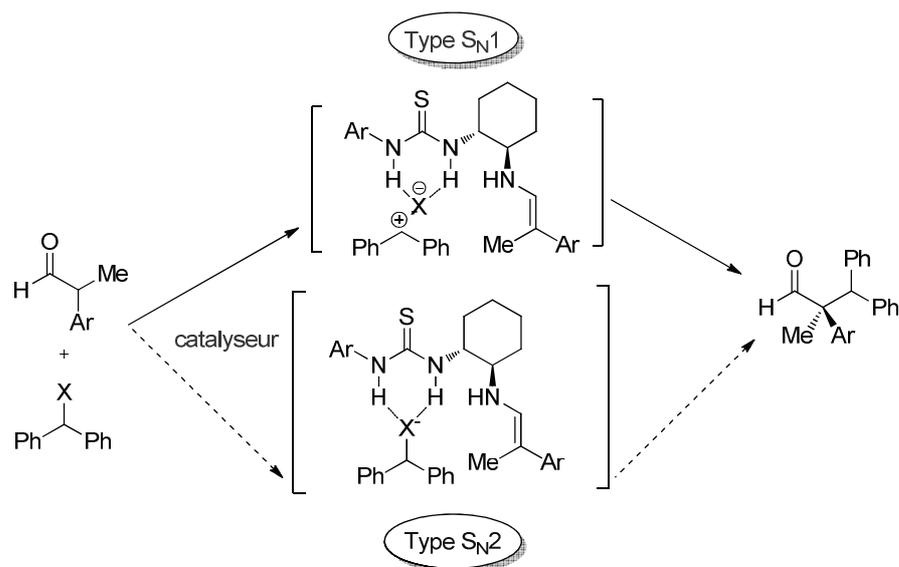
Cette réaction s'est avérée assez générale avec les  $\alpha$ -arylpropionaldéhydes, fournissant les produits correspondants avec de bons rendements (56-70%) et des énantiosélectivités de bonnes à excellentes (85-91%).

Des essais d'alkylations d'aldéhydes  $\alpha,\alpha$ -dialkylés ou  $\alpha$ -alcoylés n'ont en revanche donné aucun résultat. Concernant les partenaires électrophiles, la méthode développée est complémentaire de celle décrite par Cozzi.<sup>25</sup>

En effet, la réaction a été réalisée avec succès à partir de dérivés bromure ou chlorure de benzhydryle non substitués ou portant un halogène en para.

En revanche, les benzhydryles portant un substituant fortement électroattracteur n'ont montré aucune réactivité, alors que des analogues substitués par un groupe électrodonneur, tel qu'un *p*-MeO, ont réagi rapidement pour donner le produit d'alkylation racémique.

Une série d'expériences de contrôle ont été réalisées pour confirmer qu'un mécanisme de type S<sub>N</sub>1, au cours duquel le catalyseur aminothiourée joue un rôle bifonctionnel, est bien impliqué, (voir schéma I.39).

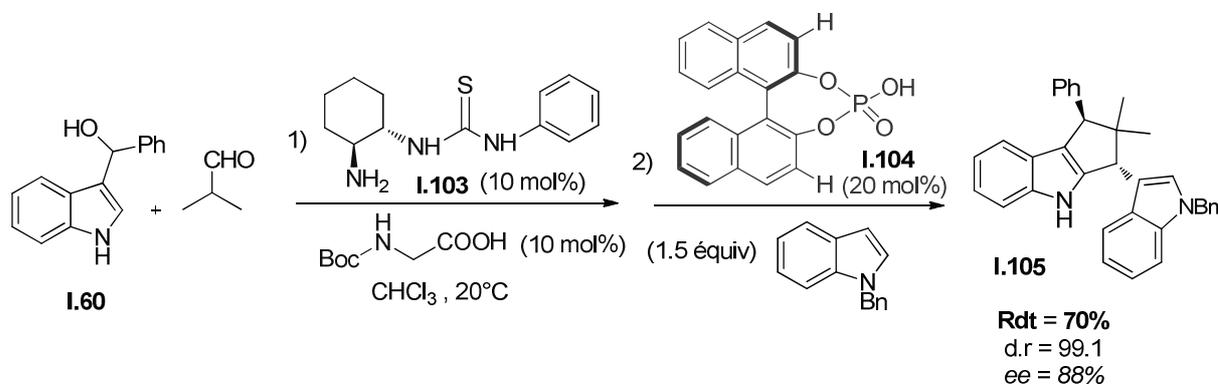


**Schéma I.39** : Modes d'activation électrophiles possibles

Cette méthodologie a récemment été reprise par le groupe de Guo,<sup>62</sup> dans une séquence cascade asymétrique permettant la synthèse, en une seule étape, de cyclopenta[*b*]indolines à partir d'aryl indolyl methanols. Cette séquence met en jeu une première étape d' $\alpha$ -alkylation énantiosélective d'aldéhydes  $\alpha$ -branchés catalysée par une aminothiourée primaire chirale, suivie de deux réactions de Friedel-Crafts consécutives catalysées par un acide phosphorique chiral.

La méthode s'est avérée très efficace, puisque la majorité des cyclopenta[*b*]indolines ont pu être isolées avec des rendements généralement bons (35-85%), (un exemple est présenté dans le schéma I.40), un diastéréocontrôle quasi-total et des énantiosélectivités élevées (84-99%).

La grande stabilité du cation indolynium intermédiaire est très vraisemblablement la clé pour permettre aux aldéhydes  $\alpha,\alpha$ -dialkylés d'être efficacement alkylés, étant donné leur absence de réactivité en présence de cations benzhydryliums classiques.<sup>54</sup>



**Schéma I.40** : Synthèse "one pot" asymétrique de cyclopenta[*b*]indolines

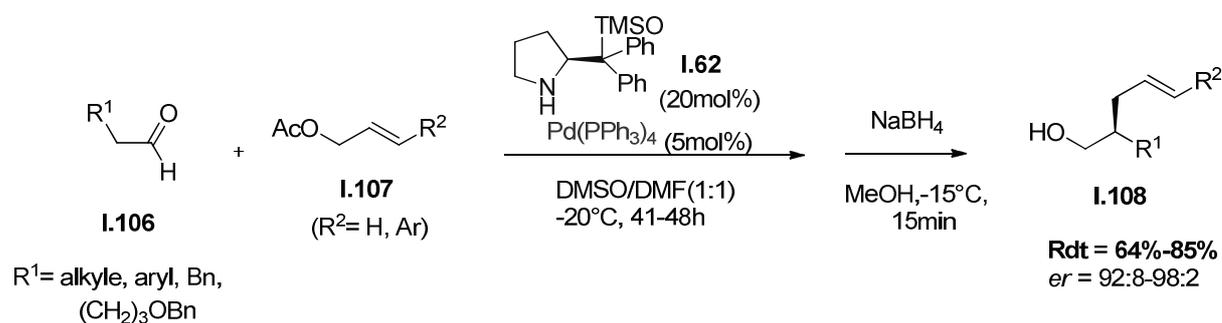
<sup>62</sup> Xu, B.; Guo, Z.-L.; Jin, W.-Y.; Wang, Z.-P.; Peng, Y.-G.; Guo, Q.-X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1059.

## I.7. Activation par des catalyseurs métalliques / Formation d'intermédiaires $\pi$ -allyle

La catalyse mixte qui combine, dans un même pot, différents types de catalyses est un concept en plein essor.<sup>63</sup> En particulier, l'utilisation combinée des catalyseurs métalliques et d'organocatalyseurs connaît un engouement croissant, du fait de son efficacité sans précédent pour promouvoir des transformations souvent jugées difficiles ou, en tout cas, inaccessibles en utilisant un seul type de catalyse.

Le premier exemple combinant une catalyse par un métal de transition et la catalyse énamine a été décrit par Córdova, pour l' $\alpha$ -allylation catalytique directe d'aldéhydes et de cétones cycliques intermoléculaires.<sup>64</sup>

Au cours de ces travaux, les auteurs ont montré que l'addition de l'acétate allylique pouvait être réalisée efficacement en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%) et de pyrrolidine (20 mol%), fournissant les produits  $\alpha$ -allylés correspondants avec de bons rendements (schéma I.41).



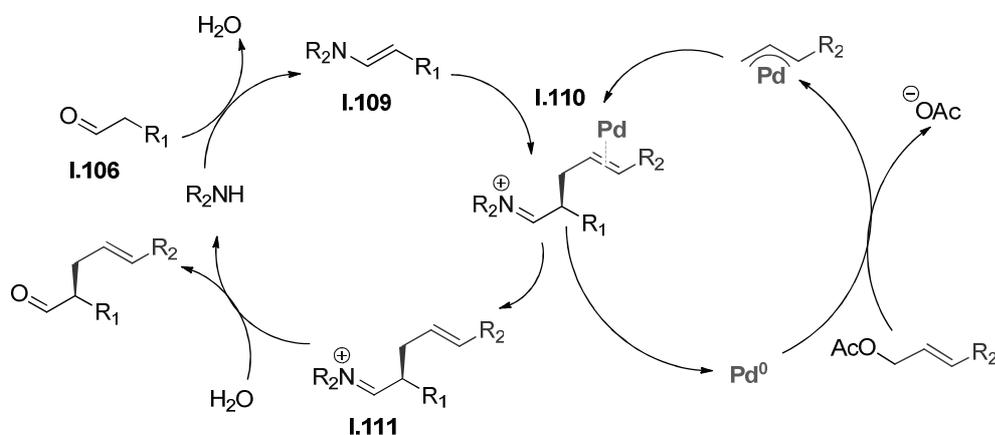
**Schéma I.41** : Réaction d' $\alpha$ -allylation asymétrique d'aldéhydes utilisant un système catalytique duel Pd/Amine

Le mécanisme proposé pour cette transformation met en jeu une combinaison de deux cycles catalytiques, illustrant le concept de catalyse mixte (schéma I.42). L'énamine nucléophile intermédiaire **I.109**, formée *in situ* par condensation de la pyrrolidine sur le carbonyle,

<sup>63</sup> Pour des revues récentes, voir : (a) Shao, Z. ; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745 ; (b) Zhong, C., Shi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999 ; (c) Rueping, M. ; Koenigs, R. M. ; Atodiresi, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350.

<sup>64</sup> Ibrahim, I. ; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.

s'additionnerait sur le complexe  $\pi$ -allyl palladium **I.110** conduisant, après élimination réductrice, à la formation de l'intermédiaire iminium **I.111** et à la régénération du Pd<sup>0</sup>.



**Schéma I.42 :** Mécanisme de l' $\alpha$ -allylation de l'aldéhyde en combinant deux cycles catalytiques (Pd/énamine)

Saicic et coll. ont par la suite décrit la version intramoléculaire de cette réaction d' $\alpha$ -allylation d'aldéhydes, suivant la même stratégie.<sup>65</sup> Il est intéressant de noter que la cyclisation s'est avérée diastéréosélective (r.d.  $\leq$  13:1) et que l'utilisation d'un complexe chiral du palladium, Pd[(*R*)-BINAP], a permis de former des produits cycliques sous forme optiquement enrichie. De façon surprenante, l'utilisation d'organocatalyseurs chiraux n'ont pas réussi à catalyser la réaction (catalyseur de MacMillan, (*S*)-Proline, (*S*)-diphénylprolinol) ou n'ont pas conduit à une bonne induction asymétrique ((*S*)-2-méthoxyméthylpyrrolidine).

Récemment, les acides de Brønsted ont également été combinés avec des catalyseurs métalliques pour promouvoir différentes transformations.<sup>63</sup>

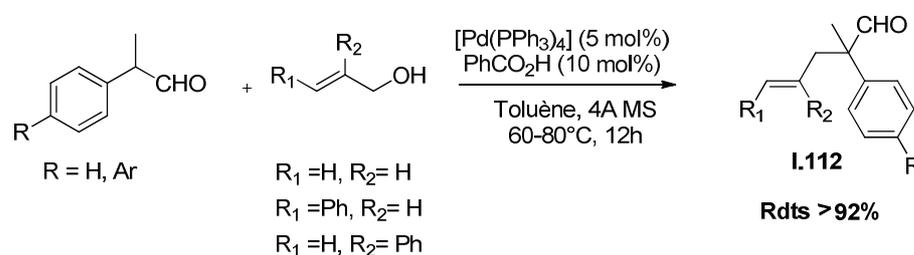
Rappelons que, d'une façon générale, les catalyseurs acides de Brønsted agissent par protonation, pour former une paire d'ion (chirale ou non) avec un électrophile chargé. Dans le cas de l'utilisation de catalyseurs chiraux, le contrôle de la chiralité peut ainsi être assuré par le contre-ion chiral du catalyseur acide de Brønsted (base conjuguée). Cette approche assez récente, intitulée concept *ACDC Asymmetric Counteranion Directed Catalysis*, a été récemment développée par List<sup>66</sup>.

<sup>65</sup> Bihelovic, F.; Matovic, R.; Vulovic, B.; Saicic, R. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5063.

<sup>66</sup> Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.

Mukherjee et List ont appliqué cette stratégie au développement d'une réaction catalytique asymétrique d' $\alpha$ -allylation de propionaldéhydes  $\alpha$ -branchés, permettant de créer et de contrôler un centre stéréogène quaternaire. Cette transformation utilise comme réactif une allylamine secondaire, en présence d'un acide phosphorique chiral, le (*R*)-TRIP (1,5 mol%), et d'un complexe achiral du palladium(0), le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mol%). Cette méthode a ainsi permis de former les aldéhydes chiraux  $\alpha,\alpha$ -disubstitués correspondants avec une énantiosélectivité élevée (*ees*  $\leq$  97%) (Schéma I.43).<sup>67</sup>

Des variantes de cette réaction, utilisant directement les alcools allyliques, ont ensuite été rapidement développées, en version racémique<sup>68</sup> et énantiosélective.<sup>69</sup> Dans le premier cas, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a été simplement combiné avec de l'acide benzoïque, permettant de former les  $\alpha$ -allyl aldéhydes correspondants (**I.112**) avec d'excellents rendements.



**Schéma I.43:** Allylation directe des aldéhydes avec différentes alcools allyliques

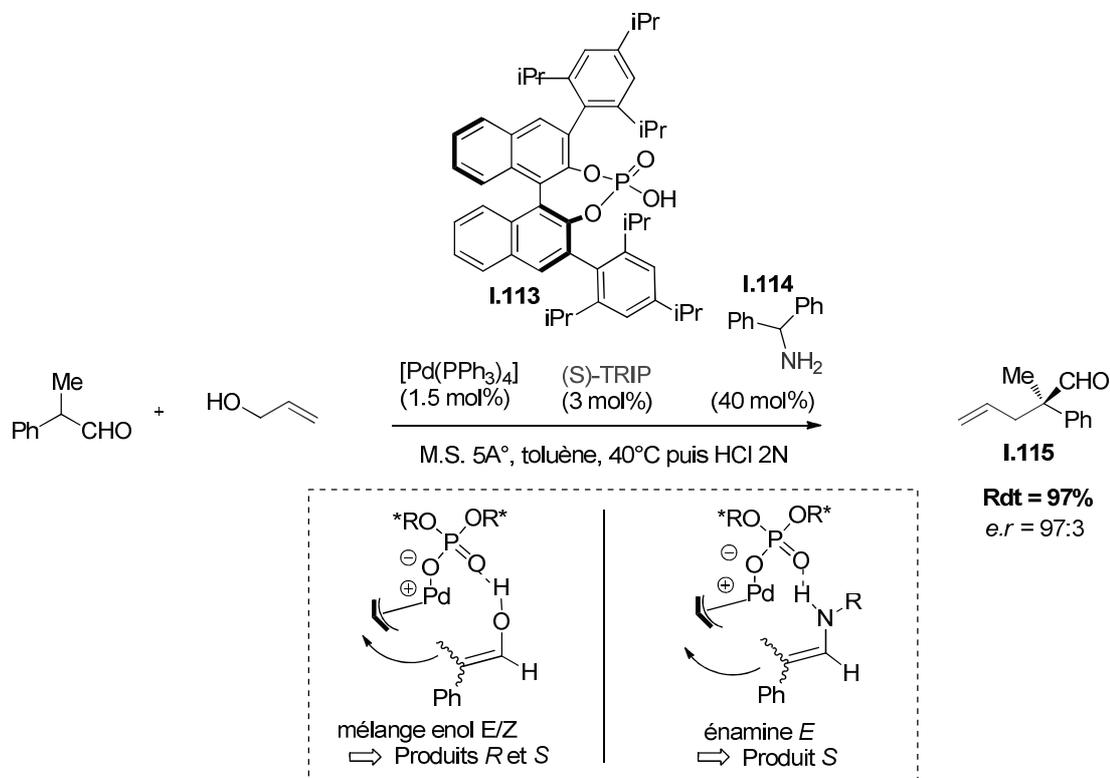
La version catalytique asymétrique de la réaction nécessite, quant à elle, l'action concertée de trois espèces catalytiques : Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,5 mol%), TRIP (3 mol%) et la diphenylméthylamine (40 mol%) (Schéma I.44). En effet, en l'absence de l'aminocatalyseur, une bonne activité catalytique a été obtenue mais avec une énantiosélectivité extrêmement faible. Ce résultat décevant pourrait être rationalisé par la formation, dans les conditions de la réaction, d'un mélange d'énols isomères *Z* et *E* qui conduisent aux énantiomères opposés du produit. En lien avec la méthode précédemment développée (utilisant une allylamine secondaire comme agent allylant), **Erreur ! Signet non défini.** les auteurs ont imaginé améliorer l'énantiosélectivité en favorisant la formation catalytique d'une énamine intermédiaire de configuration (*E*) figée, grâce à l'ajout d'un catalyseur amine primaire encombrée. En outre, un gain de réactivité devrait également être obtenu, une énamine ayant une nucléophilie accrue par rapport à l'énol correspondant. La réaction s'est avérée assez générale, tolérant une gamme assez large de partenaires réactionnels.

<sup>67</sup> Mukherjee, S. ; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336.

<sup>68</sup> Jiang, G.; List, B. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1667.

<sup>69</sup> Jiang, G.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471.

Que la réaction soit réalisée avec des aldéhydes aromatiques  $\alpha$ -méthylés possédant un groupe électrodonneur ou électroattracteur sur l'aromatique, la réaction a invariablement conduit à d'excellent rendements et des énantiosélectivités élevées en  $\alpha$ -allyl, $\alpha$ -méthyl aldéhydes correspondants (Rdts > 94%, *ees* > 92%) (Schéma I.44).

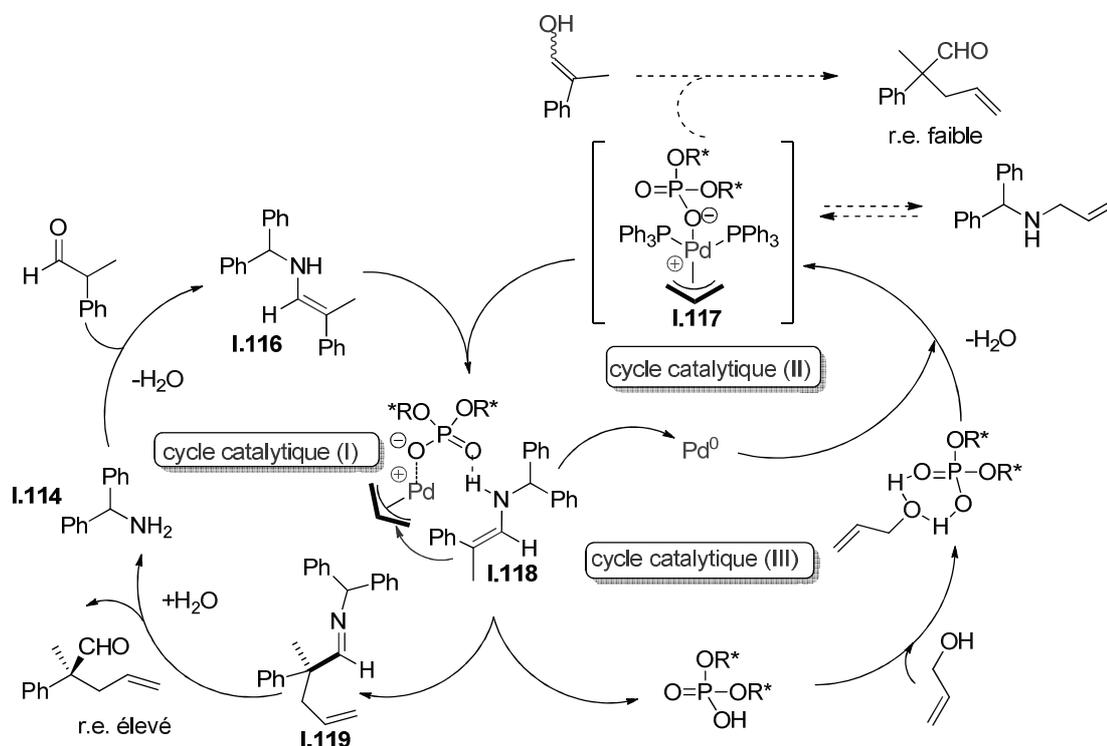


**Schéma I.44** : Réaction d' $\alpha$ -allylation d'aldéhydes a-branchés à partir d'alcools allyliques  
En catalyse triple (Pd/AB/amineI)

Le mécanisme proposé pour cette réaction est logiquement complexe, mettant en jeu trois cycles catalytiques entremêlés qui sont présentés sur le schéma I.45. Premièrement, un cycle catalytique énamine, au cours duquel l'aldéhyde serait activé en énamine **I.116** par condensation avec l'amine primaire, serait mis en jeu. L'énamine **I.116** serait ensuite allylée par addition du complexe  $\pi$ -allyl-Pd-phosphate **I.117** conduisant à la formation de l'imine **I.119** et à la régénération du  $\text{Pd}^0$  et du TRIP, *via* la formation de l'intermédiaire **I.118** (qui intègre les trois espèces catalytiques). L'hydrolyse de l'imine délivrerait finalement le produit d' $\alpha$ -allylation attendu et libérerait l'aminocatalyseur. Le complexe  $\pi$ -allyl-Pd-phosphate **I.118** serait quant à lui généré dans le second cycle catalytique qui correspond à l'addition oxydante du  $\text{Pd}^0$  sur l'alcool allylique activé. Il est à noter que cet intermédiaire pourrait aussi réagir avec la diphenylméthyl amine elle-même, conduisant à l'allylamine *N*-protégée correspondante.

Cependant, cette réaction devrait être réversible et, de ce fait, sans conséquence.

Enfin, le troisième cycle correspondrait à la catalyse acide de Brønsted impliquant le TRIP, servant à activer l'alcool allylique vis-à-vis de l'insertion du palladium.



**Schéma I.45** : Mécanisme proposé pour l' $\alpha$ -allylation des aldéhydes

Le haut niveau d'induction asymétrique observé est vraisemblablement le résultat de la formation d'un complexe ACDC,<sup>70</sup> qui comprend les trois catalyseurs : l'amine, qui est impliquée dans la formation d'une énamine de configuration *E* définie, le Pd(II) et le contre-ion chiral. L'hydrolyse de l'imine **I.119** s'est avérée relativement lente, nécessitant une charge de catalyseur amine relativement élevée (40 mol%) afin de s'assurer de la mise en œuvre d'un mécanisme de type énamine, plus rapide que le mécanisme émol en compétition. Le mécanisme proposé est soutenu par des expériences de spectrométrie de masse, au cours desquelles le cation  $\pi$ -allyl-Pd, l'énamine intermédiaire **I.118** ou encore l'imine **I.119** ont pu être détectés.<sup>71</sup>

<sup>70</sup> Pour la catalyse par les métaux de transition, voir : a) Mukherjee, S. List, B. *J. Am-Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336 .; b) Liao, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 628. Pour d'autres exemples, voir: c) Hamilton, G. L. ; Kang, E. J.; Mba, M. ; Toste, F. D. *Science.* **2007**, *317*, 496; d) Lalonde, R.L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lachner, A., D.; Toste, F. D *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598.

<sup>71</sup> Ce qui écarte l'hypothèse d'un mécanisme de type Claisen.

## I.8. Activation par des Acides de Lewis $\pi$ / Cas des alcools propargyliques

Depuis une dizaine d'années, les méthodes catalytiques exploitant la  $\pi$ -activation de systèmes insaturés par des acides de Lewis carbophiles sont devenues des outils incontournables en chimie organique de synthèse. Récemment, ce concept a été combiné à l'aminocatalyse pour le développement de transformations inédites.<sup>72</sup>

Contrairement aux réactions d'allylation, une attention bien moindre a été portée au développement des réactions de propargylation catalysées par les métaux de transition et ce, malgré le potentiel que présente l'introduction d'une triple liaison acétylénique en vue de fonctionnalisations ultérieures. La réaction de Nicholas est une réaction incontournable dans ce domaine permettant de réaliser la substitution d'alcools propargyliques (ou de dérivés) avec une gamme assez large de nucléophiles, en présence d'une quantité stœchiométrique de complexe du cobalt  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .<sup>73</sup> Récemment, des alternatives catalytiques efficaces sont apparues, et l'introduction d'auxiliaires ou de ligands chiraux sur les complexes métalliques a ouvert la voie aux variantes catalytiques asymétriques de ces réactions. Néanmoins, seul un nombre restreint de méthodes métallo-catalysées permettent, encore à l'heure actuelle, de répondre spécifiquement au problème de l'alkylation directe d'aldéhydes ou de cétones.

Les cations propargyliques, largement étudiés par Olah,<sup>74</sup> peuvent être décrits par deux structures de résonance : une forme de type propargylium et une forme allénylium (formes **C** et **D** respectivement, Figure I.7). L'introduction d'un métal en position  $\gamma$  du cation propargylique a pour effet d'augmenter la stabilisation de la charge positive (forme **E**).

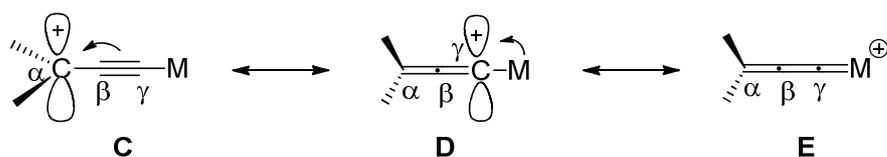


Figure I.7 : Stabilisation d'un cation propargylique

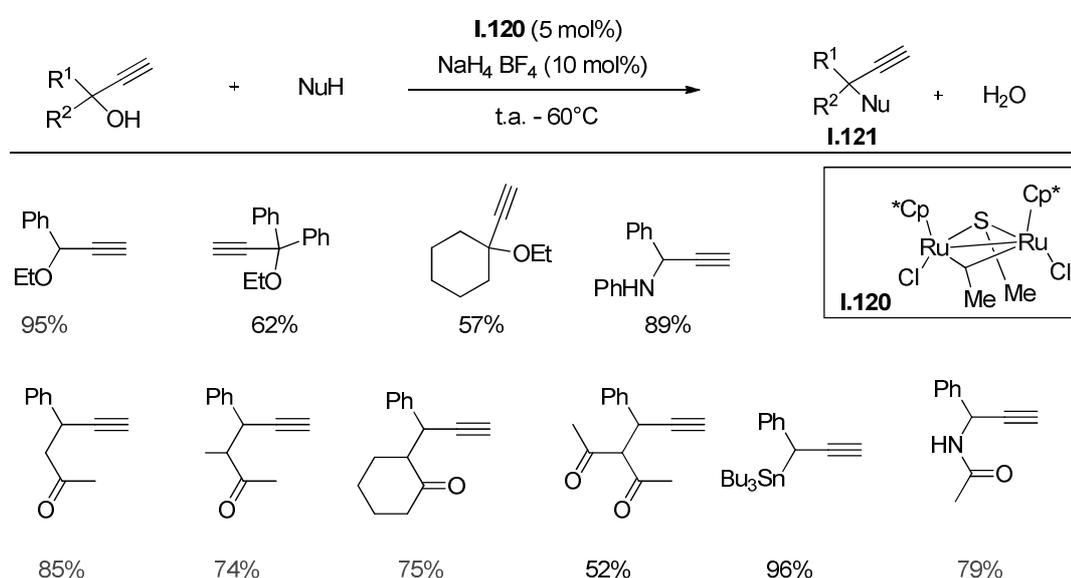
Grâce à cette stabilisation, les cations propargyliques stabilisés par un métal ont pu être employés avec succès dans des réactions de  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

<sup>72</sup> Duschek, A. ; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int.Ed.* **2008**, 47, 5703.

<sup>73</sup> Pour des revues récentes, voir : (a) Müller, T. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2021 ; (b) Díaz, D. D. ; Betancort, J. M. ; Martín, V. S. *Synlett* **2007**, 343.

<sup>74</sup>(a) Olah, G. A. ; Spear, R. J. ; Westerman, P. W. ; Denis, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5855.; (b) Krishnamurthy, V. V. ; Prakash, G. K. S. ; Iyer, P. S. ; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1575.

A partir des années 2000, Nishibayashi et ses collaborateurs, en particulier, ont bien étudié la substitution des alcools propargyliques par différentes classes de nucléophiles en exploitant la réactivité de complexes diruthénium  $\{\text{Cp}^*\text{RuCl}(\eta^2\text{SMe})_2\}$  **I.120**.<sup>75</sup> Ainsi, des hétéronucléophiles tels que des alcools, des anilines, des thiols ou des oxydes de phosphanes, mais également des nucléophiles carbonés tels que des (hétéro)aromatiques électroenrichis, des  $\beta$ -dicétones, des éthers d'énols silylés et de simples cétones ont pu être utilisés avec succès dans ces réactions de substitution propargylique,<sup>76</sup> (schéma I.46). L'application de cette stratégie à la réduction des alcools propargyliques a également été décrite, en utilisant le triéthylsilane dans la réaction précédente.<sup>77</sup>



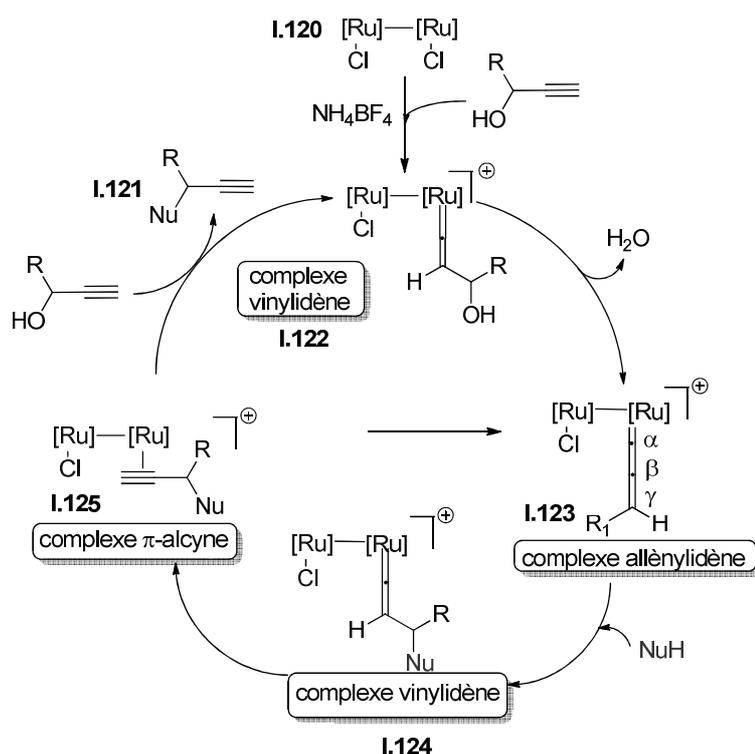
**Schéma I.46** : Réaction de substitution nucléophile d'alcools propargyliques catalysée par un complexe de diruthénium

<sup>75</sup> Pour une revue récente, voir : (a) Miyake, Y. ; Uemura, S. ; Nishibayashi, Y. *ChemCatChem* **2009**, *1*, 342 ; (b) Detz, R. J. ; Hiemstra, H. ; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6263.

<sup>76</sup> (a) Nishibayashi, Y. ; Wakiji, I. ; Hidai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11019. (b) Nishibayashi, Y. ; Wakiji, I. ; Ishii, Y. ; Uemura, S. ; Hidai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3393. (c) Inada, Y. ; Nishibayashi, Y. ; Hidai, M. ; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15172. (d) Nishibayashi, Y. ; Yoshikawa, M. ; Inada, Y. ; Milton, M. D. ; Hidai, M. ; Uemura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2681. (e) Milton, M. D. ; Inada, Y. ; Nishibayashi, Y. ; Uemura, S. *Chem. Commun.* **2004**, 2712. (f) Milton, M. D. ; Onodera, G. ; Nishibayashi, Y. ; Uemura, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3993. (g) Nishibayashi, Y. ; Milton, M. D. ; Inada, Y. ; Yoshikawa, M. ; Wakiji, I. ; Hidai, M. ; Uemura, S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1433. (h) Onodera, G. ; Matsumoto, H. ; Milton, M. D. ; Nishibayashi, Y. ; Uemura, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4029. (i) Onodera, G. ; Matsumoto, H. ; Nishibayashi, Y. ; Uemura, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 5799. (j) Onodera, G. ; Nishibayashi, Y. ; Uemura, S. *Organometallics* **2006**, *25*, 35. (k) Matsuzawa, H. ; Kanao, K. ; Miyake, Y. ; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5561. (l) Yada, Y. ; Miyake, Y. ; Nishibayashi, Y. *Organometallics* **2008**, *7*, 3614. (m) Yamauchi, Y. ; Miyake, Y. ; Nishibayashi, Y. *Organometallics* **2009**, *28*, 48.

<sup>77</sup> Nishibayashi, Y. ; Shinoda, A. ; Miyake, Y. ; Matsuzawa, H. ; Sato, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4835.

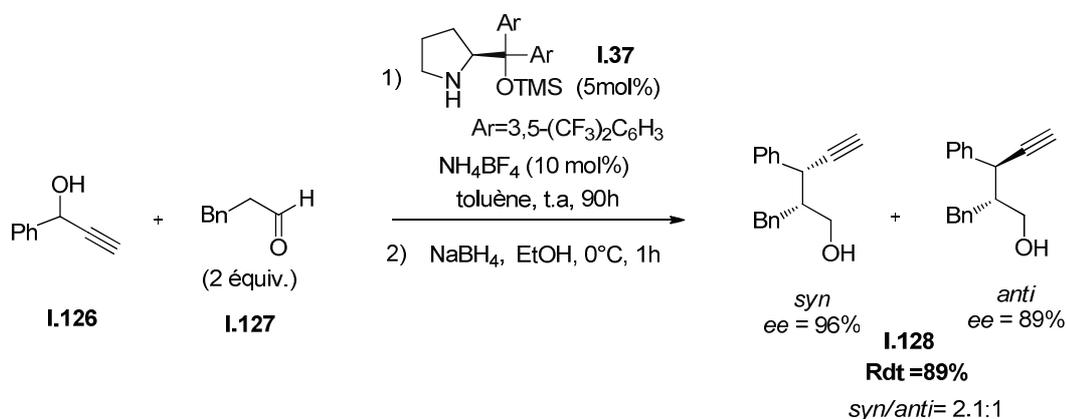
Certains résultats, obtenus à l'issue de réactions stœchiométriques ou catalytiques, laissent penser que ces réactions de substitution propargyloxy procèdent *via* des complexes ruthénium-allénylidène comme intermédiaires clé. Un mécanisme, proposé par les auteurs, est représenté sur le schéma I.47. L'étape initiale est la formation du complexe vinylidène **I.122** (espèce catalytique active) par réaction du complexe **I.120** avec l'alcool propargyloxy, suivie d'une réaction de déshydratation qui conduit au complexe allénylidène **I.123**. Ensuite, l'addition du nucléophile en position  $\gamma$  du ligand allénylidène produit un autre complexe vinylidène **I.124** qui est ensuite transformé en complexe  $\pi$ -alcyne **I.125**. Une dernière étape, au cours de laquelle le complexe **I.125** réagit avec l'alcool propargyloxy, termine le cycle catalytique en délivrant le produit propargyloxy substitué **I.121**, tout en régénérant l'espèce catalytique active **I.122**. Notons que dans ces réactions, l'utilisation d'un sel d'ammonium, le  $\text{NH}_4\text{BF}_4$ , est nécessaire pour activer l'alcool propargyloxy de départ et ainsi favoriser la formation de l'espèce catalytique active.



**Schéma I.47:** Mécanisme proposé pour la substitution propargyloxy catalysée par le complexe de ruthénium

Afin de promouvoir la propargylation catalytique énantiosélective d'aldéhydes, une stratégie de catalyse coopérative mettant en jeu un complexe métallique du ruthénium et un aminocatalyseur

chiral a été étudiée par le même groupe de recherche.<sup>78</sup> Il a été ainsi montré que l'utilisation du catalyseur de Jorgensen-Hayashi, le bis (3,5-diCF<sub>3</sub>-Ph) prolinol silylé **I.37**, couplé au complexe diruthénium **I.120**, en présence de 10 mol% de NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>, dans le toluène à température ambiante, permettait de réaliser la propargylation énantiosélective d'aldéhydes linéaires à partir d'alcools propargyliques comme agents d'alkylation. Les produits, qui ont été isolés sous forme d'alcools primaires après réduction par le NaBH<sub>4</sub> directement après l'étape alkylante, ont été toujours obtenus avec une diastéréosélectivité *syn* modérée (jusqu'à 3 : 1). Alors que le diastéréoisomère majoritaire (*syn*) a été invariablement isolé avec des énantiosélectivités élevées, les excès énantiomériques des diastéréoisomères minoritaires (*anti*) se sont avérés plus faibles (89-96%), schéma I.48.

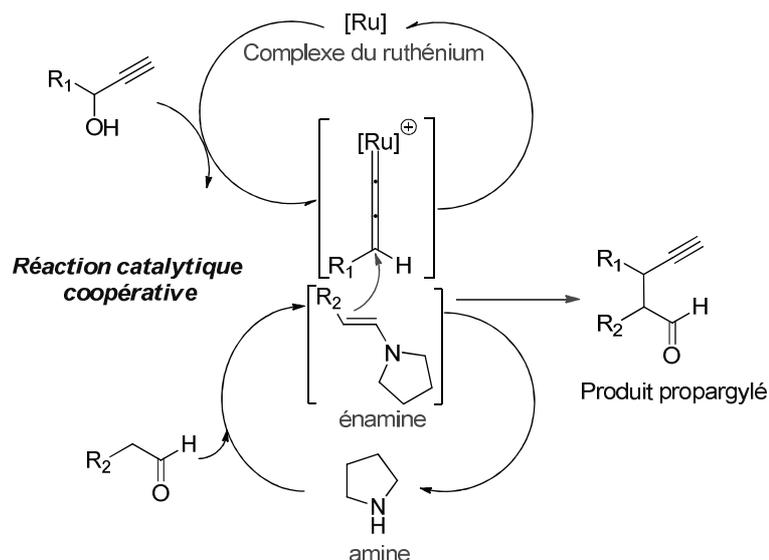


**Schéma I.48** : Propargylation énantiosélective d'aldéhydes utilisant un système catalytique coopératif (Complexe diruthénium / amine secondaire chirale)

Le fait que la réaction soit limitée à l'utilisation des alcools propargyliques possédant un alcyne terminal indique clairement que des complexes ruthénium-allénylidène servent d'intermédiaires réactifs clé dans ce processus.

Dans cette réaction, le catalyseur métallique (complexe du ruthénium) et l'organocatalyseur (amine secondaire) ont pour rôle d'activer respectivement l'alcool propargylique et l'aldéhyde, agissant de façon coopérative pour promouvoir la réaction d'alkylation énantiosélective, (voir schéma I.49).

<sup>78</sup> Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7289.



**Schéma I.49** : Catalyse coopérative (complexe diruthénium / amine secondaire chirale) pour la propargylation énantiosélective directe d'aldéhydes

La réactivité de complexes du cuivre a également été étudiée par différentes équipes pour catalyser des réactions de substitution d'esters propargyliques par différentes classes de nucléophiles.<sup>79,80</sup>

Peu de temps après le développement de leur méthode ruthéno-catalysée, le groupe de Nishibayashi a décrit une approche duelle complémentaire, employant le même aminocatalyseur chiral et une combinaison de CuOTf et de BINAP racémique.<sup>81</sup>

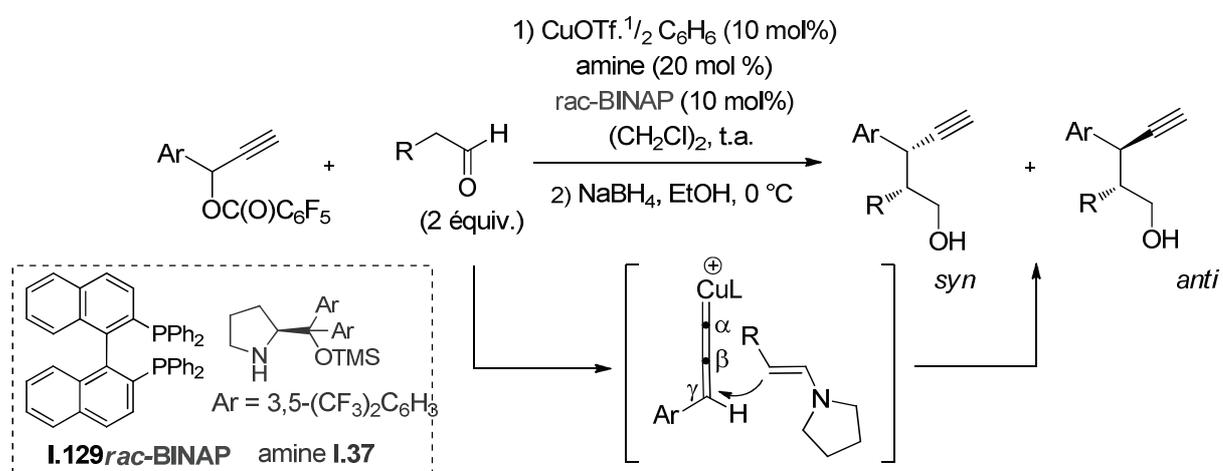
Une différence de réactivité marquée entre ces deux approches est illustrée par la nécessité d'utiliser un ester très activé, un pentafluorobenzoate, comme réactif d'alkylation pour obtenir une propargylation efficace avec la méthode catalytique au cuivre. Au-delà de cet aspect économie d'atomes, d'autres limites en termes de structures des esters ont été rencontrées. En fait, seul l'électrophile présenté sur le schéma **I.50** a démontré une bonne réactivité, et toutes les modifications structurales sur l'ester ou les groupes aryles se sont avérées néfastes pour l'efficacité de la réaction.

<sup>79</sup> Exemples de réactions de substitutions racémiques cupro-catalysées d'esters propargyliques avec différentes classes de nucléophiles : **Amines** (a) Imada, Y.; Yuasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282. (b) Geri, R.; Polizzi, C.; Lardicci, L.; Caporusso, A. M. *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 241. **Phénols** (c) Godfrey, J. D. Jr.; Mueller, R. H.; Sedergran, T. C.; Soundararajan, N.; Colandrea, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6405.

<sup>80</sup> Exemples de réactions de substitutions énantiosélectives cupro-catalysées d'esters propargyliques avec différentes classes de nucléophiles : **Amines** (a) Hattori, G.; Matsuzawa, H.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3781. (b) Hattori, G.; Sakata, K.; Matsuzawa, H.; Tanabe, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10592. **Enamides** (c) Fang, P.; Hou, X.-L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4612. **Indoles** (d) Detz, R. J.; Abiri, Z.; le Griel, R.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5921.

<sup>81</sup> Yoshida, A.; Ikeda, M.; Hattori, G.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 592.

Néanmoins, la méthode a pu être appliquée à plusieurs aldéhydes linéaires, donnant, après réduction par le NaBH<sub>4</sub>, les pentynols diastéréoisomères correspondants avec de bons rendements et des excès énantiomériques très élevés. Il est également important de souligner que la diastéréosélectivité du processus s'est avérée supérieure à celle obtenue par la méthode catalytique utilisant un complexe diruthénium. L'utilisation du BINAP optiquement pur en remplacement du ligand racémique a très peu affecté l'efficacité de la réaction et le stéréocontrôle, démontrant que l'induction asymétrique est gouvernée par l'aminocatalyseur. L'importance de l'utilisation du ligand BINAP (racémique ou non) a par ailleurs été démontré permettant, notamment, d'éviter certaines réactions secondaires.



**Schéma I.50:** Propargylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par un système catalytique coopératif : amine chiral / complexe du cuivre-BINAP

Les esters propargyliques possédant un motif alcyne interne n'ont pas réagi dans ces conditions de catalyse duelle. Ceci souligne des similarités avec la méthode à base de complexe du ruthénium et suggère l'intervention d'un intermédiaire de type cuivre-allénylidène dans le mécanisme de la réaction.

Des expériences de contrôle ont par ailleurs prouvée que la réaction procède *via* un mode d'activation duel, puisque ni l'organocatalyseur, ni le complexe du cuivre n'ont permis de promouvoir seuls la réaction.

## I.9. Bilan

De par la nature même du partenaire électrophile (alcool, dérivé d'alcool ou halogénure d'alkyle), un catalyseur acide (de Brønsted ou de Lewis), un complexe métallique ou un mode d'activation d'une autre nature doit nécessairement être utilisé, afin de générer l'espèce carbocationique.

Dans bien des cas, l'utilisation d'un aminocatalyseur (chiral ou non) s'est avérée nécessaire pour exacerber la nucléophilie des substrats carbonylés et ainsi obtenir des réactivités ou des stéréosélectivités satisfaisantes.

Les avancées, qui ont été décrites dans ce chapitre, sont efficaces mais restent cependant souvent limitées à l'utilisation de précurseurs de carbocations très fortement stabilisés (benzylidryliums enrichis, indoliniums...) réduisant fortement le nombre des groupements alkyles incorporables.

Par ailleurs, il est à noter que si beaucoup de progrès ont été réalisés pour l'alkylation catalytique intermoléculaire d'aldéhydes, un nombre beaucoup plus restreint de méthodes permettent d'utiliser des cétones non modifiées comme partenaire nucléophile de la réaction.

**CHAPITRE II : REACTION D' $\alpha$ -  
AMIDOALKYLATION CATALYTIQUE  
DIRECTE DES CETONES PAR DES IONS N-  
ACYLIMINIUMS**



## Chapitre II : Réaction d'amidoalkylation catalytique directe des cétones par des ions N-acyliminiums

### Préambule

L'amidoalkylation de nucléophiles carbonés a été relativement peu explorée, avec seulement des exemples de réactions d'arylation intramoléculaires et de couplages intermoléculaires avec des  $\beta$ -céto-esters ou des  $\beta$ -dicétones<sup>82,83</sup>. Le développement de réactions de couplages directes, efficaces et générales, de dérivés carbonylés simples continue donc de présenter un intérêt synthétique notable.

Plusieurs exemples de réactions d'alkylation catalytiques directes de type S<sub>N</sub>1 de cétones et d'aldéhydes, racémiques ou stéréosélectives, ont été développés ces dernières années (cf chapitre I). Cependant, comme nous avons pu le voir, ces réactions restent bien souvent limitées à l'utilisation de précurseurs de carbocations (dérivés d'alcools ou halogénures d'alkyle) fortement stabilisés de type carbéniums (e. g. benzyle, allyle, indényle). Ainsi, aucune réaction similaire mettant en jeu des carbocations plus réactifs, tels que les ions N-acyliminiums, n'avait été décrite dans la littérature avant le début de nos travaux.

Par ailleurs, comme la réaction que nous envisageons de développer utilise un acétoxy- ou un hydroxylactame comme substrat électrophile, les seuls sous-produits libérés dans le milieu réactionnel seraient, respectivement, une simple molécule d'acide acétique ou d'eau, faisant de cette transformation un processus extrêmement éco-compatible.

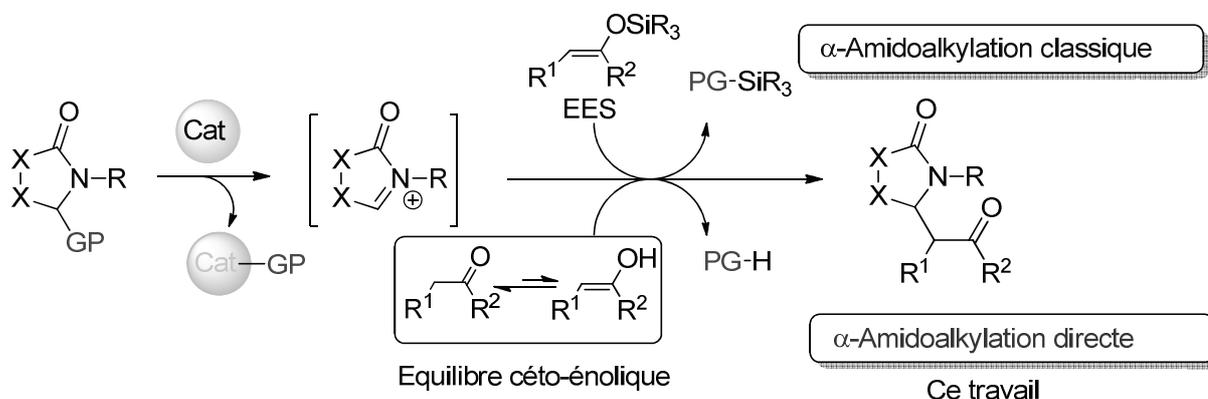
Ceci nous permettrait d'atteindre des conditions réactionnelles quasi-idéales (critères d'économie d'atomes en particulier) en contournant l'utilisation des EES qui sont coûteux, contraignants à préparer et à utiliser (sensibles à l'hydrolyse, volatiles), bien qu'ils demeurent bien souvent la solution incontournable lorsque les chimistes souhaitent effectuer une réaction de type Mannich à partir d'un N,O-acétal.

---

<sup>82</sup> (a) N. Soares Camilo, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2821. (b) O. Onomura, Y. Kanda, Y. Nakamura, T. Maki, Y. Matsumara, *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 3229. (c) O. Onomura, Y. Kanda, M. Imai, Y. Matsumara, *Electrochim. Acta* **2005**, 50, 4926. (d) Y. Matsumara, T. Ikeda, O. Onomura, *Heterocycles* **2006**, 67, 113.

<sup>83</sup> S. S. Kinderman, M. M. T. Wekking, J. H. van Maarseven, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5519. (b) F. Pin, S. Comesse, B. Garrigues, Š. Marchalín, A. Daïch, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1181. (c) I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1340; (d) I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1577.

Le défi consiste donc à utiliser des nucléophiles sans activation préalable tel que les cétones qui sous leur forme énol, constituent néanmoins une classe de nucléophiles nettement moins réactives que les EES (Schéma II.1).



**Schéma II.1 :** Comparaison entre l'α-amidoalkylation d'EES et l'α-amidoalkylation de cétones

Les *N,O*-acétals sont des précurseurs des intermédiaires *N*-acyliminiums. Grâce à leur déficience électronique et leur forte réactivité, ces cations sont largement utilisés comme intermédiaires clés dans différentes méthodologies.

Historiquement, la chimie des ions *N*-acyliminiums constitue l'un des axes de recherche de notre laboratoire.

Pour mieux comprendre les avantages et les limites de cette chimie, la première partie de ce chapitre traitera des aspects généraux de la chimie des ions *N*-acyliminiums, des méthodes catalytiques développées pour leur génération, en détaillant la contribution de notre équipe dans ce domaine. Par la suite, les rares précédents bibliographiques d'α-amidoalkylation catalytiques directes de cétones seront présentés avant la description de nos travaux.

## II.1. Introduction à la chimie des ions N-acyliminiums

### II.1.1. Généralités des ions N-acyliminiums

La chimie des ions *N*-acyliminiums endocycliques est abondamment utilisée par la communauté scientifique, avec pour principale application la synthèse d'alcaloïdes diversement structurés. Ils sont des intermédiaires réactionnels « cationiques » souvent utilisés en chimie organique pour la formation de liaisons C-C.<sup>84</sup>

Ces derniers peuvent être déclinés sous différentes formes (acycliques, endocycliques et exocycliques) qui sont générés à partir de dérivés d'hydroxy lactames-communément appelés *N,O*-acétals et sous l'action d'un acide de Lewis ou de Brønsted (schéma II.2). Ils sont beaucoup trop instables pour être isolés et sont par conséquent piégés in situ par des nucléophiles appropriés (pratiquement toujours des nucléophiles carbonés tels que des éthers d'énol silylés EESs et des dérivés  $\beta$ -dicarbonylés) au fur et à mesure qu'ils se forment.

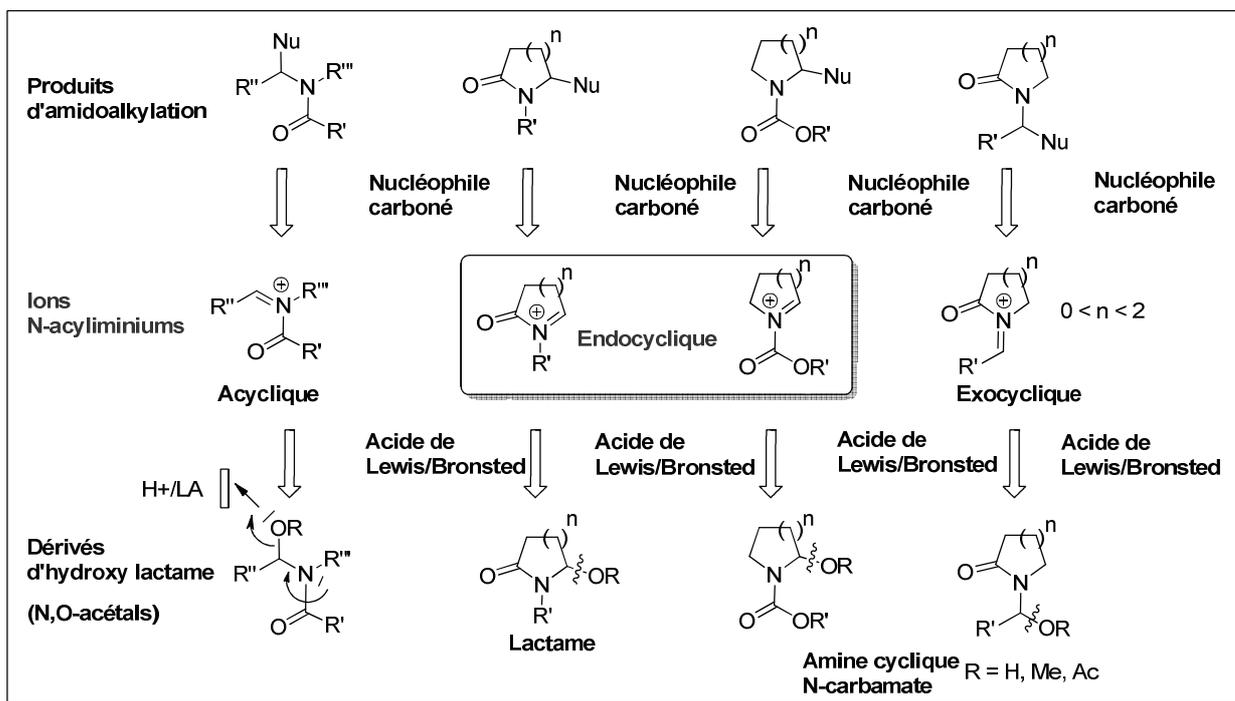


Schéma II.2 : Génération et réactivité des ions N-acyliminiums

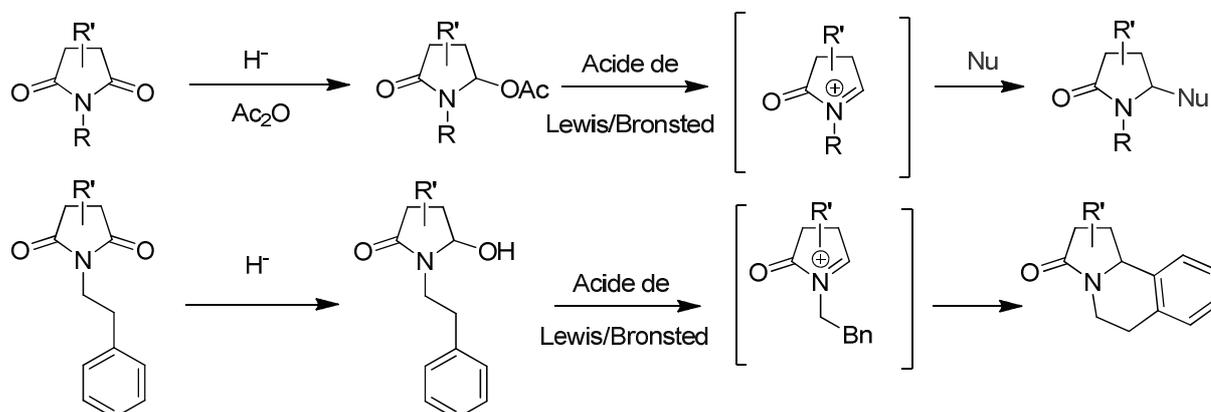
<sup>84</sup> Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367.

Ce type de transformation, qui constitue une variante de la réaction de Mannich, est communément appelée réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation (vis-à-vis du nucléophile) et conduit à la formation de dérivés d'amines  $\alpha$ -fonctionnalisés selon un mécanisme de type  $S_N1$ .

### II.1.2. Réactivité des ions *N*-acyliminiums

Cette chimie a été initiée par Speckamp et ses collaborateurs dans les années soixante-dix,<sup>85</sup> et grâce à la forme mésomère stabilisée d'un carbocation adjacent à l'atome d'azote d'une fonction amide sont plus électrophiles que leurs simples équivalents *N*-alkyliminiums, grâce aux propriétés électroattractrices du groupement carbonyle porté par l'atome d'azote. Il a été démontré qu'une réduction régiosélective de l'un des carbonyles d'un imide cyclique par le borohydride de sodium était possible, puis que l'hydroxylactame ainsi obtenu, sous sa forme libre ou protégée (essentiellement sous les formes éthers méthylique, éthylique ou acétate) pouvait être transformé en un ion *N*-acyliminium sous l'action d'un acide de Brønsted ou de Lewis.

Les ions *N*-acyliminiums ainsi obtenus sont alors facilement piégés par divers nucléophiles (voir paragraphe précédent). Selon la nature du nucléophile utilisé (les possibilités sont larges) et du mode intra- ou intermoléculaire<sup>86</sup> de la réaction d'amidoalkylation effectuée, une très large gamme de lactames mono- ou polycycliques diversement fonctionnalisés est accessible (Schéma II.3).



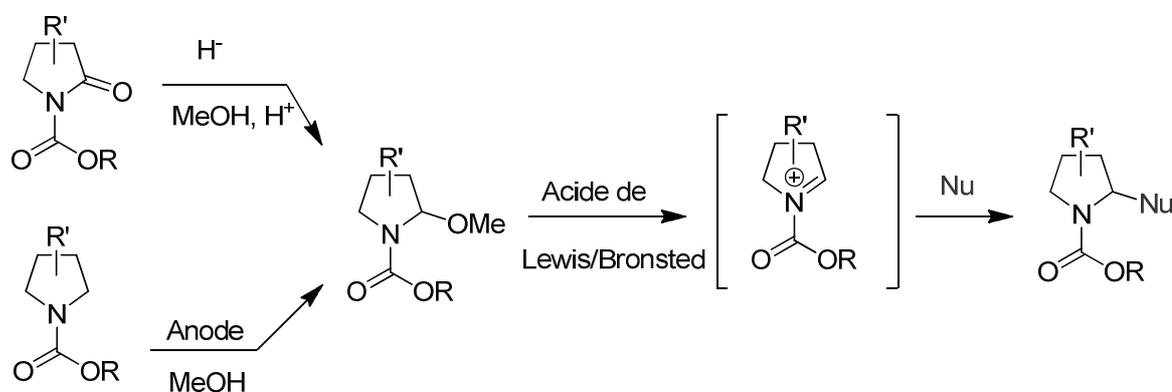
**Schéma II.3** : Génération et réactivités des ions *N*-acyliminiums

<sup>85</sup> Hubert, J. C. ; Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437.

<sup>86</sup> Quelques revues sur les ions *N*-acyliminiums: (a) Speckamp, W.N.; Moolenaar M. J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3817. (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turki, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431. (c) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 339.

Ces réactions qui permettent d'accéder à une large gamme des composés polycycliques naturels et/ou non naturels, incluant des analogues structuraux d'alcaloïdes, sont donc fondamentales en chimie organique de synthèse et continuent, de ce fait, à susciter l'intérêt de nombreux groupes de recherche.

La chimie des ions *N*-acyliminiums endocycliques ne se limite pas aux dérivés d'imides mais est également opérante avec les dérivés d'amines cycliques *N*-carbamates. Ces derniers sont accessibles par la voie chimique classique à partir des amides ou par méthylation anodique des amines *N*-carbamates (Schéma II.4).<sup>87</sup>



**Schéma II.4 :** Ions *N*-acyliminiums dérivés d'amines cycliques *N*-carbamates

Comme leurs homologues endocycliques, les ions *N*-acyliminiums acycliques sont largement répandus en synthèse organique.<sup>82,88</sup> Par contre, les exemples faisant état d'ions *N*-acyliminiums exocycliques sont beaucoup plus rares.<sup>89</sup>

<sup>87</sup> a) Shono, T.; Matsumara, Y.; Tsubata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172 .; (b) Shono, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811.

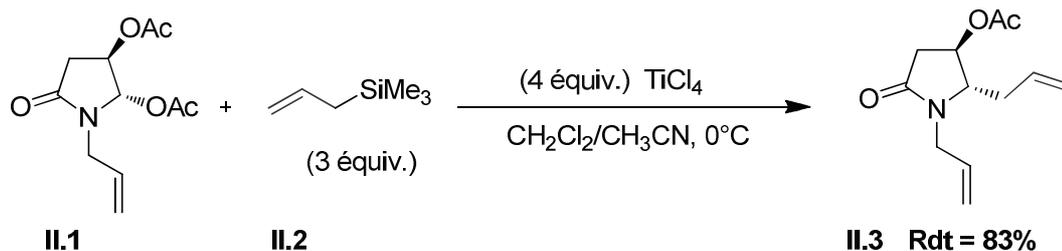
<sup>88</sup> Revue sur les réactions de cyclisations asymétriques d'ions iminiums : Royer, J.; Micouin, L.; Bonin, M. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 2311.

<sup>89</sup> Hucher, N .; Daïch, A.; Decroix, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4695.

## II.1.3. Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations

### II.1.3.1. Méthodes classiques

Comme nous l'avons énoncé précédemment, la génération usuelle de ces cations acyliminiums demeure très classique, et s'effectue essentiellement par voie chimique en mettant en jeu dans la plupart des cas des acides de Lewis conventionnels tels que  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{MgBr}_2$  etc...<sup>90</sup> Par ailleurs, le rapport molaire entre le précurseur de l'ion *N*-acyliminium et l'acide de Lewis varie généralement entre 1 et 4 et les nucléophiles, fréquemment des nucléophiles « silylés », sont également souvent utilisés en excès. A titre d'exemple, Pilli et ses collaborateurs<sup>91</sup> ont utilisé trois équivalents de nucléophile et quatre équivalents d'acide de Lewis usuels ( $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$  etc...) pour avoir une conversion totale au cours de la réaction d'allylation de ce diacétate dérivé d'acide malique (Schéma II.5).



**Schéma II.5 :** Réaction d'allylation en utilisant un excès d'acide de Lewis

En raison du potentiel que peut offrir la réaction de Mannich en synthèse organique et afin d'en améliorer le fonctionnement, plusieurs équipes de recherche se sont consacrées à l'amélioration de cette réaction en jouant sur la nature et la quantité d'acide de Lewis utilisé.

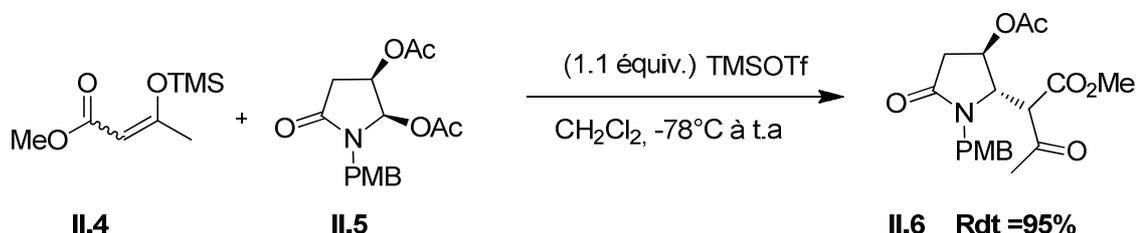
De nombreuses variantes de la réaction de Mannich ont été développées. Elles sont essentiellement fondées sur l'utilisation d'électrophiles (sels d'iminiums ou imines) ou de nucléophiles (énolates, éthers d'énols, énamines) plus réactifs, souvent préformés. Ces méthodes permettent, en principe, d'éviter tous les inconvénients de la réaction "one-pot" classique. Elles sont pour la plupart présentées dans une revue très complète publiée par Risch en 1998.<sup>92</sup>

<sup>90</sup> Chen, B.-F.; Tasi, M. R.; Yang, C.-Y.; Chang, J.-K.; Chang, N.-C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10223.

<sup>91</sup> Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.

<sup>92</sup> Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.

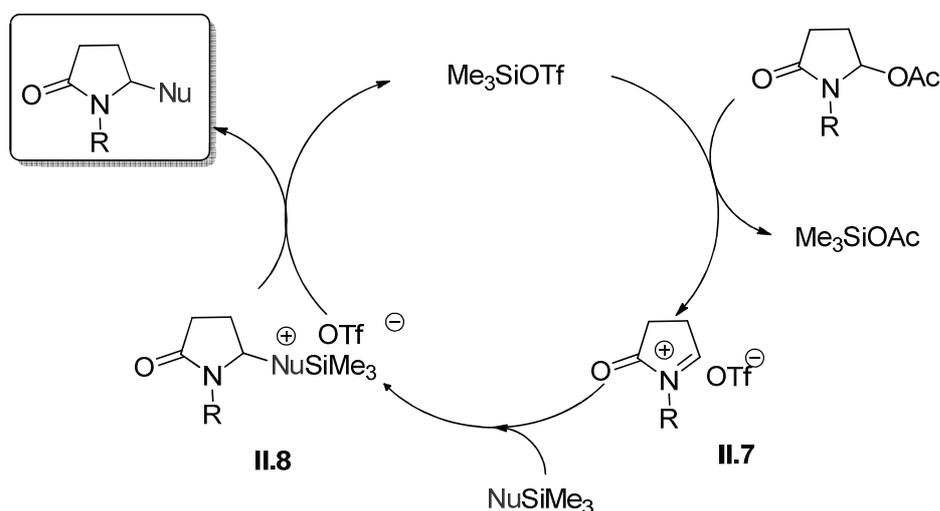
Une revue récente et exhaustive de la chimie des ions N-acyliminiums par Speckamp et Moolenaar stipule que le TMSOTf est l'acide de Lewis le plus adapté pour l'utilisation des nucléophiles « silylés », et en particulier des énoxysilanes (Schéma II.6).<sup>93</sup>



**Schéma II.6 :** Réaction de Mannich avec utilisation du TMSOTf comme acide de Lewis

Selon le mécanisme présumé de la réaction d'amidoalkylation du nucléophile « silylé », l'interaction entre l'oxylactame et le TMSOTf conduirait à une dissociation de ce dernier pour générer l'ion N-acyliminium **II.7**. L'addition du nucléophile silylé sur l'ion iminium conduirait à la formation d'un adduit cationique **II.8** porteur d'un motif silylé très appauvri en électron.

A ce stade, cette entité «  $\text{R}_3\text{Si}^+$  » s'associerait à l'ion triflate pour régénérer l'espèce active, ce qui implique que l'utilisation d'une quantité catalytique d'un réactif trialkylsilyl triflate pour promouvoir ces réactions est envisageable (Schéma II.7).

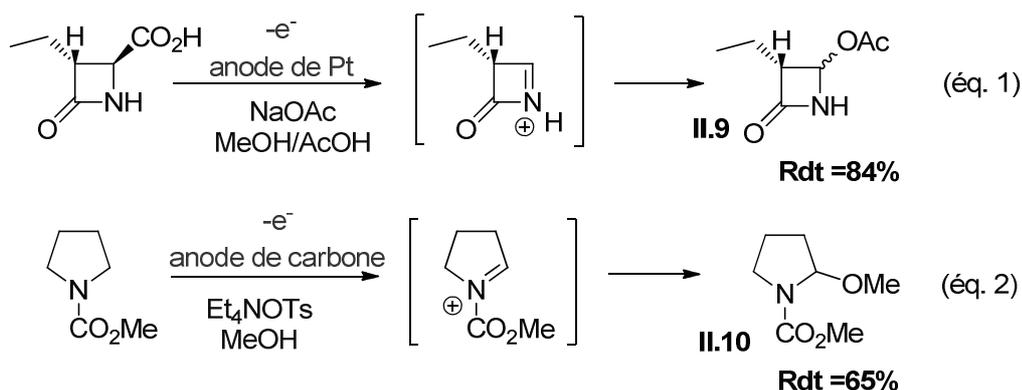


**Schéma II.7 :** Cycle catalytique mis en jeu lors de la réaction d'amidoalkylation de nucléophiles « silylés »

<sup>93</sup> Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2603.

La voie électrochimique propose une alternative intéressante avec des matières premières parfois plus facilement accessibles que celle utilisées pour la voie chimique classique et permet par ailleurs d'éviter l'étape potentiellement contraignante de la réduction d'imides.

Deux approches ont été utilisées par la communauté scientifique : l'électrolyse de Kolbe (Schéma II.8, éq.1)<sup>94</sup> qui consiste en la décarboxylation oxydante d' $\alpha$ -amino-acides et l'électro-oxydation d'amides et carbamates initiée dans les années 80 par Shono<sup>95</sup> (Schéma II.8, éq. 2).



**Schéma II.8 :** Génération des ions *N*-acyliminiums par voie électrochimique

Les ions *N*-acyliminiums préparés *via* ces deux méthodes sont généralement piégés au cours de leur formation par un acétate ou un alcool déjà présent dans le milieu.

Les substrats ainsi obtenus sont susceptibles de subir une hétérolyse ultérieure dans les conditions chimiques plus conventionnelles (acide de Brønsted ou de Lewis) précédemment discutées.

Une amélioration récente de ces méthodes permet de combiner la génération des ions *N*-acyliminiums par voie électrochimique avec leur piégeage direct par des nucléophiles carbonés selon la méthode dite du «pool cationique», ce qui constitue une avancée indéniable dans ce domaine.<sup>96</sup>

<sup>94</sup> (a) Mori, M.; Kagechika, K.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 531; (b) Punniyamurthy, T. Miyafuji, A.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8295.

<sup>95</sup> (a) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264; (b) Shono, T. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *148*, 131.

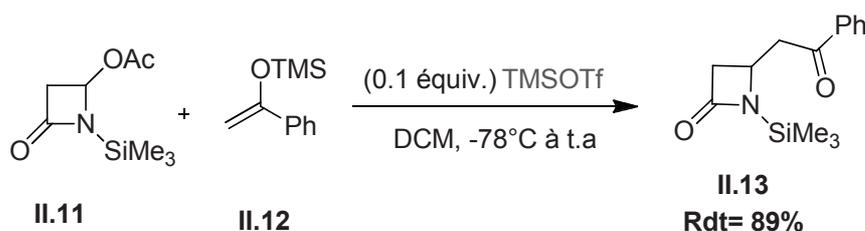
<sup>96</sup> (a) Yoshida, J. I.; Suga, S.; Suzuki, S.; Kinomura, N.; Yamamoto, A.; Fujiwara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9546. (b) Kim, S.; Hayashi, K.; Kitano, Y.; Tada, M.; Chiba, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3735.

### II.1.3.2 .Réactions catalytiques à partir de *N,O*-acétals

Dans ce chapitre, nous décrivons les exemples d'amidoalkylations catalytiques développées à partir de *N,O*-acétals comme précurseurs d'ions *N*-acyliminiums.

Bien que l'activation électrophile des énamides<sup>97</sup> et des ène-carbamates<sup>98</sup> cycliques aboutisse également à la formation transitoire d'ions *N*-acyliminium, nous ne détaillerons pas ces travaux puisqu'ils s'écartent légèrement de notre domaine d'intérêt. Nous ne développerons ici que les aspects de catalyse en version racémique sans discuter des approches énantiosélectives de réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation ou des applications des ions *N*-acyliminiums en catalyse asymétrique.

Depuis le premier exemple décrit par l'équipe de Barrett<sup>99</sup> en 1981 à l'aide du TMSOTf (Schéma II.9), les versions catalytiques des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation ont curieusement rarement été mises à profit.



**Schéma II.9 :** Premier exemple d'amidoalkylation décrite par Barrett et ses collaborateurs en utilisant une quantité catalytique de TMSOTf

Le principal frein à ces réactions est vraisemblablement la forte instabilité de TMSOTf, qui pourtant demeure le silyltriflate le plus répandu en synthèse organique.<sup>100</sup>

En dehors de quelques rares publications décrivant ce type de réactions catalytiques (quantité de TMSOTf  $\leq 10$  mol%),<sup>89,101</sup> seul Kobayashi et ses collaborateurs ont récemment cherché à

<sup>97</sup> (a) Kozak, J. A.; Patrick, B. O.; Dake, J. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8585; (b) Vicente-García, E.; Catti, F.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860.

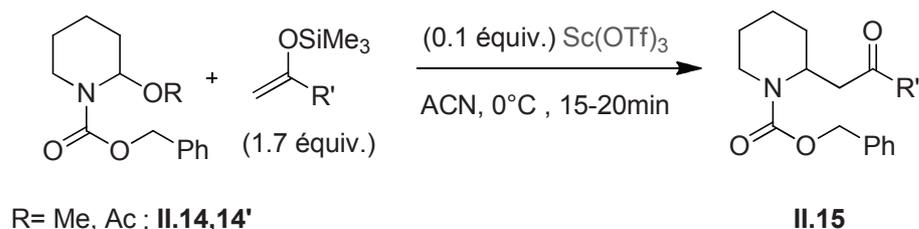
<sup>98</sup> (a) Harrison, T. J.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023; (b) Nilson, M. G.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3833; (c) Harrison, T. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367; (d) Kozak, J. A.; Dake, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4221; (e) Deng, H.; Yang, X.; Tong, Z.; Li, Z.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1791; (f) Kozak, J. A.; Dodd, J. M.; Harrison, T. J.; Jardine, K. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6929.

<sup>99</sup> Barrett, A. G. M.; Quayle, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1076.

<sup>100</sup> Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem.Rev.* **2003**, *103*, 733.

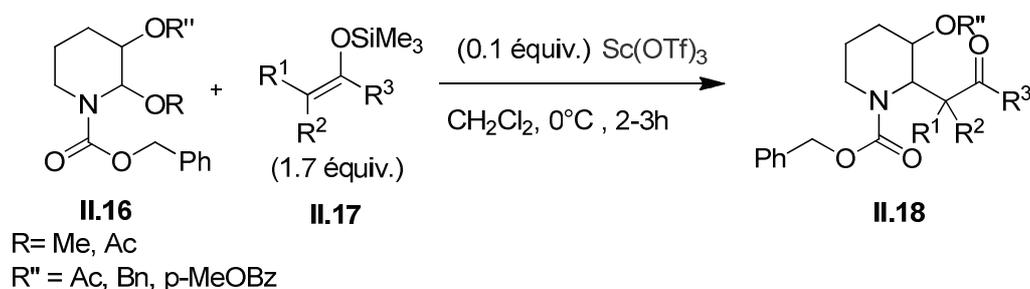
<sup>101</sup> (a) Bernardi, A.; Micheli, F.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4949. (b) Pilli, R. A.; Dias, L. C. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2213. (c) Ahman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9537. (d) Arndt, H. D.;

développer l'utilisation de nouveaux catalyseurs. Ces études ont permis de montrer que certains triflates métalliques  $M(OTf)_n$ , caractérisés par leur stabilité, en particulier les triflates de scandium  $Sc(OTf)_3$ , et d'étain  $Sn(OTf)_2$ , sont des agents efficaces pour catalyser des réactions d'alkylation entre nucléophiles « silylés » et divers 2-méthoxy- et 2-acétoxy- pipéridines N-alcoylocarbonylées.<sup>102</sup> En général, les réactions, catalysées par 10 mol% de  $Sc(OTf)_3$ , sont assez rapides (15-20 min) lorsque le cycle pipéridinique n'est pas substitué (Schéma II.10).



**Schéma II.10** : Réaction d'amidoalkylation activée par 10 mol % de  $Sc(OTf)_3$

En revanche, la présence d'un substituant acyloxy ou benzyloxy en position 3 ralentit considérablement la réaction qui nécessite cette fois des temps de réaction plus longs compris entre deux et trois heures. Cette diminution de la réactivité s'explique par l'influence de l'encombrement stérique (Schéma II.11).



**Schéma II.11** : Influence du degré de substitution du cycle pipéridinique sur la vitesse de réaction d'amidoalkylation

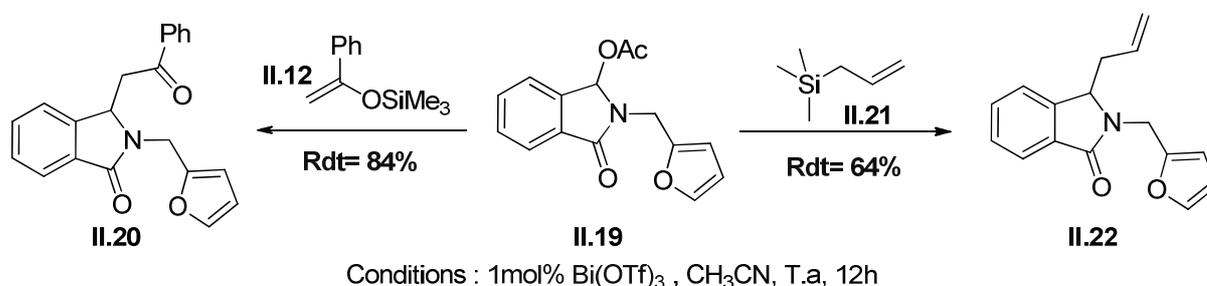
Polborn, K.; Koert, U. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3879. (e) D' Oca, M. G. H.; Pilli, R. A.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9709. (f) Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 477.

<sup>102</sup> (a) Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *Synlett* **2000**, 989. (b) Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809.

Compte tenu de l'importance de la chimie des ions *N*-acyliminiums en synthèse organique, le peu d'efforts consentis par la communauté scientifique pour développer de nouvelles conditions catalytiques performantes est surprenant, surtout dans le contexte international actuel très porté sur la chimie verte.

Afin d'améliorer l'applicabilité de ces réactions d'amidoalkylation, et notamment de favoriser leurs applications industrielles, la mise au point de nouveaux catalyseurs performants et facile d'emploi subsiste.

Dans le but de réaliser des réactions de cycloaddition, Daïch et ses collaborateurs ont développé des réactions d'amidoalkylation catalytiques en utilisant 1 mol % de triflate de bismuth comme catalyseur (Schéma II.12).<sup>103</sup>



**Schéma II.12** : Réaction d'amidoalkylation catalysée par Bi(OTf)<sub>3</sub>

### II.1.3.3. Contributions de notre groupe de recherche

Des travaux récents effectués à l'URCOM (Université du Havre)<sup>104,105</sup> se sont intéressés à l'utilisation d'acides de Lewis pouvant rivaliser avec TMSOTf et Sc(OTf)<sub>3</sub> en terme d'applicabilité, évidemment plus stables que TMSOTf [TMSOTf est particulièrement puissant pour catalyser des réactions d'amidoalkylation mais difficile cependant à manipuler et peu stable (très sensible à l'hydrolyse au contact de l'air d'où les limites de conservation et nécessité de distillation juste avant utilisation)], et ayant des vitesses de réaction supérieures à celle de Sc(OTf)<sub>3</sub>. Le choix s'est porté sur l'utilisation du TIPSOTf<sup>103</sup> et de TMSNTf<sub>2</sub>.<sup>95,96</sup>

<sup>103</sup> Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalin, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181.

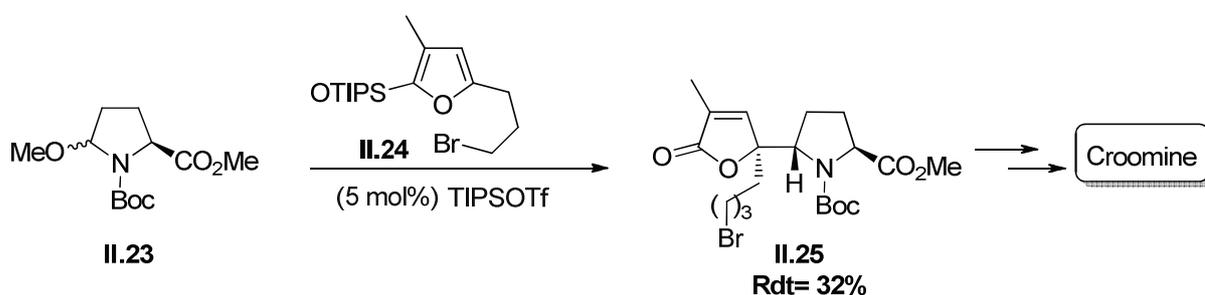
<sup>104</sup> Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Fousse, A.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825.

<sup>105</sup> (a) Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5335. (b) Tranchant, M. J.; Moine, C.; Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4477.

- Réactions d'amidoalkylation catalysés par le TIPSOTf

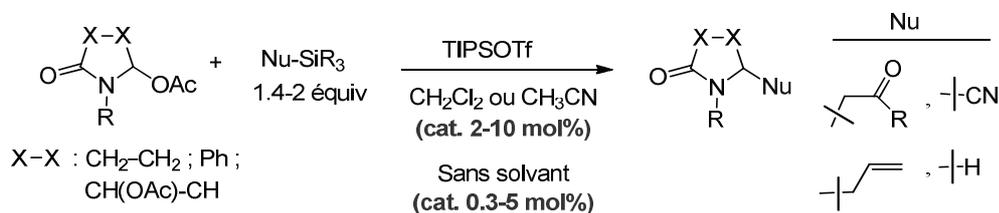
Un seul exemple d'utilisation du TIPSOTf pour ce type de catalyse (5 mol %) a été décrit précédemment pour promouvoir une réaction de Mannich vinyloguée entre un dérivé 2-OTIPS d'un furane stériquement encombré et l'ester méthylique de la 2-méthoxy *N*-tert-butoxycarbonyl proline (Schéma II.13).<sup>106</sup>

Dans la réaction étudiée, le rendement obtenu est relativement faible, néanmoins l'utilisation de TIPSOTf comme catalyseur est intéressante dans la mesure où ce réactif est beaucoup plus robuste que le TMSOTf.



**Schéma II.13 :** Réaction d'amidoalkylation catalysée par le TIPSOTf

Il a été dans un premier temps montré que le TIPSOTf, considéré ici comme un substitut beaucoup plus stable et donc plus pratique d'emploi que TMSOTf, était à même de catalyser une large gamme des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations (Schéma II.14).<sup>101,102b</sup> Grâce à sa stabilité, le TIPSOTf peut être utilisé avec la même efficacité sans aucune dépréciation des résultats sur une période de temps étendue à plusieurs mois, ce que ne permet pas le TMSOTf.

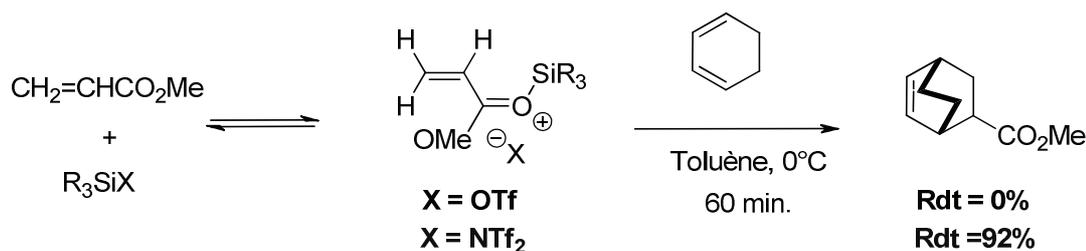


**Schéma II.14 :** Réactions d'amidoalkylations catalysées par TIPSOTf

<sup>106</sup>(a) Martin, S. K.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299. (b) Martin, S. K.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990.

- **Réactions d'amidoalkylation catalysées par l'acide triflimidique HNTf<sub>2</sub>**

En 1997, Mikami et Ghosez ont indépendamment introduit TMSNTf<sub>2</sub> et leurs analogues trialkylsilyles R<sub>3</sub>SiNTf<sub>2</sub> en synthèse organique pour la catalyse de réactions de type Friedel-Crafts d'une part,<sup>107</sup> et de cycloadditions [4+2] entre des azabutadiènes et des esters α, β-insaturés d'autre part.<sup>108</sup> Les travaux pionniers de ces auteurs ont permis de démontrer que les propriétés acides de Lewis du silicium de ces triflimides sont nettement supérieures à celles des triflates correspondants. En particulier, dans le contexte de leurs études dédiées aux cycloadditions [4+2], Ghosez et ses collaborateurs ont montré que TMSNTf<sub>2</sub> est plus acide de Lewis que TMSOTf vis à vis des énoates. Cette supériorité de TMSNTf<sub>2</sub> en tant qu'acide de Lewis oxophile est illustrée par l'exemple suivant dans lequel la réaction a eu lieu en présence de 10 mol % de TMSNTf<sub>2</sub>, alors qu'aucun effet d'accélération n'a été observé en présence de TMSOTf (Schéma II.15).<sup>95</sup>



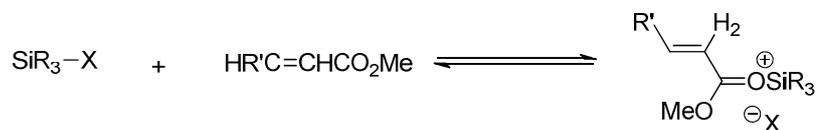
**Schéma II.15** : Utilisation de TMSNTf<sub>2</sub> dans des réactions de cycloaddition

Cette différence de réactivité a été rationalisée par des expériences RMN <sup>1</sup>H en termes de déplacements chimiques induits. En effet, le mélange de quantités équimolaires de crotonate de méthyle et de TMSNTf<sub>2</sub> dans du chloroforme deutérié induit un important déplacement chimique vers les champs faibles du proton en position β (ΔδH<sub>3</sub> = 0.89 ppm, Schéma II.16).<sup>96</sup> Cet écart important de déplacement chimique est le reflet d'une forte coordination entre le silicium électrophile du triflimide et l'oxygène du carbonyle de l'ester. Au contraire, lorsque le crotonate de

<sup>107</sup> (a) Ishii, A.; Kotera, O.; Saeki, T.; Mikami, K. *Synlett* **1997**, 1145.

<sup>108</sup> (a) Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5497. (b) Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8219. (c) Mathieu, B.; de Fays, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9561.

méthyle est mis en présence du TMSOTf, aucun déplacement chimique induit du proton H<sub>3</sub> n'est observé, ce qui démontre l'absence d'interaction entre ces deux composés.



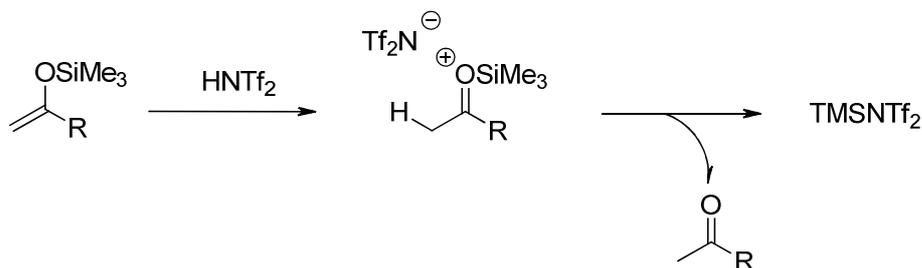
X=NTf<sub>2</sub>; R'= Me: Δδ H<sub>3</sub> (R = Me): 0.89 ppm

X=OTf; R'= Me: Δδ H<sub>3</sub> (R = Me): 0 ppm

**Schéma II.16** : Caractérisation par RMN <sup>1</sup>H du produit de la réaction entre le crotonate de méthyle et le TMSNTf<sub>2</sub>

Depuis, l'utilisation de cette classe extrêmement prometteuse de nouveaux catalyseurs a pu être étendue à la catalyse de diverses réactions de formation de liaisons carbone-carbone, telles que des réactions d'aldolisation de type Mukaiyama,<sup>96,109,110</sup> des réactions de type Mukaiyama Michael,<sup>98</sup> des additions 1,2 d'allylsilanes et d'alcynylsilanes,<sup>96</sup> des additions 1,4 d'allylsilanes,<sup>98,111</sup> des réactions de C-glycosidation,<sup>98</sup> et enfin des cycloadditions [2+2] entre des éthers d'énol tert-butyltriméthylsilylés et l'acrylate de méthyle.<sup>112</sup>

Outre son excellente oxophilie, TMSNTf<sub>2</sub>, tout aussi instable que TMSOTf, présente également l'avantage de pouvoir être généré *in situ* par protodésilylation d'un nucléophile « silylé » (allyltriméthylsilane, triméthylsilyl benzène, éther d'énol triméthylsilylé etc...) à partir de HNTf<sub>2</sub>, composé commercial, cristallin et beaucoup plus facile à manipuler que son homologue l'acide triflique TfOH (Schéma II.17).<sup>96, 89-91</sup>



**Schéma II.17** : TMSNTf<sub>2</sub> généré *in situ*

<sup>109</sup> (a) Kotera, O.; Motoyama, Y.; Tanaka, Y.; Mikami, K. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 10. (b) Ishihara, K.; Hiraiwa, Y.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1851.

<sup>110</sup> Cossy, J.; Lutz, F.; Alauze, V.; Meyer, C. *Synlett* **2002**, 45.

<sup>111</sup> Kuhnert, N.; Peverley, J.; Robertson, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3215.

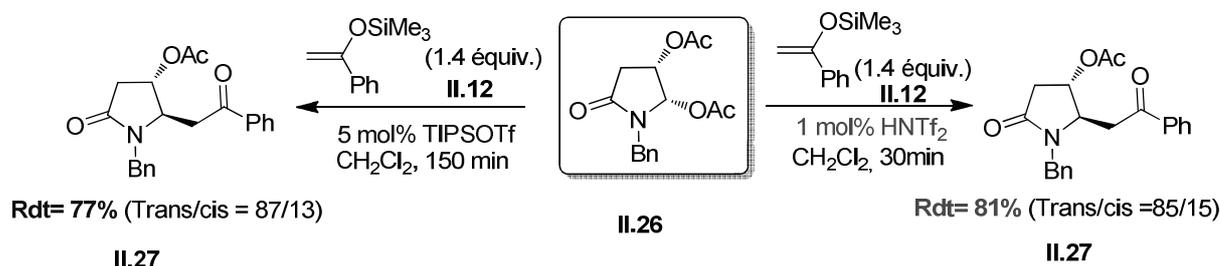
<sup>112</sup> Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668.

Sur la base des précédents bibliographiques associés à la réactivité unique de l'acide triflimidique HNTf<sub>2</sub> et de ses dérivés silylés R<sub>3</sub>SiNTf<sub>2</sub> précédemment mentionnés, notre groupe de recherche a pu démontrer que HNTf<sub>2</sub> était un pré-catalyseur encore plus efficace et général pour le même type de réactions.

En effet, ces travaux ont mis en évidence la capacité de l'acide triflimidique HNTf<sub>2</sub> à catalyser les réactions d'amidoalkylation entre des nucléophiles silylés et des N,O-acétals cycliques.<sup>105</sup>

Entre autres avantages de cette nouvelle méthode catalytique en chimie des ions N-acyliminiums, la forte activité catalytique de HNTf<sub>2</sub> d'une part, la nette accélération des vitesses de réaction des éthers d'énol silylés par rapport aux réactions semblables catalysées par les agents trialkylsilyl triflates usuels d'autre part,<sup>105a</sup> ainsi que la possibilité d'effectuer ces réactions sans solvant<sup>105b</sup> doivent être soulignées (Schéma II.18).

La réactivité unique du système HNTf<sub>2</sub>/R<sub>3</sub>SiNTf<sub>2</sub> nous a même permis de catalyser efficacement certaines des réactions étudiées en utilisant uniquement 0.3 mol % de HNTf<sub>2</sub>.<sup>105b</sup> Ces réactions constituent les exemples les plus performants jamais décrits dans la littérature pour ce type de transformations.



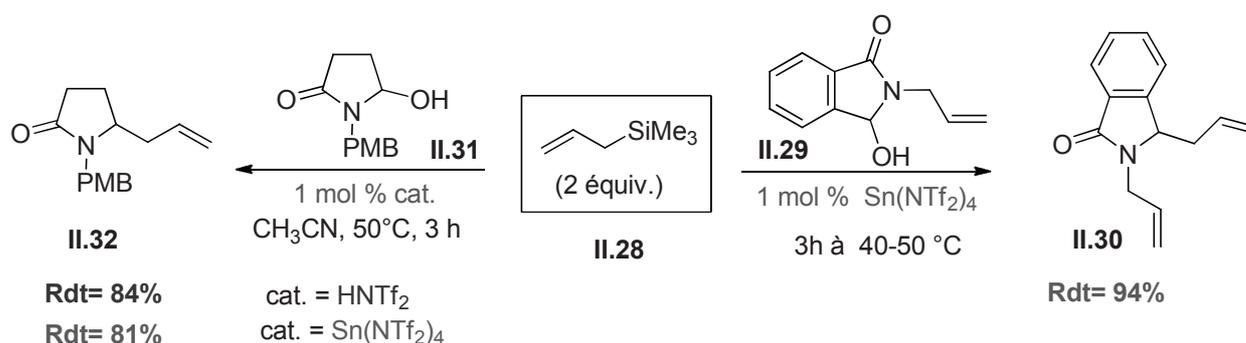
**Schéma II.18** : Supériorité de l'activité catalytique de HNTf<sub>2</sub> par rapport à TIPSOTf

Il est accepté que seuls les aminaux cycliques les plus réactifs (méthoxy versus hydroxy *N*-carbamates et acétoxy- versus méthoxy- et hydroxy lactames) sont des partenaires électrophiles efficaces dans les processus catalytiques d' $\alpha$ -amidoalkylation.

Compte tenu de la collection d'excellents résultats obtenus jusqu'alors avec l'acide triflimidique, nous avons imaginé que HNTf<sub>2</sub> et les sels métalliques apparentés [M(NTf<sub>2</sub>)<sub>n</sub>] pourraient permettre de repousser ces limites actuelles,<sup>113</sup> et en particulier de relever le défi de l'alkylation catalytique d'aminaux non modifiés (N,OH).

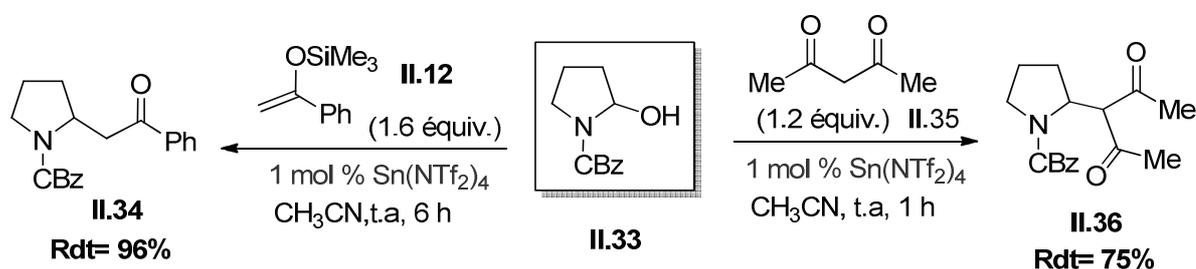
<sup>113</sup> Revue sur l'utilisation des triflimidates métallique en catalyse électrophile : Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860-7888.

En effet, nous avons pensé que la « super » acidité de Brønsted et de Lewis de ces réactifs triflimidiques devrait permettre de compenser la mauvaise aptitude nucléofuge du groupement OH et donc de catalyser le départ de ce groupe. Les résultats préliminaires de cette étude, qui fait l'objet d'une collaboration avec le groupe d'Elisabet Duñach et Sylvain Antoniotti (Université de Nice), sont extrêmement prometteurs. Dans une première partie, nous avons optimisé l'allylation catalytique intrinsèquement difficile des deux hydroxy lactames suivants à l'aide de HNTf<sub>2</sub> (1 mol %) (Schéma II.19). Parmi plusieurs sels métalliques de triflimide testés pour ces réactions, Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub><sup>114</sup> a montré une activité catalytique semblable à celle de HNTf<sub>2</sub>, alors que les sels de Bi(III), In(III), Cu(II) and Mg(II) ont donné des résultats moins bons.



**Schéma II.19 :** Premiers exemples d'amidoalkylation catalytique d'hydroxylactames

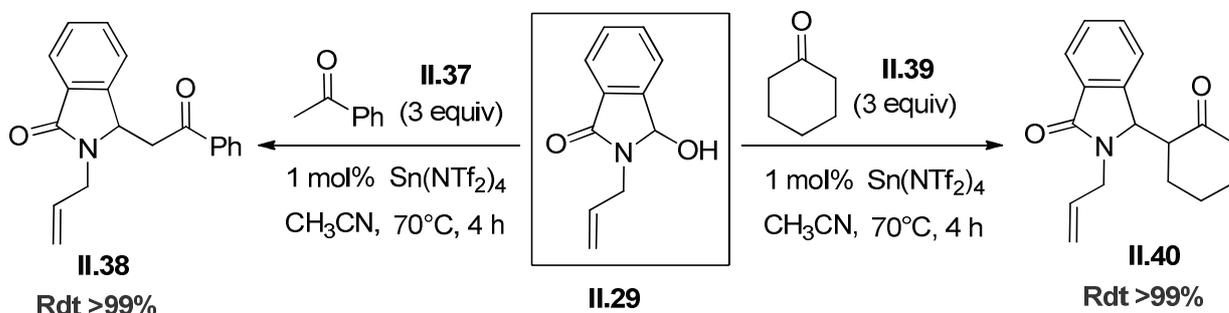
Ces deux meilleurs catalyseurs ont par la suite montré une large applicabilité pour l'amidoalkylation catalytique de plusieurs hémiaminaux non seulement avec des nucléophiles silylés, mais également avec des dérivés  $\alpha,\beta$ -dicarbonylés (méthylènes actifs, schéma II.20) et des arènes électro-enrichis (en mode intramolécule).



**Schéma II.20:** Amidoalkylation catalytique des dérivés  $\beta$ -dicarbonylés

<sup>114</sup> Pour la synthèse de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (a, b) et d'autres transformations catalysées par ce super acide de Lewis (c, d, e), voir : (a) Favier, I. ; Duñach, E. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 44, 2031. (b) Antoniotti, S.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2008**, 993. (c) Grau, F.; Heumann, A. Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7285.; (d) Lemechko, P.; Grau, F.; Antoniotti, S.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5731.; (e) Antoniotti, S.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2536.

L'exceptionnelle capacité activante de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  en chimie des ions N-acyliminiums a été mise en évidence par le développement des premières réactions d'alkylation directe de cétones à la remarquable charge de 1 mol %, à 70 °C dans l'acétonitrile (Schéma II.21).



**Schéma II.21:** Premiers exemples d'amidoalkylations directes de cétones à l'aide du super acide de Lewis  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$

Ces premiers résultats, extrêmement prometteurs, constitueront la base des travaux de recherche réalisés au cours de cette thèse.

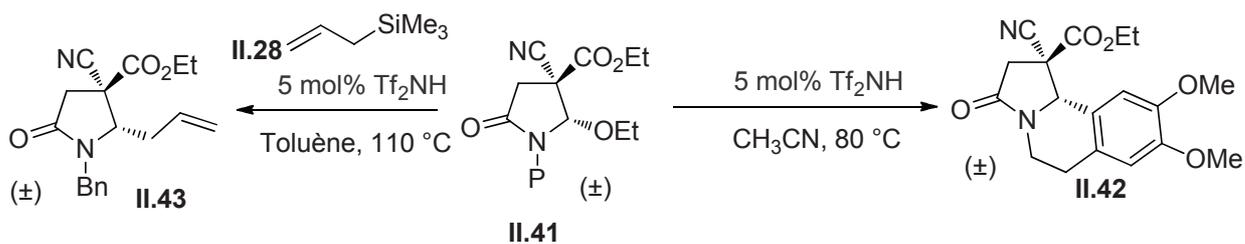
En particulier, l'évaluation du potentiel du  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  à promouvoir efficacement l' $\alpha$ -amidoalkylation d'une gamme la plus variée possible de cétones sera au centre de notre étude.

- **Autres développements récents de notre groupe**

L'efficacité catalytique du système  $\text{Tf}_2\text{NH}$ /nucléophiles silylés (et aussi  $\text{Tf}_2\text{NH}/\text{NuH}$ ) est telle qu'elle a aussi permis des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation de substrats *N,O*-acétaliques pourtant *a priori* désactivés stériquement et électroniquement par la présence de deux groupements électroattracteurs (*gem* diesters, *gem* ester/nitrile ou *gem* ester/cétone) adjacents au centre réactionnel (Schéma II.22).<sup>115</sup>

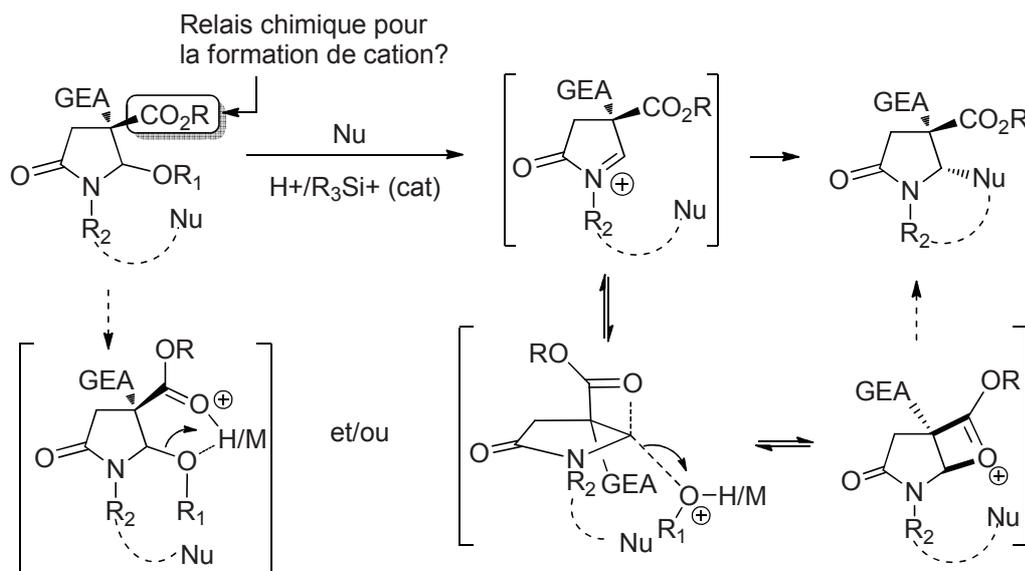
Le succès de ces réactions serait en partie dû à la capacité du bras ester à venir délivrer de façon pseudo-intramoléculaire le catalyseur sur le motif *N,O*-acétalique et/ou à la propension de l'ester à venir stabiliser l'ion *N*-acyliminium en formation par participation anchimérique. Ce postulat est appuyé par l'excellent diastéréocontrôle obtenu à partir des substrats cyano-esters, notamment dans les réactions intermoléculaires.

<sup>115</sup> Saber, M.; Comesse, S.; Daïch, A.; Dalla, V.; Netchitaïlo, P. *Synlett* **2011**, 2425.



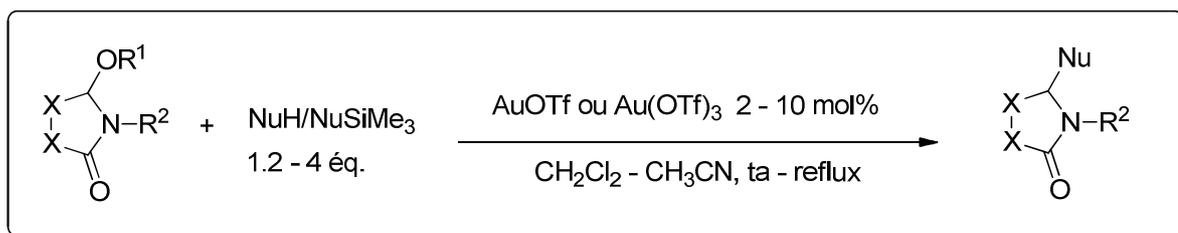
Rdt= 89%, trans/cis > 99:1

Rdt= 99%, trans/cis = 95:5

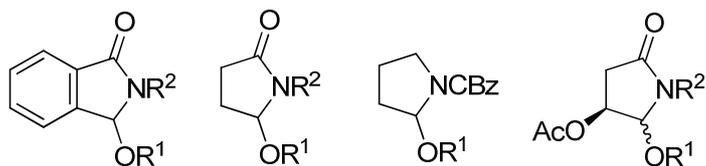


**Schéma II.22:** Réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation mettant en jeu des *N,O*-acétals désactivés catalysée par HNTf<sub>2</sub>

Il a par ailleurs été montré que l'acidité de type  $\sigma$ -Lewis de sels cationiques d'or (I) et (III) pouvait également être exploitée et permettre la génération d'ions *N*-acyliminiums en régime catalytique. Une méthode catalytique, générale et performante a été développée au cours de la thèse du docteur Liliana Boiaryna permettant de réaliser efficacement la substitution nucléophile de divers alcoxy-et acétoylactames, précurseurs d'ions *N*-acyliminiums. La réaction s'est avérée compatible avec une large gamme de nucléophiles, incluant notamment l'allyltriméthylsilane, les éthers d'énols silylés, les arènes et les dérivés de méthylènes actifs. Celle-ci repose sur l'utilisation des triflates de l'or (I) et (III), formés *in situ* mais il a été montré que, dans certains cas, l'activation du sel d'or AuCl<sub>3</sub> par un groupement triflate n'est pas nécessaire pour générer les ions *N*-acyliminiums intermédiaires (Schéma II.23).



**Précurseurs des ions N-acyliminiums**



R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Ac

R<sup>2</sup> = Benzyle, Allyle, Propargyle, Bn, PMB

**Nucléophiles**

aromatiques,  
silyles,  
méthylènes actifs

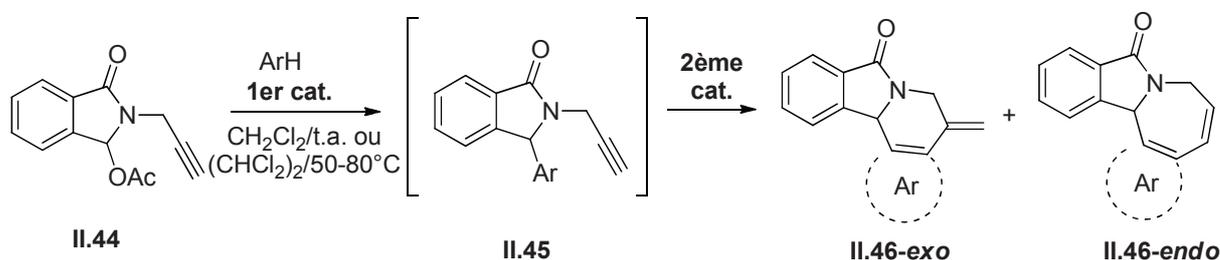
**31 exemples, 38-99%**

**Schéma II.23** : Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations catalysées par des sels d'or(I) et (III)

La possibilité d'effectuer une hydroarylation des substrats lactamiques équipé d'un bras propargyle sur l'azote par un nucléophile interne a également été étudiée. Les deux caractères carbophile et oxophile des catalyseurs à l'or ont été combinés dans un processus cascade  $\alpha$ -amidoalkylation/hydroarylation intramoléculaires.

Une seconde approche multicatalytique (acide de Brønsted – acide de Lewis) a ensuite été développée comme alternative pour pallier à certaines limites du système « tout or ».

Ces séquences réactionnelles one-pot ont permis d'accéder de façon rapide et efficace à un large panel de composés polycycliques fusionnés à partir de substrats triviaux (Schéma II.24).

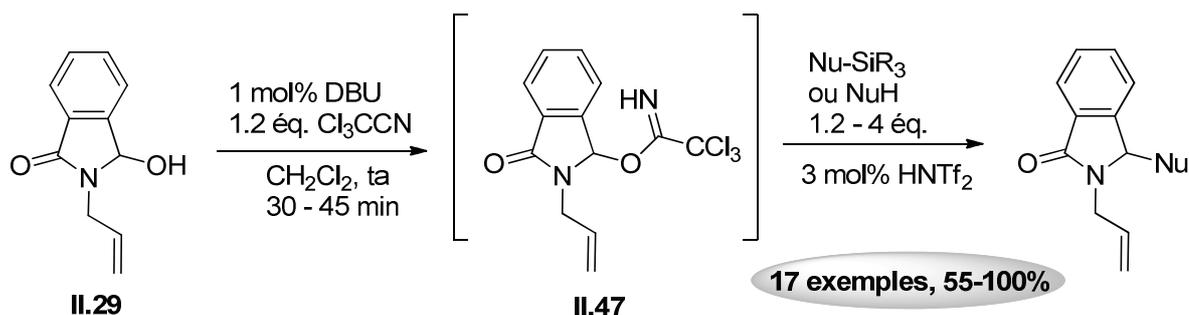


**Schéma II.24** : Processus cascade  $\alpha$ -amidoalkylation/hydroarylation

Enfin, il est à noter que notre équipe a développé une réaction d'amidoalkylation séquencée bicatalysée BB/AB (base de Brønsted/acide de Brønsted) inédite, au cours de laquelle l'activation de

l'hydroxy lactame, sous forme d'un groupement trichloroacétimide intermédiaire a été réalisée dans le même pot que l'étape d'alkylation acido-catalysée subséquente (Schéma II.25).

Le docteur Alice Devineau<sup>116</sup> a montré que la quantité optimale de 1 mol% de DBU (base de Brønsted BB), nécessaire à l'étape de trichloroacétimidation, était compatible avec les 3 mol% d'acide de Brønsted (HA) requis pour l'étape suivante d'alkylation.



**Schéma II.25 :** Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations séquencée bicatalysée BB/AB

L'originalité de ce processus bicatalytique repose essentiellement sur la particularité du groupement trichloroacétimide, qui possède une basicité intrinsèque lui permettant d'être activé en présence de catalyseurs doux tels que les acides phosphoriques **(RO)<sub>2</sub>POOH** et dithiophosphoriques **(RO)<sub>2</sub>PSSH**, ce qui pourrait être particulièrement déterminant en vue du développement d'une version énantiosélective de ces réactions à l'aide de ces acides chiraux.

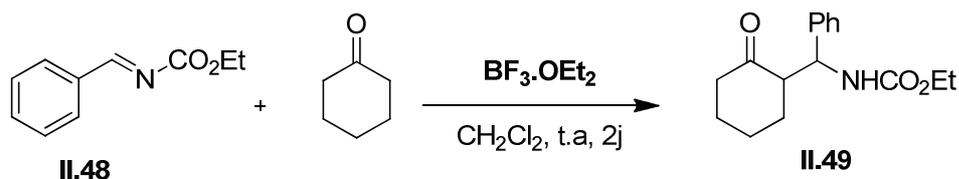
<sup>116</sup> Devineau, A.; Pousse, G.; Taillier, C.; Blanchet, J.; Rouden, J.; Dalla, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2881.

## II.2. Réactions d' $\alpha$ -amidoalkylations catalytiques directes de cétones

### II.2.1. Etude bibliographique

L'amidoalkylation de composés insaturés est une transformation polyvalente, permettant très souvent de construire des structures inaccessibles autrement. En règle générale, ces réactions mettent en jeu des sels d'iminiums préformés et des nucléophiles carbonés (aryles, oléfines, éthers d'énols silylés, ...) comme partenaires réactionnels.

Dans ce contexte, seuls quelques cas très spécifiques se rapportent à des réactions d'amidoalkylations de cétones. Les tous premiers exemples ont été décrits séparément, dans les années 80, par les groupes de Shavel et Mochalin.<sup>117,118</sup> Dans le premier cas, il s'agit d'une réaction acido-catalysée entre des cétones et un  $\alpha$ -hydroxy carbamate, alors que la deuxième réaction décrit l'addition de la cyclohexanone sur une imine en présence de trifluorure de bore étherate (schéma II.26).



**Schéma II.26 :** Premier exemple d'amidoalkylation de cétone en catalyse acide de Lewis

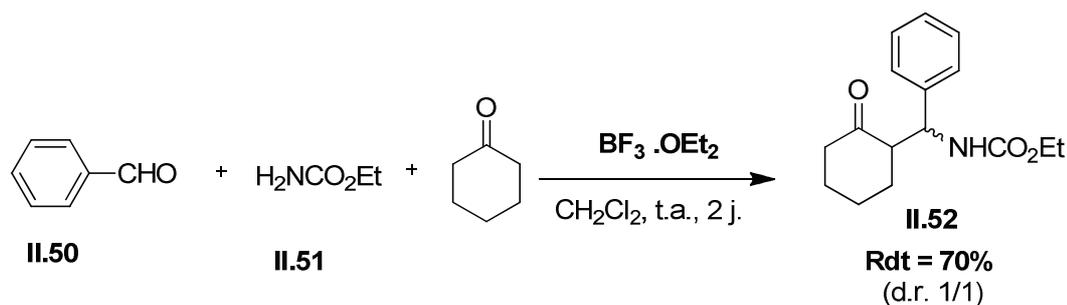
Sur la base de ces résultats, Wynberg et coll. ont développé une réaction, en un seul pot, catalytique à trois composants entre un aldéhyde aromatique, l'uréthane ou l'acétamide et une gamme relativement variée de cétones (schéma II.27)<sup>119</sup>.

Les auteurs ont montré que la transformation pouvait être catalysée, avec une efficacité comparable, aussi bien avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  qu'avec une quantité catalytique de  $p$ -TsOH, nécessitant cependant des températures plus élevées.

<sup>117</sup> Bobovski, G. ; Shavel, J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 953. Bobovski, G.; Shavel, J. *J. Het. Chem.* **1980**, 17, 277.

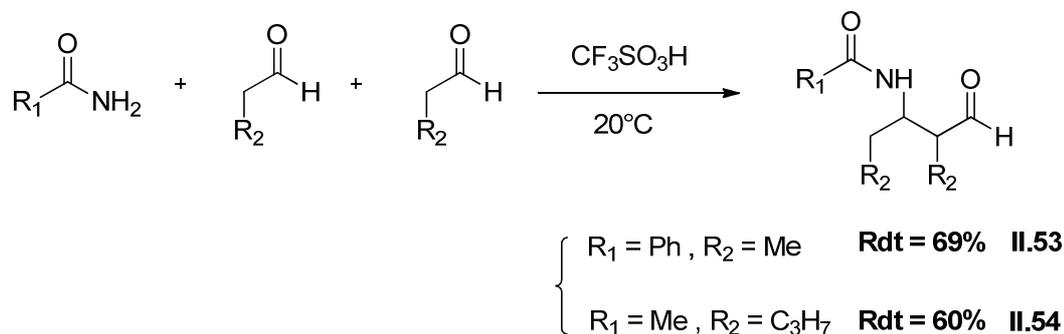
<sup>118</sup> Khenkina, T. V.; Mochalin, V.B. *Zh. Org. Khim.* **1983**, 19, 1242.

<sup>119</sup> Hoeve, W. T., Wynberg, H. *Synth. commun.* **1994**, 24, 899.



**Schéma II.27** : Réaction d'amidoalkylation de cyclohexanone en mode 'one pot'

En 1998, une variante de cette réaction multi-composant, impliquant la condensation d'amines primaires avec des aldéhydes aliphatiques (2 équivalents), catalysée par une solution diluée d'acide triflique<sup>120</sup>. Il est vraisemblable de penser qu'ici, la condensation initiale de l'amide avec le premier équivalent d'aldéhyde conduirait à la formation d'un intermédiaire acyle imine ou N-acyliminium qui subirait ensuite une attaque du second équivalent d'aldéhyde, sous sa forme énol. Cette méthodologie a permis de préparer très rapidement des β-amino-aldéhydes, généralement difficiles d'accès (schéma II.28).



**Schéma II.28** : Accès aux composés β-amino-aldéhydes par condensation d'un amide et d'un aldéhyde

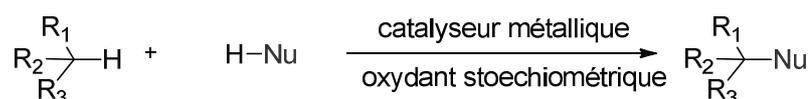
En marge de ces exemples de réactions multi-composants, très limitées en termes de partenaires réactionnels, une approche très différente basée sur le concept de couplage oxydant a été récemment décrite par les groupes de Klussmann et Lou.<sup>121,122</sup> Alors que les processus de couplage classiques

<sup>120</sup> Marson, M.-C.; Fallah, A, *Chem. Commun.*, **1998**, 83.

<sup>121</sup> Schweitzer-Chaput, B.; Klussman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 666.

procèdent généralement par la substitution de groupes fonctionnels réactifs, les couplages directs oxydants permettent de créer une liaison C-C à partir de deux liaisons C-H, en présence d'un oxydant. La majorité des réactions CDC (Cross dehydrogenative coupling) implique l'alkylation oxydante de liaisons C-H benzyliques adjacentes à un groupe aryl,<sup>123</sup> (schéma II.29).

En comparaison, les oxydations de liaisons C-H benzyliques voisines d'un atome d'oxygène ou d'azote, dans lesquelles s'inscrivent les réactions d'amidoalkylations qui nous intéressent, ont été relativement moins décrites.



**Schéma II.29** : Réaction de CDC (Cross Dehydrogenative Coupling) oxydante

La fonctionnalisation C-H d'amines et de tétrahydroisoquinoléines (THIQ), en particulier, a néanmoins été au centre de plusieurs études. Suite aux travaux pionniers de Murahashi et Li,<sup>124</sup> de grandes avancées ont été réalisées (en terme de champ d'application notamment) et diverses méthodes ont été développées, rendant ce type de transformation facilement réalisable.

Le mécanisme généralement accepté implique d'abord l'oxydation de l'amine de départ en iminium correspondant, qui réagit ensuite avec un nucléophile neutre pour conduire au produit de couplage final.

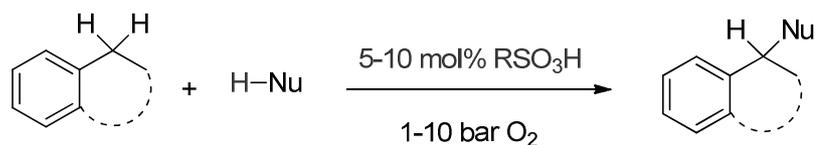
Dans ce contexte, le groupe de Klussmann a décrit une méthode de synthèse organocatalytique oxydante de THIQ *N*-protégées par C-H fonctionnalisation de peroxydes intermédiaires.<sup>118</sup> Les auteurs ont d'abord mis au point des conditions aérobies de couplage croisé, requérant uniquement un acide sulfonique et de l'oxygène pour la fonctionnalisation de liaisons C-H benzyliques de dérivés du xanthène, de l'acridane et de l'isochromane, par divers nucléophiles.

La réaction est supposée procéder via la formation de peroxydes intermédiaires générés in situ et est donc dépendante de la sensibilité intrinsèque des substrats pro-électrophiles utilisés à l'égard de l'auto-oxydation, (schéma II.30).

<sup>122</sup> Lou, H.; Liu, L.; Qin, X.; Xie, Z.; Sun, B.; Liu, X. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3104.

<sup>123</sup> Klussmann, M.; Pintér, Á. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 701.

<sup>124</sup> Yoo, W.-J.; Correia, C.A.; Zhang, Y.; J.-C. *Synlett* **2009**, 1, 138.



**Schéma II.30** : Réaction de couplage (CDC) auto-oxydative

Dans le cas des THIQs, les peroxydes ont été synthétisés dans une première étape par condensation thermique du *tert*-butyl hydroperoxyde sur les THIQs en conditions thermiques et ont été isolés avant d'être engagés dans une réaction de substitution acido-catalysée.

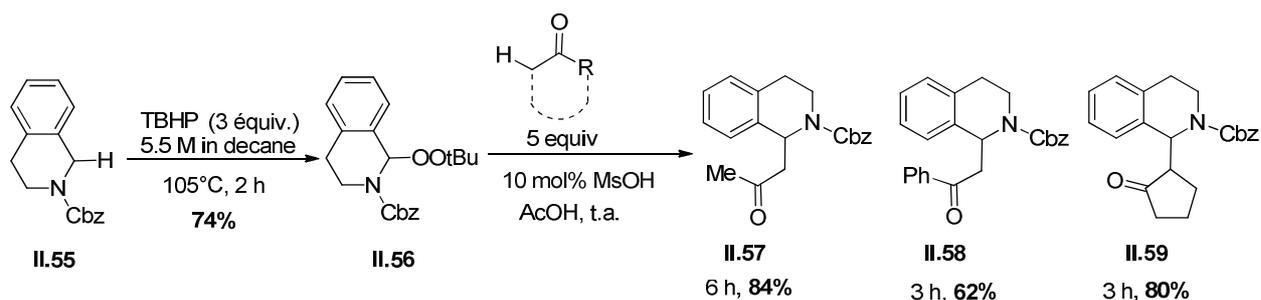
L'éventail des nucléophiles utilisables a été étudié en détails, démontrant une bonne réactivité avec des nucléophiles carbonés variés tels que des arènes ou hétéroarènes électroenrichis, des composés carbonylés, des isonitriles,... Il a en particulier été montré que la réaction pouvait être applicable à l' $\alpha$ -fonctionnalisation de cétones.

Lorsque le groupe protecteur porté par l'azote de la THIQ est un groupe électroattracteur (Cbz par exemple), le bilan de la transformation correspond donc à une réaction d'amidoalkylation directe de cétones où les substrats sont des peroxydes *N,O*-acétaliques de type **II.56**.

En général, 5 équivalents de nucléophiles carbonylés ont dû être utilisés pour prévenir un risque de substitution multiple.

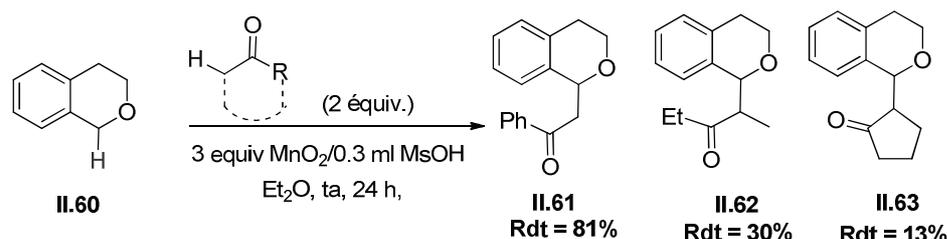
Dans les conditions mises au point (10 mol% MsOH, AcOH, t.a.), l' $\alpha$ -fonctionnalisation d'une gamme limitée de cétones (acétone, acétophénone et cyclopentanone) a pu être réalisée avec des temps de réactions relativement courts (3-6 h) et des rendements compris entre 62% et 84%.

Les résultats obtenus et les conditions douces utilisées (t.a., acide faible) renseignent sur la forte réactivité des substrats *N,O*-acétaliques **II.56** dérivés de la THIQ développés par Klussmann (schéma II.31).<sup>120</sup>



**Schéma II.31** :  $\alpha$ -Amidoalkylation catalytique directe de cétones utilisant des N,O-acétals dérivés de THIQ développée par Klussmann et coll.

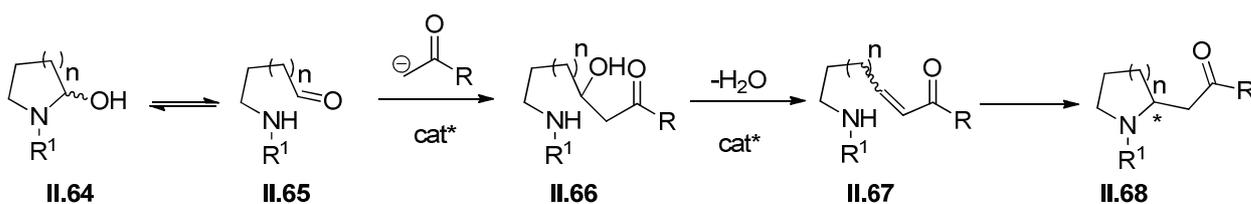
En parallèle, Lou et coll. ont développé une procédure efficace de couplage croisé oxydant basée sur l'utilisation de réactifs simples et peu onéreux, l'oxyde de manganèse  $MnO_2$  et l'acide méthane sulfonique  $MsOH$ .<sup>119</sup> Ce système de réactifs a ainsi permis de promouvoir l'alkylation d'une gamme variée de partenaires réactionnels, avec quelques exemples seulement d'addition de THIQ sur l'acétophénone et deux de ses dérivés.



**Schéma II.32** : Réactions d'addition de THIQ sur cétones développée par Lou et coll.

Par ailleurs, la première réaction asymétrique permettant l'introduction directe stéréo contrôlée de cétones sur des hémiaminals a été récemment décrite par le groupe de Kanai.<sup>125</sup> Toutefois, il est important de souligner que la réaction développée ne procède pas par le biais d'un mécanisme de type  $S_N1$ , qui mettrait en jeu un ion *N*-acyliminium intermédiaire, tel que nous l'envisageons dans nos travaux. L'hémiaminal **II.64**, en équilibre avec l'aldéhyde linéaire **II.65**, réagit suivant la séquence réactionnelle suivante : La déprotonation chimiosélective de la cétone, suivie d'une réaction d'aldolisation de l'énolate généré sur l'aldéhyde conduisent dans un premier temps à la formation d'une  $\beta$ -hydroxy cétone intermédiaire.

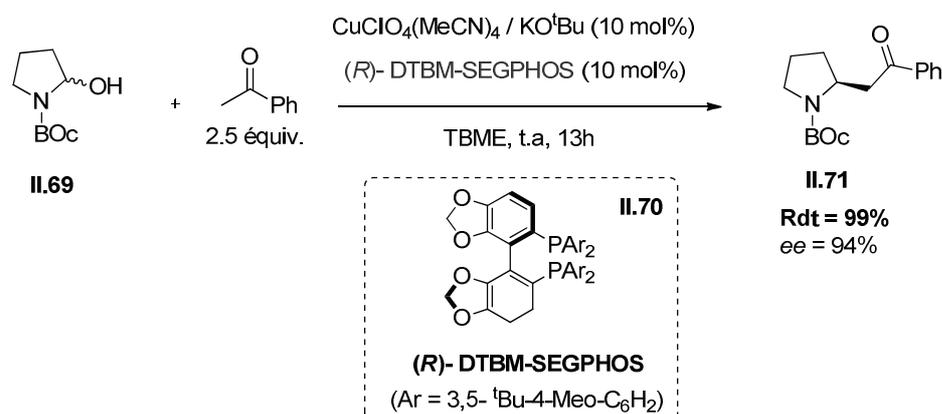
Enfin après déshydratation, l'énone résultante réalise une réaction d'aza-Michael intramoléculaire pour former la cétone amidoalkylée **II.68** (schéma II.33).



**Schéma II.33** : Synthèse de la cétone amidoalkylée (**II.68**)

<sup>125</sup> Shi, S-L.; Feng, X.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17019.

Les complexes Cu(I) alcoolate-phosphine chirale tel que **II.70** sont des catalyseurs bases de Brønsted chiraux uniques, qui se sont montrés très efficaces pour promouvoir cette transformation, permettant d'introduire des hétérocycles azotés de différentes tailles sur des cétones variées, avec des rendements et des excès énantiomériques élevés (schéma II.34).



**Schéma II.34 :** Amidoalkylation de l'acétophénone catalysée par le complexe de cuivre (I)  
Cu/Acide de Brønsted

Avant le début de nos travaux, il n'existait donc pas de méthode générale et fiable pour l' $\alpha$ -amidoalkylation directe de cétones. Encouragés par une première série de résultats préliminaires très prometteurs (cf schémas II.19-21), l'évaluation de la réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation directe de cétones catalysée par  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ , utilisant des *N,O*-acétals comme précurseurs de cations stabilisés et qui procéderait selon un mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}1$  a été entreprise.

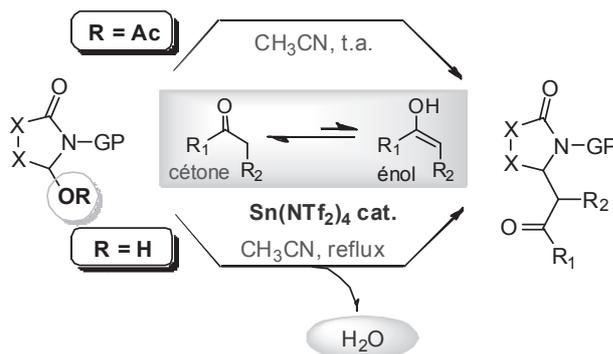
## II.2.2. Objectifs

Les objectifs du présent travail s'articuleront autour de deux axes (Schéma II.35):

➤ Le développement d'une première variante de la réaction s'effectuant dans des conditions douces, à température ambiante. Cette première partie de l'étude sera tout d'abord étudiée à partir d'acétoxy lactames. Ces derniers sont d'une manière générale, en catalyse, plus réactifs que leurs analogues hydroxy- ou alcoxy lactames en raison des meilleures propriétés nucléofuge du groupement acétate. Cette étude visera en particulier à cerner les possibilités et les limites de cette

réaction en évaluant les différents paramètres et partenaires réactionnels (cétones et précurseurs d'ions *N*-acyliminiums notamment).

➤ Une deuxième partie sera consacrée au développement d'une variante économique en atomes mettant cette fois en jeu des hydroxy lactames, qui conduirait à la libération d'une simple molécule d'eau comme seul sous produit. Cette variante sera effectuée en mode thermique du fait de la faible réactivité de cette classe de précurseurs de *N, O*-acétals en catalyse électrophile.



**Schéma II.35** : Réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation directe de cétones

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une collaboration avec le groupe niçois de Sylvain Antoniotti et Elisabet Duñach. Dans ce contexte, notre laboratoire a récemment tiré profit de l'excellent potentiel des superacides de Lewis de type triflimidures (ou triflimidates) métalliques, et plus particulièrement du triflimidate d'étain IV, pour repousser certaines limites de la chimie des ions *N*-acyliminiums.<sup>101</sup>

Le laboratoire niçois possède en effet une expertise reconnue dans la synthèse et l'utilisation de ces triflates et triflimidures métalliques<sup>126</sup>.

Quelques généralités, sur la synthèse et la réactivité du  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  seront donc brièvement présentées, avant la description de nos résultats.

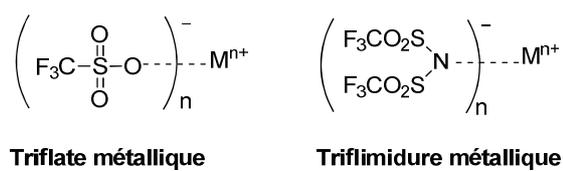
### II.2.3. Généralités sur le catalyseur super acide de Lewis : $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$

L'activation électrophile de substrats organiques par catalyse acide, que ce soit avec un catalyseur acide de Brønsted ou de Lewis présente un intérêt synthétique indéniable pour la formation de liaisons chimiques variées (C-C, C-N, C-O).

<sup>126</sup> Revue sur l'utilisation des triflimidates métallique en catalyse électrophile : Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860.; Antoniotti, S.; Poulain-Martini, S.; Duñach, E. *Synlett* **2010**, 2973.

Le rôle attendu des acides de Lewis comme catalyseurs est d'abaisser l'énergie d'activation des réactions, ayant pour effet d'augmenter leur cinétique et/ou d'améliorer leurs sélectivités. Grâce aux propriétés activantes de ce type de catalyse, les réactions peuvent généralement être réalisées dans des conditions plus douces qu'à l'ordinaire.

Depuis le début des années 1990, les superacides de Lewis sont apparus comme une nouvelle classe de catalyseurs particulièrement performants. Par analogie avec les superacides au sens de Brønsted qui, selon la définition de Gillespie,<sup>127</sup> sont des acides dont le pKa est inférieur à celui de l'acide sulfurique, un superacide de Lewis est une entité métallique dérivée d'un superacide protique. En raison du fort caractère électroattracteur des groupements triflates ( $\text{OTf}$ ) et triflimidures ( $\text{NTf}_2$ ), les triflates (trifluorométhanesulfonates) et les triflimidures (bis (trifluorométhanesulfonyl) imides) métalliques (Figure II.1) constituent deux familles de superacides de Lewis qui ont démontré leur efficacité dans une large gamme de réactions.<sup>123</sup>



**Figure II.1 :** Représentation des triflates et triflimidures métalliques

En outre, il est important de souligner que les anions correspondants présentent une réactivité faible (contrairement aux ions chlorures, par exemple), limitant les risques de réactions secondaires.

### II.2.3.1 Préparation des catalyseurs

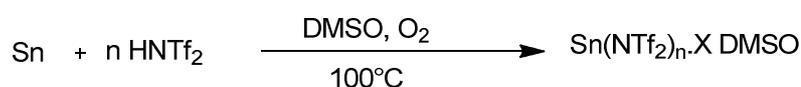
Bien que certains acides de Lewis soient stables dans l'eau et puissent rester actifs en milieu aqueux, certaines réactions telles que les réactions d'amidoalkylation que nous souhaitons développer, ne tolèrent pas la présence d'eau. La présence de molécules coordinantes dans l'environnement du métal peut en outre modifier la cinétique des réactions, voire même changer le mécanisme suivi. En présence d'eau notamment, les triflates et triflimidates métalliques peuvent être partiellement hydrolysés, conduisant à la formation d'hydroxydes métalliques ( $\text{M-OH}$ ) et à la libération de  $\text{HOTf}$  et  $\text{HNTf}_2$  respectivement<sup>123</sup>.

<sup>127</sup> Gillespie, R. J. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 202.

Selon les réactions considérées, les espèces catalytiques actives peuvent dès lors être aussi de nature protique.

Un protocole, qui a été utilisé pour la préparation des lots de catalyseurs utilisés au cours de cette thèse, a été récemment développé pour la préparation de triflates et triflimidures métalliques anhydres [de formules générales  $M(\text{OTf})_n$  et  $M(\text{NTf}_2)_n$ ] par nos collaborateurs niçois.

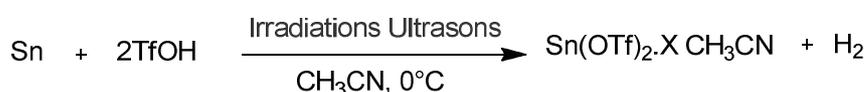
Cette méthode directe est basée sur la dissolution oxydante de poudres métalliques en présence de HOTf ou de HNTf<sub>2</sub> sous pression atmosphérique de dioxygène O<sub>2</sub> qui conduit à la formation de sels anhydres, solvatés par des molécules de DMSO.<sup>128</sup> L'équation II.1, ci-dessous présente la méthode appliquée à la préparation du Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.



**Equation II.1 :** Formation des triflimidures métalliques par voie oxydante à partir du système DMSO/O<sub>2</sub>

Il est à noter que cette méthode constitue un bon complément d'une méthode précédemment mise au point, reposant sur un processus électrochimique.<sup>125</sup>

En 2012, le groupe d'Elisabet Duñach a développé une nouvelle procédure à la fois simple et très efficace pour la préparation des triflates et des triflimidures métalliques sous activation ultrasons<sup>129</sup>. Le processus correspond à la réaction redox entre le métal et l'acide triflique ou triflimidique, en libérant du dihydrogène comme seul sous produit. La préparation du triflate d'étain II est donnée sur l'équation II.2 ci-dessous, à titre d'exemple.



**Equation II.2 :** Méthode de préparation du triflate d'étain par activation ultrasons

Il a par ailleurs été montré, sur quelques cas, que l'activité catalytique des sels métalliques préparés suivant cette méthode sonochimique était aussi élevée, voire supérieure à celles des catalyseurs équivalents commerciaux ou préparés suivant d'autres méthodes. Notons que, faute de temps,

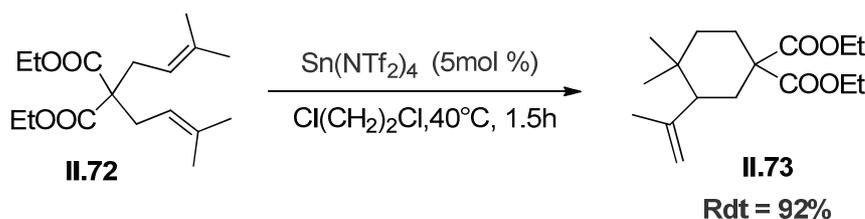
<sup>128</sup> Antoniotti, S.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2008**, 993.

<sup>129</sup> Legrave, N.; Couhert, A.; Olivero, S.; Desmurs, J.-R.; Dunach, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 901.

l'efficacité d'un lot de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  préparé selon cette procédure n'a pas pu être testée dans notre réaction d'amidoalkylation, mais serait fortement souhaitable.

### II.2.3.2. Réactions catalysées par le triflimidate d'étain IV

Le triflimidate d'étain, qui est le catalyseur ayant démontré la meilleure efficacité catalytique lors de nos essais préliminaires d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique directe de cétones (schéma II.21), a été précédemment utilisé avec succès pour catalyser des réactions de cycloisomérisation de diènes 1,6. Contrairement aux réactions conventionnelles de cycloisomérisation de diènes 1,6 qui conduisent principalement à des dérivés cycliques à cinq chaînons, cette transformation a permis d'accéder sélectivement à des cyclohexanes fonctionnalisés.<sup>130</sup> L'étude de la cyclisation du bis(prényl) malonate **II.72** comme réaction modèle a mis en évidence la supériorité du  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  sur les autres sels d'étain ou d'autres triflates ou triflimidates métalliques (Schéma II.36).



**Schéma II.36:** Cycloisomérisation de diènes 1,6 catalysée par  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$

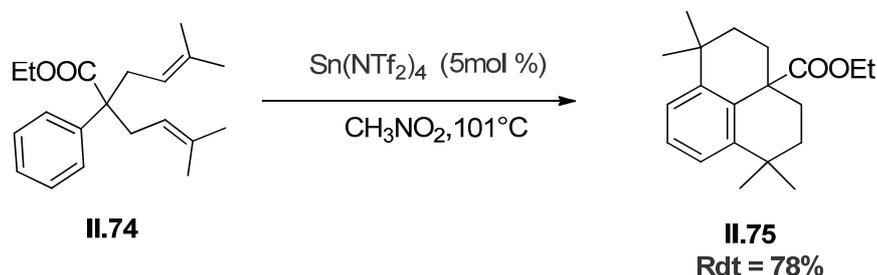
Ce réarrangement met en jeu l'addition Markovnikov d'une des doubles liaisons sur l'autre d'autre liaison (vraisemblablement activée par le catalyseur stannylé), étayant l'hypothèse d'un mécanisme carbocationique au cours duquel la taille du cycle serait gérée par le degré de substitution du motif diénique.

Il a par ailleurs été montré que la fonction ester pouvait être remplacée par un carbonyle, un cyano, un sulfonyle ou un phosphonate, fournissant les cyclohexanes diversement fonctionnalisés correspondants avec une bonne efficacité.

De façon intéressante, lorsque un groupe ester du substrat est substitué par un aryle, une double allylation de type Friedel et Crafts se produit, conduisant au composé tricyclique fusionné, en présence de 5 mol% de catalyseur, au reflux du nitrométhane (78%, Schéma II.37). Cette procédure

<sup>130</sup> Grau, F.; Heumann, A.; Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7285.

a ensuite été étendue avec succès à une série de diènes 1,6 possédant des insaturations diversement substituées (Rdts = 46%-92%).



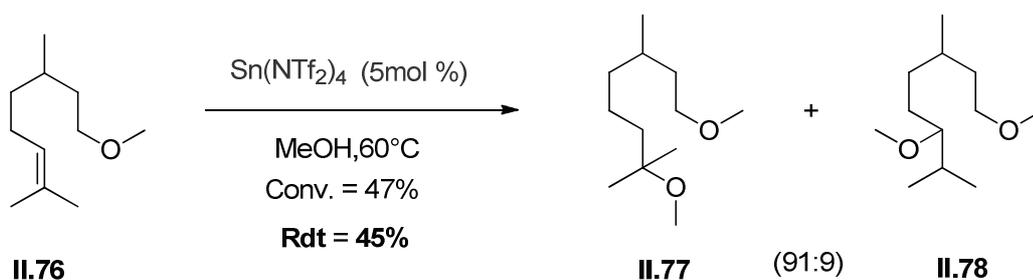
**Schéma II.37:** Cycloisomérisation catalysée par 5mol% de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$

Les triflate et triflimidate d'étain se sont également avérés efficaces pour promouvoir l'addition intermoléculaire d'alcools primaires sur des oléfines non activées, di- ou tri-substituées.<sup>131</sup>

Les réactions procèdent directement dans le solvant alcoolique qui doit être additionné, en présence de 5 mol% du superacide de Lewis.

Dans ces conditions, les produits d'hydroalkoxylation correspondant ont été isolés avec des rendements modérés, mais avec une excellente régiosélectivité de type Markovnikov.

Citons par exemple le cas de l'éther méthylique dérivé du citronellyle qui a fourni, en fin de réaction, le diéther attendu sous forme d'un mélange de régioisomère **II.77** et **II.78** dans un rapport de 91 :9, avec un rendement de 45% (schéma II.38)<sup>132</sup>.



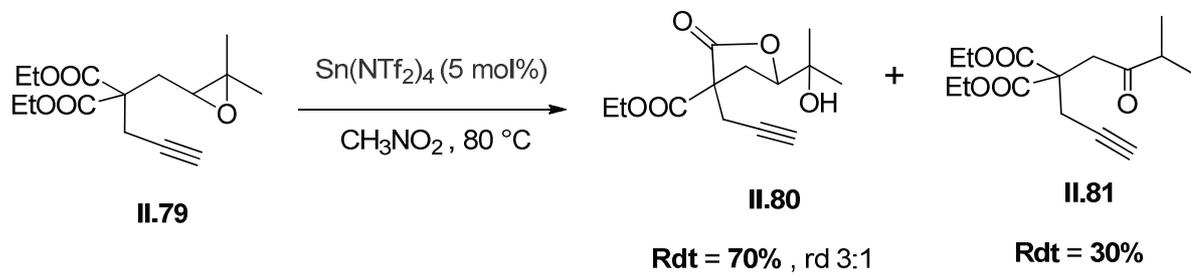
**Schéma II.38 :** Hydroalkoxylation de l'éther méthylique du citronellyle catalysée par  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$

Le triflimidate d'étain  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  a également été utilisé dans la cyclisation déalkylante d'époxyesters dérivés du malonate de diéthyle. Dans ces réactions, l'utilisation de 5 mol% du

<sup>131</sup> Lemechko, P.; Grau, F.; Antoniotti, S.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5731.

<sup>132</sup> Coulombel, L.; Favier, I.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2005**, 2286.

catalyseur a permis la formation de  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones avec des rendements compris entre 48% et 98%, accompagnées parfois de composés réarrangés résultant de l'isomérisation de l'époxyde (Schéma II.39).<sup>133</sup>



**Schéma II.39** : Cyclisation déalkylante d'époxyesters catalysée par 5 mol% de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$

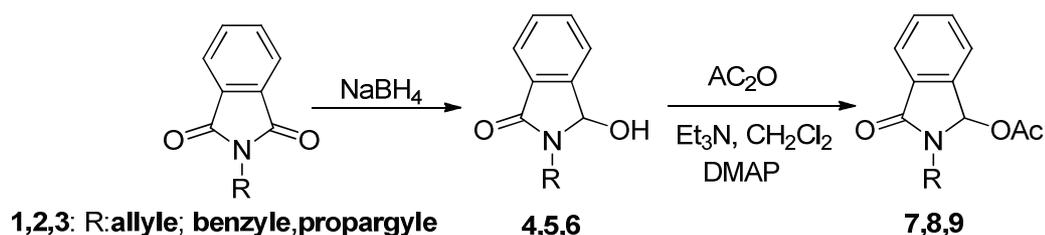
<sup>133</sup> Antoniotti, S.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2536.

## II.3. Réaction d'amidoalkylation catalytique directe des cétones à température ambiante – Résultats

Concernant cette partie réalisée dans des conditions douces, à température ambiante, nous avons dans un premier temps considéré l'utilisation des substrats *N,O*-acétaliques 'robustes' tels que les acétoxy lactames **7,8,9** qui sont plus électrophiles que leurs analogues hydroxy lactames **4,5,6**, le groupement acétate étant un bien meilleur groupement partant.

### II.3.1. Synthèse des précurseurs des ions *N*-acyliminiums

La préparation des acétoxy lactames s'effectue généralement en deux étapes distinctes. La première consiste en une réduction de l'imide par un agent de réduction tel que NaBH<sub>4</sub> pour conduire aux hydroxy lactames **4, 5, 6** qui sont ensuite acétylés par l'anhydride acétique dans des conditions classiques (Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMAP), (voir schéma II.40)<sup>134</sup>.



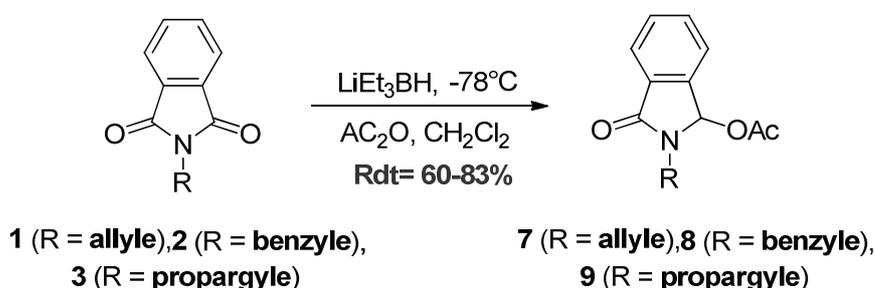
**Schéma II.40 :** Chemin réactionnel classique pour l'accès aux acétoxy lactames

Bien que cette séquence fournisse les acétates désirés avec de bons rendements, elle présente cependant des inconvénients. L'étape de réduction doit en effet être effectuée dans des conditions très strictes pour éviter la "sur-réduction" de l'hydroxy lactame conduisant au produit d'ouverture du cycle.<sup>135</sup> De plus, il n'est pas rare que l'hydroxy lactame doive être purifié pour garantir de bons rendements lors de l'acylation.

<sup>134</sup> (a) Russowski, D.; Pilli, R. A.; Petersen, R. Z.; Godoi, M. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939. (b) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605. (c) Russowski, D.; Pilli, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187. (d) Romagnoli, R.; Roos, E. C.; Hiemstra, H.; Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Schoenmaker, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1087. (e) Rassa, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Ulgheri, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4019. (f) Altman, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7721.

<sup>135</sup> (a) Rassa, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Ulgheri, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4019.; (b) Altman, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7721. (c) Altman, K. H.; Freier, S. M.; Pieleus, U.; Winkler, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1654.

Nous avons par conséquent utilisé une méthode one-pot développée à l'URCOM qui consiste à faire la réduction de la fonction imide par un réducteur puissant dans un milieu aprotique, suivie d'un piégeage *in situ* de l'alcoolate métallique par l'anhydride acétique. Le processus souhaité s'est avéré efficace. La procédure optimale, nécessite l'utilisation d'un léger excès de  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  (1.15 équiv) additionné à l'imide dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$ , suivi après 15 minutes de l'addition de 1,5 équivalents d'anhydride acétique. Une fois la réaction terminée, on additionne du charbon actif puis on filtre sur célite, pour donner après évaporation l'acétoxy lactame désiré brut avec un excellent taux de pureté, compatible avec une utilisation ultérieure sans purification.<sup>136</sup> En utilisant cette procédure, les acétoxy lactames **7** et **8** sont obtenus avec des rendements de 83% et 60% respectivement (Schéma II.41).



**Schéma II.41:** Réduction-acétylation «one pot» d'imides

### II.3.2. Evaluation des partenaires de la réaction d'amidoalkylation

Pour l'étude de cette version « douce », une réaction modèle mettant en jeu un acétoxy lactame dérivé du *N*-allyle phthalimide comme substrat et la cyclohexanone comme partenaire nucléophile a été choisie.

Une étude préliminaire a tout d'abord été réalisée afin d'évaluer les paramètres gouvernant cette réaction et d'identifier les conditions réactionnelles optimales : nature du solvant (tableau II.1), nature du catalyseur (triflimidures métalliques ou supers acides de Brønsted, tableau II.2), nature du groupe protecteur sur l'atome d'azote du substrat acétoxy lactame (figure II.3).

D'une manière générale, les taux de conversions et les rapports diastéréoisomériques indiqués dans les différents schémas présentés par la suite ont été déterminés par RMN du proton sur les bruts réactionnels, après traitement par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  (5%).

<sup>136</sup> Szemes, F.; Fousse, A.; Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V. *Synthesis* **2006**, 875.

Ce traitement vise à stopper l'évolution de chaque réaction après 24 heures, en neutralisant le catalyseur et en hydrolysant l'acétate de départ n'ayant pas réagi, afin de permettre la comparaison des différents essais réalisés.

### II.3.2.1. Evaluation du Solvant

Compte tenu de l'activité catalytique remarquable du triflimidate d'étain  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  précédemment observée (cf paragraphe II.4.b), ce catalyseur acide de Lewis a été sélectionné pour tester la faisabilité de la réaction à température ambiante, ainsi que l'influence de différents solvants sur l'efficacité de la réaction (Tableau II.1).

Entrée	Solvant	10(%) <sup>a</sup>	10 (d1/d2) <sup>a</sup>	4(%) <sup>a</sup>	7(%) <sup>a</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	70%	62/38	30%	—
2	THF	55%	63/37	45%	—
3	MeNO <sub>2</sub>	45%	55/45	55%	—
4	Toluène	33%	50/50	67%	—
5	DCE	33%	50/50	55%	12%

<sup>a</sup>:Conversion et rapport diastéréoisomérique déterminés à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H de brut réactionnel

**Tableau II.1** : Evaluation des solvants

Des quelques solvants utilisés, l'acétonitrile s'est de très loin avéré être le meilleur, comme bien souvent dans les réactions de type S<sub>N</sub>1 catalytiques, en donnant 70% d'adduit souhaité. Des conversions moins bonnes, respectivement de 55% et 45% ont été obtenues pour les réactions réalisées dans le THF et le nitrométhane (entrées 1 et 2, tableau II.1), alors que les réactions dans le toluène et le dichloroéthane ont donné des résultats plus décevants avec seulement 33% de produit d'alkylation formé (entrées 4 et 5, tableau II.1).

Il est à noter qu'une proportion, variable suivant les essais, d'hydroxy lactame **4** est formée au cours de la réaction et ne résulte pas uniquement du traitement basique effectuée après 24 heures de réaction.

Le produit d'alkylation **10** formé possède deux centres stéréogènes et il est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Les rapports diastéréoisomériques (r.d.) des produits obtenus ont été déterminés par RMN  $^1\text{H}$  sur les bruts réactionnels.<sup>137</sup> Comme présenté dans le tableau ci-dessus, les diastéréosélectivités obtenues sont généralement très faibles et les valeurs de r.d. varient souvent de 50:50 à 63:37.

Dans la suite de ce chapitre, par souci de clarté, les valeurs de r.d. mesurées ne seront donc pas systématiquement présentées dans les tableaux de résultats, à l'exception de quelques cas pour lesquels la valeur du r.d. sera commentée.

### II.3.2.2. Evaluation du catalyseur

Différents catalyseurs acide de Lewis de type triflimidates métalliques ou acides de Brønsted ont ensuite été évalués dans notre réaction modèle (Tableau II.2). La stœchiométrie de la réaction, et en particulier le nombre d'équivalents de cyclohexanone et la quantité de catalyseurs utilisés, a également été modulée. Les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau II.2 ci-dessous.

Parmi les sels métalliques testés, le catalyseur à base d'étain s'est avéré le plus performant, permettant de former le produit d'alkylation avec plus de 70%. Le meilleur résultat a été obtenu avec le triflimidate d'étain trois fois solvaté par le diméthylsulfoxyde :  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4 \cdot 3\text{DMSO}$ . En effet, la réaction entre l'acétoxy lactame **7** et trois équivalents de cyclohexanone a abouti à un mélange comprenant 77% d'adduit **10** et 23% d'hydroxy lactame **4** (entrée 1). Un résultat assez proche a été obtenu avec  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4 \cdot 4\text{DMSO}$ , puisqu'après 24h, le produit d'alkylation **10** a cette fois été formé à hauteur de 70%.

Notons que lorsque la réaction a été poursuivie pendant 72 heures, aucune amélioration n'a été observée et la proportion d'adduit **10** formée reste inchangée (entrée 1 vs entrée 2).

---

<sup>137</sup> Voir partie expérimentale.

Encouragés par ces résultats, nous avons essayé de diminuer la stœchiométrie de la cétone (de 3 à 2 équivalents) tout en gardant la même quantité d'étain et la même durée de réaction (24h). Malheureusement, ce changement a conduit à une légère baisse de la conversion, donnant 65% du produit alkylé (versus 70% avec 3 équiv. de cétone, entrées 1 vs 4).

L'utilisation des catalyseurs acides de Brønsted sélectionnés a également fourni une série de résultats intéressants. Dans cette série de réactions tests, 2 ou 5 mol% de catalyseurs, en présence de 3 équivalents de cyclohexanone, ont été utilisés. L'acide triflimidique Tf<sub>2</sub>NH, l'acide triflique TfOH et le catalyseur de Yamamoto **11**<sup>93</sup> ont démontré des réactivités comparables, fournissant le produit amidoalkylé **10** avec des conversions comparables (56%-66%, entrées 11-12).

En revanche, lorsque la quantité de cyclohexanone a été abaissée à 2 équivalents avec les deux catalyseurs les plus actifs, des résultats contrastés ont été obtenus : la réaction catalysée par Tf<sub>2</sub>NH (5mol%) a conduit à une augmentation de la proportion de produit désiré (82%) alors qu'une chute de la conversion a été observée avec le catalyseur de Yamamoto (2 mol%) (entrées 9-13).

Un essai en diminuant la quantité de Tf<sub>2</sub>NH à 2 mol% a également conduit à une diminution de la conversion, malgré un temps de réaction prolongé de 72 heures (entrée 10).

Des quelques catalyseurs et conditions évalués à ce jour, il ressort donc deux procédures optimales: l'une utilise 1 mol% du super acide de Lewis Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> en présence de 3 équiv de cyclohexanone, l'autre est catalysée par 5 mol% du super acide de Brønsted Tf<sub>2</sub>NH en présence de 2 équivalents du nucléophile.

Entrée	Catalyseur	(X mol%)	X	10(%) <sup>a</sup>	4(%) <sup>a</sup>
1	Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , 4DMSO	(1 mol%)	3	70%	30%
2	Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , 4DMSO (72h)	(1 mol%)	3	70%	30%
3	<b>Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 3DMSO</b>	(1 mol%)	<b>3</b>	<b>77%</b>	<b>23%</b>
4	Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , 4DMSO	(1 mol%)	2	65%	35%
5	Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , 4DMSO (72h)	(1 mol%)	2	43%	57%
6	In(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (39 h)	(1 mol%)	3	66%	34%
7	Cu(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(1 mol%)	3	15%	85%
8	HNTf <sub>2</sub>	(5 mol%)	3	60%	40%
9	<b>HNTf<sub>2</sub></b>	(5 mol%)	<b>2</b>	<b>82%</b>	<b>18%</b>
10	HNTf <sub>2</sub> (72h)	(2 mol%)	2	46%	54%
11	HOTf	(5 mol%)	3	56%	44%
12	Yamamoto	(2 mol%)	3	66%	34%
13	Yamamoto	(2 mol%)	2	19%	81%

**Yamamoto:(11)**

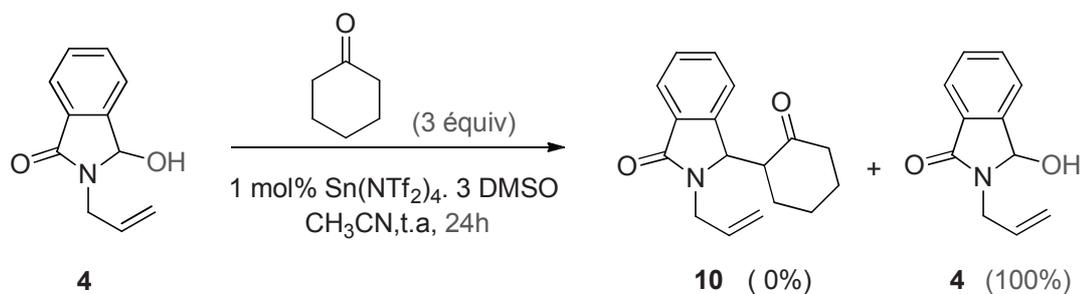
Tf= SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

<sup>a</sup> Proportion d'adduit et de substrat déterminés à partir des spectres RMN <sup>1</sup>H de brut réactionnel

**Tableau II.2:** Evaluation des catalyseurs et de la stœchiométrie de la réaction

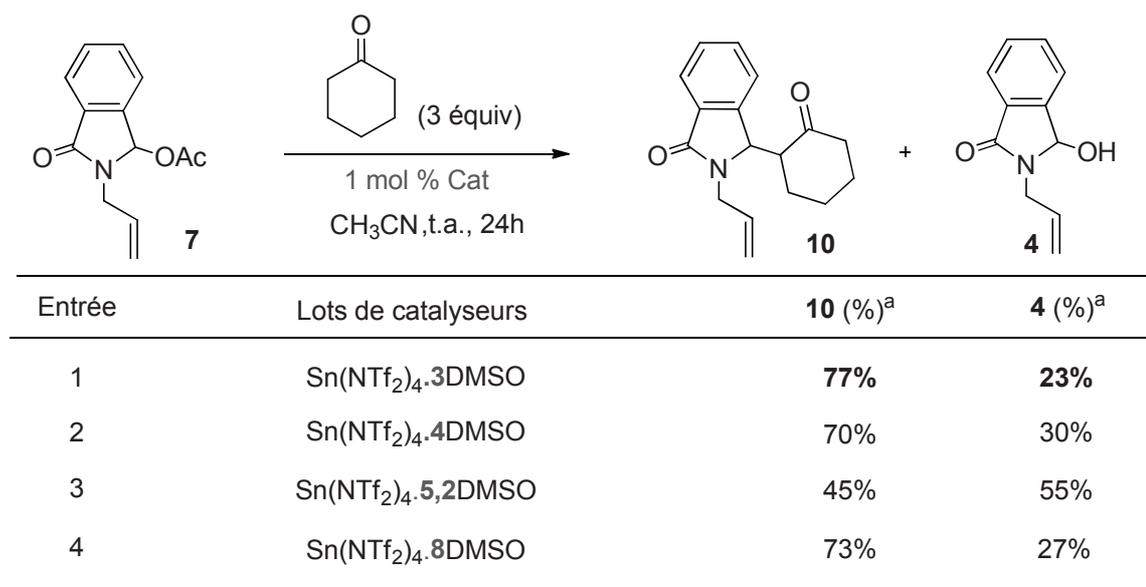
Comme précédemment évoqué, la réaction ne progresse plus après 24h, puisque des niveaux de conversions identiques sont observés après 72 h de réaction. Ceci est la conséquence d'un processus d'hydrolyse de l'acétate qui conduit à l'hydroxylactame **4** parent, qui n'est pas réactif dans les conditions standards de la réaction.

En effet, une absence totale de réactivité a été observée lors d'un essai d'amidoalkylation directe de la cyclohexanone à partir de l'hydroxy lactame **4**, dans les conditions optimales (schéma II.42).



**Schéma II.42:** Essai d' $\alpha$ -amidoalkylation directe de la cyclohexanone avec l'hydroxy lactame (**4**) à température ambiante

Afin d'évaluer l'influence du degré de solvation du catalyseur, l'activité catalytique des différents lots de triflimidate d'étain dont nous disposons a été testée dans notre réaction d'amidoalkylation modèle (Tableau II.3). A l'exception du lot de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.5,2 DMSO (entrée 3), il semblerait que l'activité catalytique du Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> ne varie que très peu en fonction du degré de solvation (entrées 1-2, 3-4).



<sup>a</sup>:conversion d'adduit/hydroxy obtenu à partir des spectres RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

**Tableau II.3** : Comparaison des différents lots de triflimidate d'étain

En revanche, et en toute logique, il a été observé que l'activité catalytique des lots de catalyseurs utilisés diminue sensiblement au cours du temps. Par conséquent, il est important de vérifier régulièrement la qualité des lots utilisés, en re-testant notre réaction modèle.

Notons que l'essai réalisé avec le lot de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.5,2 DMSO devra être confirmé par des expériences complémentaires.<sup>138</sup>

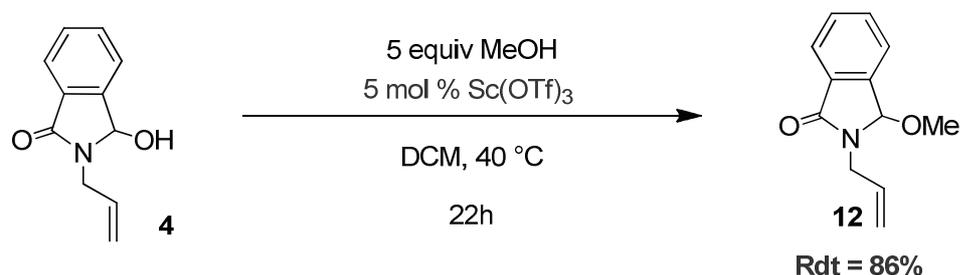
<sup>138</sup> Compte tenu des résultats obtenus à ce stade, ce lot de catalyseur ne sera pas utilisé dans la suite de l'étude à température ambiante.

### II.3.2.3. Formation compétitive de l'hydroxylactame (4)

Dans ces réactions, il est fréquent d'observer la formation parasite de l'hydroxylactame parent qui ne réagit que très peu dans les conditions utilisées (Schéma II.42). Pour expliquer ce résultat deux hypothèses peuvent être envisagées :

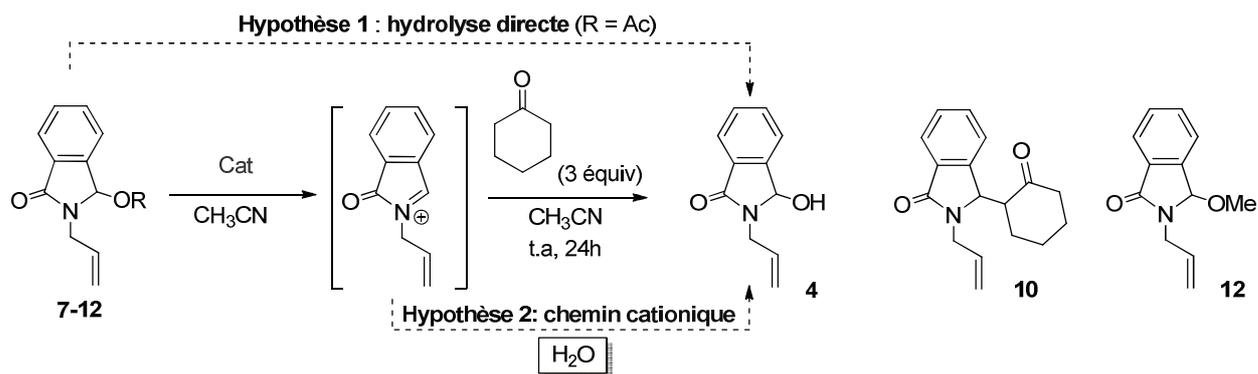
- L'acétoxy lactame **7** de départ pourrait être hydrolysé au cours de la réaction ;
- Après activation de l'acétoxy lactame **7**, l'ion *N*-acyliminium résultant (intermédiaire réactionnel cationique de la réaction d'amidoalkylation désirée) serait piégé de façon compétitive par des traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel, conduisant à la formation de l'hydroxylactame **4**.

Dans l'espoir de limiter cette réaction compétitive et afin de vérifier la validité de notre deuxième hypothèse, l'utilisation du méthoxy lactame **12** comme substrat a été envisagée. Ce dernier a été préparé par réaction de l'hydroxy lactame **4** avec du méthanol en présence de 5 mol% de triflate de Scandium (Schéma II.43).



**Schéma II.43** : Préparation du méthoxy lactame du substrat *N*-allyle phthalimidique

Ce composé a ensuite été évalué dans deux réactions d'amidoalkylations directes avec la cyclohexanone (3 équivalents), en présence respectivement de 1 mol% d'acide de Lewis Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> et 5 mol % d'acide de Bronsted HNTf<sub>2</sub> (Tableau II.4).



Entrée	R	Cat	4(%)	10(%)	12 (%)
1	H	1 mol % Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	100%	—	—
2	Ac	1 mol % Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	30%	70%	—
3	Me	1 mol % Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	20%	traces	80%
4	Me	5mol% HNTf <sub>2</sub>	traces	—	95%

**Tableau II.4 :** Evaluation comparative de la réactivité des hydroxy lactame **4**, méthoxy lactame **12** et acétoxy lactame **7** en régime catalytique

Quelque soit le catalyseur utilisé, le produit d'alkylation attendu n'a malheureusement pas été formé, ce qui, dans cette réaction, place le méthoxy lactame **12** au même niveau de réactivité que l'hydroxy lactame **4**.

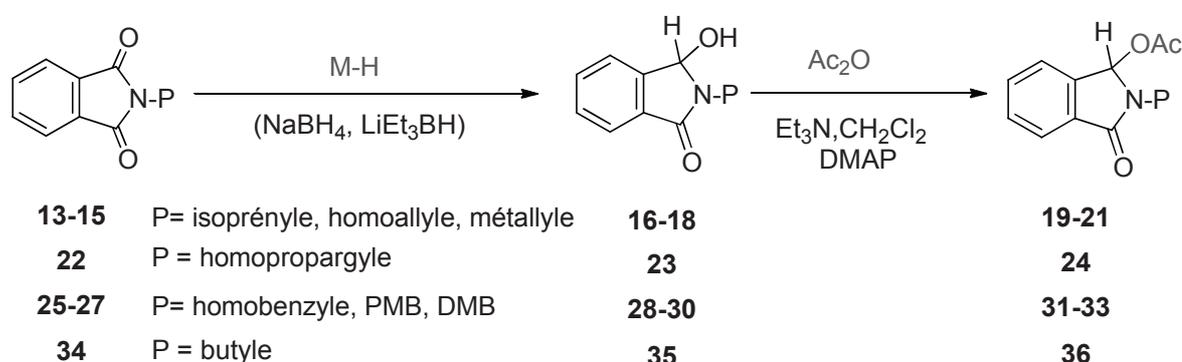
Au cours de la réaction avec Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, on observe néanmoins la formation de l'hydroxy lactame **4** ce qui confirme notre hypothèse selon laquelle ce dernier serait généré *via* la formation de l'ion *N*-Acyliminium.

Afin de piéger les traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel, l'utilisation d'un desséchant, le sulfate de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), a été testée. Cependant, que ce soit dans la réaction modèle catalysée par le Tf<sub>2</sub>NH (5 mol%) ou celle catalysée par le Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (1 mol%), aucune amélioration, voire même une augmentation de la proportion d'hydroxy lactame formé, a été obtenue dans les deux cas.

### II.3.2.4. Influence du groupe protecteur porté par l'atome d'azote du substrat acétoxy lactame

Afin d'évaluer l'influence du groupe protecteur porté par l'atome d'azote du partenaire *N,O*-acétalique de départ, une série d'acétoxy lactames diversement *N*-substitués a été préparée pour être testée dans l'amidoalkylation modèle de la cyclohexanone.

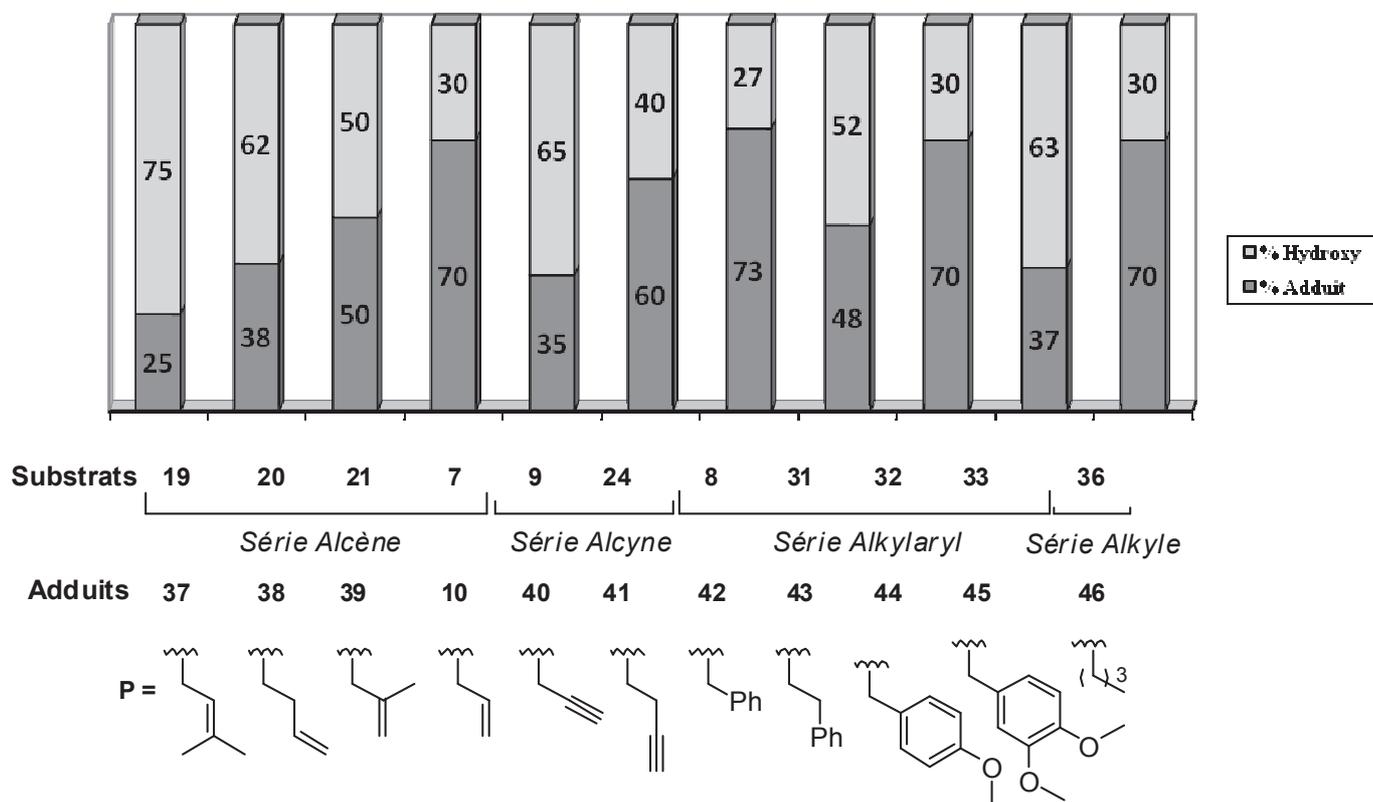
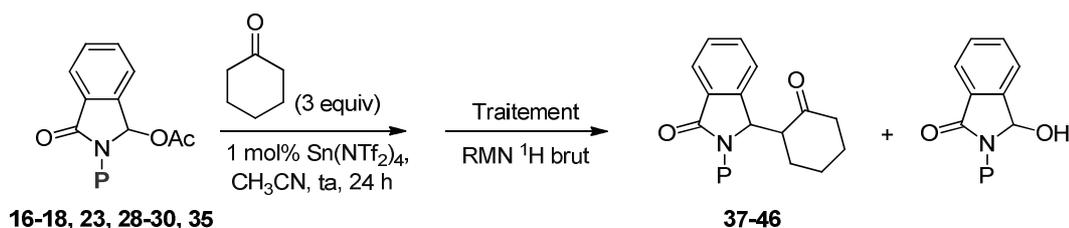
Cette gamme de substrats dérivés du phthalimide a été synthétisée, selon des procédures expérimentales bien maîtrisées au laboratoire à partir du phthalimide commercial (schéma II.44).



**Schéma II.44:** Synthèse des N,O acétals diversement N-substitués

L'évaluation de ces différents substrats a ensuite été réalisée en utilisant les conditions optimisées qui mettent en jeu  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  (1 mol%). Afin de pouvoir rigoureusement comparer les différences de réactivités liées à la nature du groupe protecteur de l'azote, comme précédemment, chaque réaction a été traitée après 24 heures de réaction et les bruts réactionnels ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$ .

L'ensemble des résultats obtenus est regroupé sous forme d'histogramme sur la figure II.2.



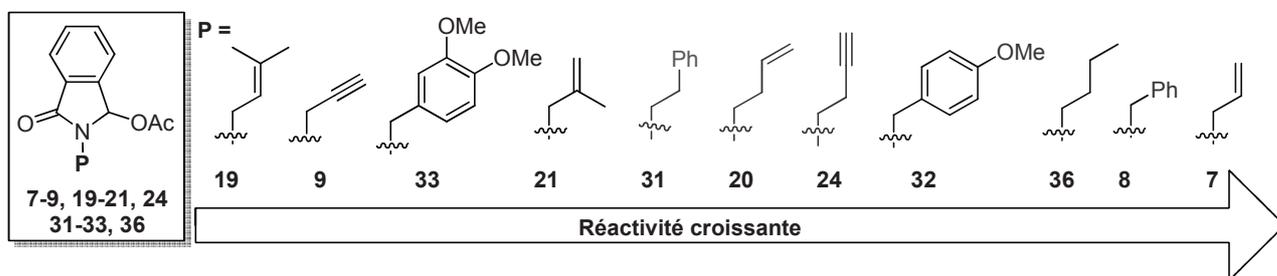
**Figure II.2**

L'examen des résultats obtenus montre clairement que la nature du groupe protecteur porté par l'azote influence fortement le cours de la réaction, sans qu'il soit vraiment possible de tout interpréter en détail. Ainsi, en série alcène monosubstitué et en série benzénique, l'allongement d'une unité du lien espaceur (allyle→homoallyle, benzyle→homobenzyle) provoque une diminution nette du taux de conversion, alors que l'effet inverse est observé en série alcyne. L'augmentation du degré de substitution des alcènes (allyle→métallyle→isoprényle) conduit à un abaissement graduel de la conversion (70%, 38% et 25% respectivement), suggérant des interactions compétitives des doubles liaisons enrichies en électron avec le cation stannique. Il est important de mentionner, d'ailleurs, que l'addition du catalyseur sur l'acétoxy lactame porteur du

motif *N*-isoprényle provoque l'apparition immédiate d'une coloration (non persistante) rouge, suggérant la formation d'un carbocation tertiaire.

Dans le même ordre d'idée, l'introduction d'un second groupement méthoxy en série *N*-benzyle induit une chute de rendement (37% versus 70%), suggérant là aussi une inhibition du catalyseur par les deux groupements OMe en configuration ortho, peut être sous la forme d'une « pince » bidentate.

A partir de ces résultats, nous avons classé les acétoxy lactames testés par ordre de réactivité croissante, nous permettant ainsi d'établir une échelle de réactivité empirique pour ces acétoxy lactames dans la réaction d'amidoalkylation de la cyclohexanone catalysée par Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (Figure II.3).



**Figure II.3 :** Echelle de réactivité des acétoxy lactames *N*-protégés à température ambiante

A partir de cette échelle, trois catégories de réactivité des acétoxy lactames se distinguent : les composés les plus réactifs (en bleu), les substrats affichant une réactivité intermédiaires (en rouge) et enfin les composés faiblement réactifs qui possèdent un groupe protecteur désactivant sur l'azote(en noir).

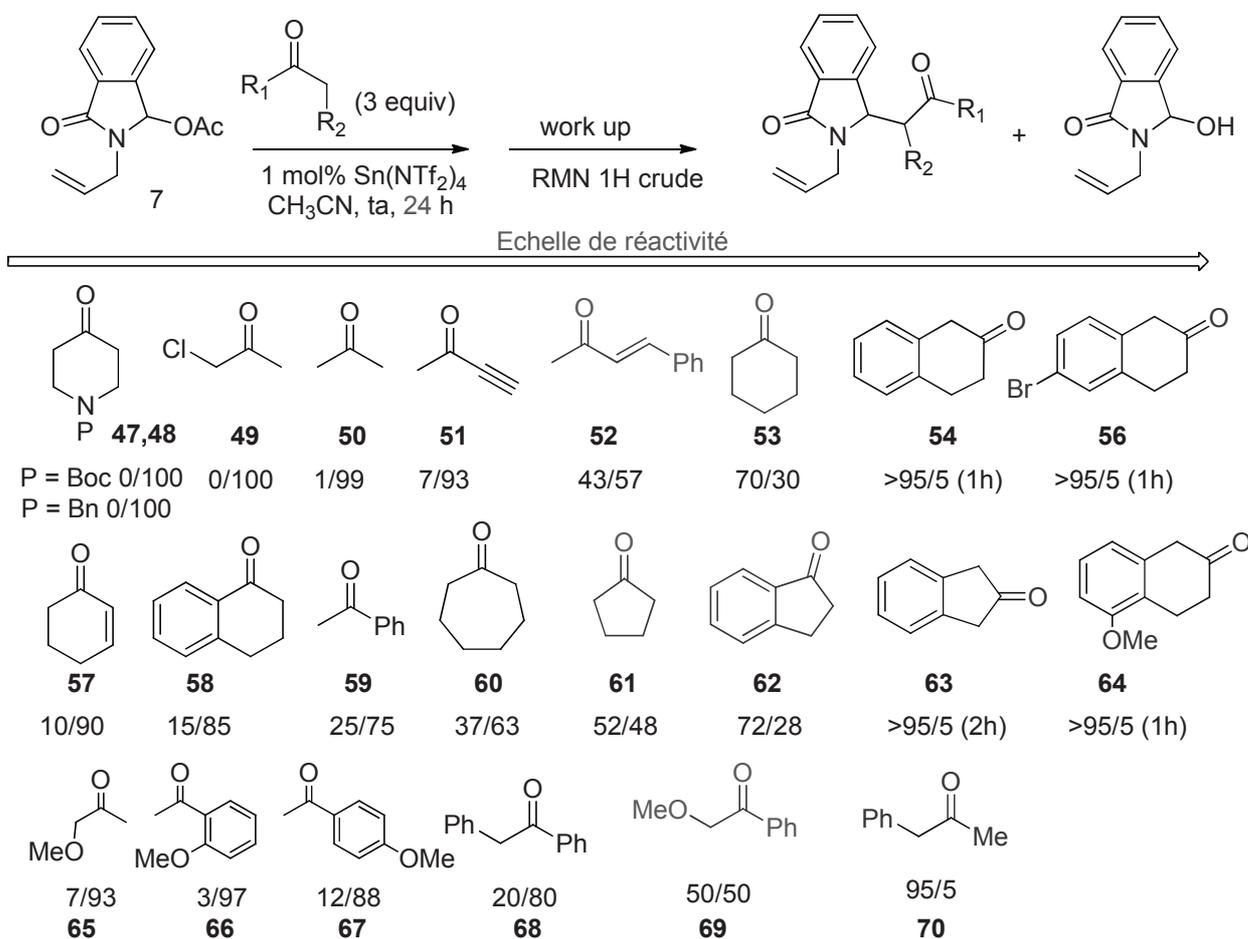
### II.3.3. Etude de la réactivité de diverses cétones

Une étude similaire visant cette fois à estimer la réactivité du partenaire carbonyle a également été réalisée. La réactivité de diverses cétones, acycliques ou cycliques, diversement substituées, a donc été évaluée dans une réaction modèle mettant en jeu l'acétoxy lactame *N*-allyl 7.

Comme précédemment, les réactions ont été conduites dans les conditions optimisées (3 équivalents de cétone, 1 mol% de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a.) et poursuivies 24 heures avant d'être traitées et analysées par RMN <sup>1</sup>H.

Par souci de clarté, les cétones ont été directement classées sur une échelle de réactivité empirique (par ordre de réactivité croissante).

Les ratios adduit/hydroxylactame mesurés sur les RMN <sup>1</sup>H des bruts après 24 heures de réaction sont indiqués sous la structure de chacune des cétones testées (Figure II.4).



Tout les rapports (adduit/OH) ont été déterminés à partir des spectres RMN <sup>1</sup>H de brut réactionnel

**Figure II.4** : Echelle de réactivité de différentes cétones à température ambiante

Cette étude nous a ainsi permis de classer les cétones en trois familles se distinguant par leurs réactivités intrinsèques croissantes.

Ainsi, nous remarquons qu'une quinzaine de cétones (dessinées en noir) acycliques et cycliques n'ont pas réagi ou ont été faiblement réactives, en donnant des conversions comprises entre 0% et 37%. Citons, à titre d'exemples, quelques cétones représentatives de cette catégorie de cétones faiblement réactives : la cyclohexén-1-one **57** (10%), la 1-tétralone **58** (15%), la cycloheptanone **60**

(37%), la phénylacétophénone **68** (20%) et l'acétophénone **59** (25%). Les résultats obtenus avec ces deux dernières cétones soulignent l'importance du facteur stérique. En effet, la réactivité étant liée à la capacité des cétones à s'équilibrer avec leur forme énol dans les conditions expérimentales, une réactivité plus grande était attendue pour la phénylacétophénone du fait de la présence du groupement phényle,

Il est également à noter que les cétones acycliques se sont avérées les moins réactives de la gamme, avec notamment l'acétone **50**, la chloroacétone **49** ou la méthoxyacétone **65** qui se sont avérées inertes (ou quasiment) après 24h de réaction à température ambiante.

Une deuxième famille de cétones à réactivité intermédiaire, qui ont donné les produits correspondants avec des rendements compris entre 43% et 72%, a été identifiée (représentée en rouge – Figure II.4). Il est ici intéressant de comparer les résultats obtenus avec la *trans*-4-phényl-3-butèn-2-one **52** (43%) et la méthoxyacétophénone **69** (50%) avec celui de l'acétophénone **59** (25%). En effet, l'introduction d'éléments structuraux favorisant la stabilisation de la forme énol, qui sont respectivement une double liaison conjuguée et un groupement méthoxy mésomère donneur, a permis d'augmenter sensiblement la réactivité des cétones correspondantes.

Les composés les plus réactifs de cette gamme sont les cétones cycliques fournissant les adduits d'amidoalkylation, après 24 h de réaction, avec une efficacité accrue (52%-72%). Il est à noter que la cyclohexanone **53**, qui a été utilisée au cours de l'étude préliminaire pour la mise au point des conditions réactionnelles, figure dans cette famille de cétones à réactivité intermédiaire. Ce résultat permet donc de valider notre choix de cétone modèle. Enfin, comme attendu, une différence significative de réactivité entre la cyclopentanone **61** et la 1-indanone **62** a été observée (52% versus 72%), confirmant le bénéfice de la présence de groupement (ici un noyau aromatique en  $\alpha$  de la fonction cétone) favorisant la formation de la forme énol réactive.

Les meilleures des cétones de réactivités intermédiaires (cyclohexanone **53** et 1-indanone **62**) devraient, assez facilement, pouvoir être amenées, à température ambiante et moyennant quelques ajustements des conditions opératoires, à des conversions complètes.

Cette perspective sera étudiée et discutée par la suite (cf paragraphe II.5.4).

Pour finir, nous avons pu dégager de cette étude une troisième famille de cétones possédant cette fois une réactivité élevée à température ambiante (molécules en bleu – Figure II.4).

Ces cétones très réactives ont permis d'obtenir d'excellentes conversions en adduits souhaités, supérieures à 95%. De façon remarquable, les réactions ont pu être complétées, avec la 2-indanone **63**, la 2-tétralone **54** et ses dérivés **56** et **64**, en seulement 1h ou 2h, sans formation parasite de l'hydroxy lactame **4**.

Notons que pour une cétone acyclique, la phényl acétone **70** a également démontré une réactivité remarquable, nécessitant cependant un temps de réaction prolongé de 24 h.

Cette étude nous a donc permis d'établir une cartographie des réactivités d'une large gamme de cétones et de substrats *N,O*-acétaliques phthalimidiques, dans notre réaction modèle. Les échelles de réactivité établies seront, dans la suite de ce chapitre, mises à profit pour tenter de repousser les limites de notre réaction d'amidoalkylation. D'une part, avec les partenaires de réactivités intermédiaires, un ajustement des conditions opératoires visant à atteindre une conversion maximale sera étudié. D'autre part, le potentiel des cétones les plus réactives à réagir efficacement avec des *N,O*-acétals de faibles réactivités sera évalué. En particulier, des réactions mettant en jeu des acétoxy lactames portant sur l'azote des substituants désactivants (substrats en noir sur l'échelle de réactivité Figure II.4), voire même des hydroxylactames, seront étudiées.

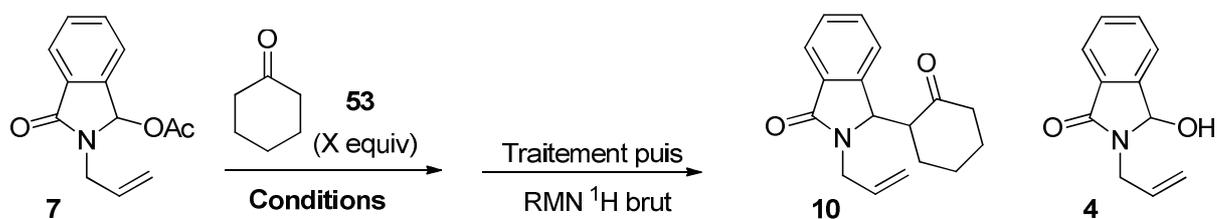
#### II.3.4. Développement d'une méthode par ajout d'anhydride acétique

Dans le but de pousser la conversion des cétones de « réactivité intermédiaire » à un niveau optimal en maintenant la charge de catalyseur à un niveau minimum, l'ajout d'une quantité supplémentaire d'anhydride acétique dans le milieu réactionnel a été testé. L'objectif escompté de cette opération est d'effectuer une ré-acétylation de l'hydroxy lactame formé de manière compétitive, afin de régénérer *in situ* l'acétoxy lactame bien plus réactif dans les conditions catalytiques de notre réaction. La cyclohexanone **53**, qui est représentative de cette famille de cétones de réactivité intermédiaires, a ici été choisie comme cétone modèle. Par ailleurs, dans cette étude, aussi bien l'utilisation du  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  que du  $\text{HNTf}_2$ , comme catalyseurs, ont été considérées. L'ensemble des résultats obtenus avec chacun de ces catalyseurs est présenté dans le tableau II.5 ci-dessous.

Avec  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ , il a ainsi été montré que l'ajout de 0.5 équivalent d'anhydride acétique en début de réaction (conditions A), en utilisant directement l'hydroxy lactame **4** comme substrat, ne permet d'obtenir que 6% d'adduit souhaité (entrée 1). Lorsque la réaction est réalisée à partir de l'acétoxy lactame **7**, une meilleure conversion est observée (46% du produit alkylé), néanmoins plus faible

que dans les conditions standard (conditions B) en l'absence d'Ac<sub>2</sub>O (entrée 2 versus entrée 4). Ces résultats sont vraisemblablement la conséquence d'une inhibition du catalyseur, Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, par l'anhydride acétique. Une procédure efficace où l'anhydride acétique est ajouté après 24h de réaction a en revanche pu être développée (conditions B). Une conversion quantitative en faveur du produit d'amidoalkylation a ainsi pu être (entrée 3) obtenue.

Une série de résultats comparables ont également été obtenus en présence du catalyseur acide de Brønsted, HNTf<sub>2</sub>. La méthode par ajout d'Ac<sub>2</sub>O (conditions B) a à nouveau permis d'améliorer la proportion d'adduit d'alkylation formé par rapport à la méthode standard (84%, entrée 5 versus 59%, entrée 6). Et, comme précédemment, l'ajout d'anhydride en début de réaction (conditions A) a conduit à une chute de la conversion (entrée 7). Rappelons que les conditions standards utilisant Tf<sub>2</sub>NH (5 mol%) comme catalyseur requièrent l'utilisation de seulement 2 équivalents de cétone, pour avoir une conversion optimale (entrée 6 versus entrée 9). Néanmoins, dans cette étude, il a été montré qu'en utilisant 3 équivalents de cyclohexanone **53**, une conversion complète en faveur du produit d'amidoalkylation **10** pouvait également être obtenue (entrée 8).



**Conditions A** : CH<sub>3</sub>CN, t.a., 72h

**Conditions B** : CH<sub>3</sub>CN, t.a., 24h puis 0,5 equiv Ac<sub>2</sub>O, t.a., 24h

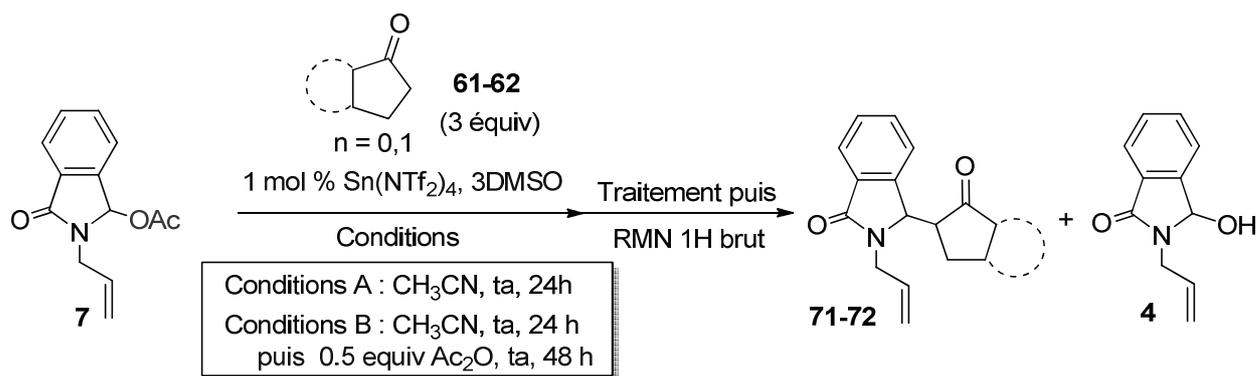
**Conditions C** : 0,5 equiv Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 24h

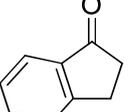
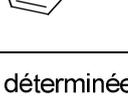
Entrée	X	%catalyseur	Conditions	10 (%)	4 (%)
1 <sup>a</sup>	2	1 mol% Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C	6%	94%
2	2	1 mol% Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		46%	84%
3	3	1 mol% Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	B	100% (80%) <sup>b</sup>	
4	3	1 mol% Sn(NTf <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	A	70%	30%
5	2	5 mol% Tf <sub>2</sub> NH	B	84%	16%
6	2	5 mol% Tf <sub>2</sub> NH	A	59%	41%
7	2	5 mol% Tf <sub>2</sub> NH	C	40%	60%
8	3	5 mol% Tf <sub>2</sub> NH	B	100%	—
9	3	5 mol% Tf <sub>2</sub> NH	A	60%	40%

<sup>a</sup> Réaction réalisée directement à partir de l'hydroxylactame (4); <sup>b</sup> Rendement isolé entre parenthèses.

**Tableau II.5** : Méthode par ajout d'anhydride acétique

Nous avons ensuite tenté d'appliquer cette méthode à deux autres cétones, la cyclopentanone **61** et l'indanone **62**, qui avaient démontré une réactivité proche de celle de la cyclohexanone **53** dans notre réaction modèle (Echelle de réactivité-Figure II.4). L'utilisation de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> a ici été préférée au HNTf<sub>2</sub>.



Entrée	Cétone	Conditions	<b>63-64</b> (%) <sup>a</sup>	<b>4</b> (%)
1	 <b>61</b>	A	<b>71</b> 52%	48%
2	 <b>61</b>	B	<b>71</b> 46%	54% <sup>b</sup>
-----				
3	 <b>62</b>	A	<b>72</b> 72	28%
4	 <b>62</b>	B	<b>72</b> 84%	16%

<sup>a</sup> Proportions déterminées par RMN 1H; <sup>b</sup> Mélange d'hydroxy- et d'acétoxy lactame

**Tableau II.6 :** Evaluation de la méthode par ajout d'anhydride d'acétique avec la cyclopentanone et la 1-indanone

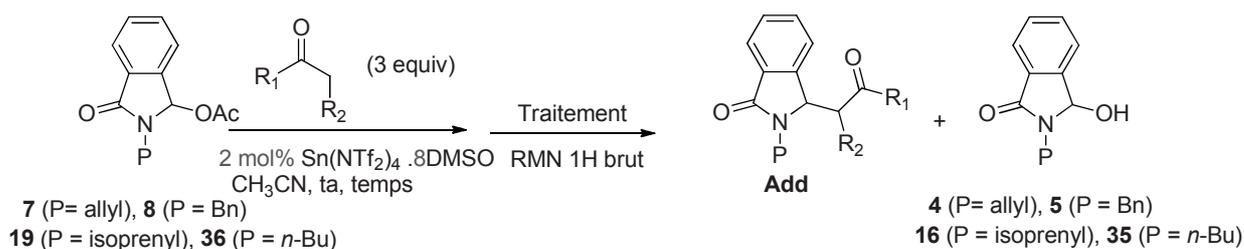
Avec la cyclopentanone **61**, la méthode par ajout d'anhydride acétique n'a pas permis d'améliorer les résultats obtenus avec la méthode d'alkylation directe standard (entrée 2 versus entrée 1). Ce résultat décevant est néanmoins à contraster car ces essais ont été réalisés à différentes périodes, avec des lots de catalyseurs de qualités variables. En effet, comme précédemment mentionné, une érosion de l'efficacité catalytique des lots de catalyseurs a été observée avec le temps. Il serait donc nécessaire de réitérer ces essais pour juger de l'apport de la méthode par ajout d'Ac<sub>2</sub>O dans la réaction avec la cyclopentanone **61**.

La méthode par ajout s'est en revanche avérée très efficace dans la réaction d'amidoalkylation de la 1-indanone **62**. Ces conditions ont permis d'augmenter la conversion en faveur de la formation du produit **72** par rapport à la méthode standard (84%, entrée 4 versus 72%, entrée 3), toutefois de façon plus modeste que ce qui pouvait être espéré compte tenu du résultat antérieur obtenu en série cyclohexanone **53** (entrée 3, tableau II.5).

Compte tenu des résultats contrastés obtenus selon les cétones employées, l'évaluation de conditions opératoires permettant de pousser la conversion des cétones de réactivités intermédiaires a donc été poursuivie.

### II.3.5. Influence de la charge de catalyseur

Toujours dans le but d'optimiser la réaction d'alkylation catalytique des cétones de réactivités intermédiaires, voire de faibles réactivités, l'influence d'une augmentation de la charge de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  à 2 mol% a ensuite été évaluée. Dans cette série d'expériences, une large gamme de cétones a été mise en réaction avec l'acétoxy lactame **7**, en utilisant les conditions standard préalablement établies (nombre d'équivalents de cétone, concentration du substrat de départ, nature du solvant..) (Tableau II.7). Dans la plupart des cas, il est à noter que les temps des réactions ont également été prolongés afin d'assurer une conversion maximale.



Entrée	Cétone	Substrat	temps	Add / OH	Rdt <sup>a</sup>	Entrée	Cétone	Substrat	temps	Add / OH	Rdt <sup>a</sup>
1		7	40 h	57:43 <sup>b</sup>	42%	8		7	64 h	>99:1	94%
2		7	40 h	72:28	62%	9		7	64 h	94:6	90%
3		7	40 h	68:32	65%	10		7	40 h	>99:1	86%
4		7	40 h	72:28 <sup>b</sup>	57%	11		8	72 h	>99:1	94%
5		7	64 h	90:10	84%	12 <sup>c</sup>		7	2 h	>99:1	99%
6		36	64h	93:7	87%	13 <sup>c</sup>		7	1 h	>99:1	86%
7		19	64h	78:22	69%						

<sup>a</sup> Rendement isolé; <sup>b</sup> Mélange hydroxy/acétoxy lactame; <sup>c</sup> Résultats obtenus avec 1 mol% d'étain  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4 \cdot 4\text{DMSO}$

**Tableau II.7** : Réactions catalysées par 2 mol% de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$

Dans la plupart des cas, l'utilisation de 2 mol% de catalyseur a permis d'améliorer les proportions des produits d'alkylation correspondants d'environ 20% (à comparer avec les résultats présentés sur la figure II.4).

De façon remarquable, les réactions avec les cétones les moins réactives **60**, **52**, **69**, **61** ont permis d'atteindre des niveaux de conversions satisfaisants et les produits correspondants ont pu être isolés avec des rendements compris entre 42% et 65%. Un gain significatif de réactivité a également été observé dans les réactions avec la cyclohexanone **53**, non seulement avec les acétoxy lactames **7** et **36** les plus réactifs mais également avec l'acétoxy lactame **19** qui, selon notre échelle de réactivité (figure II.1), présente une réactivité intrinsèque assez faible.

Ainsi le simple fait de doubler la charge de catalyseur de 1 à 2 mol% permet pratiquement de combler le fossé entre les réactions délicates et les plus favorables.

Les cétones **63** et **54**, les plus réactives, n'ont quant à elles nécessité l'utilisation que de 1 mol% de catalyseur, donnant rapidement des conversions complètes (en 1 h et 2 h respectivement), sans formation compétitive des hydroxy lactames correspondants (entrées 12 et 13). Notons que les produits d'alkylation ont été isolés avec des rendements isolés élevés (86%-99%).

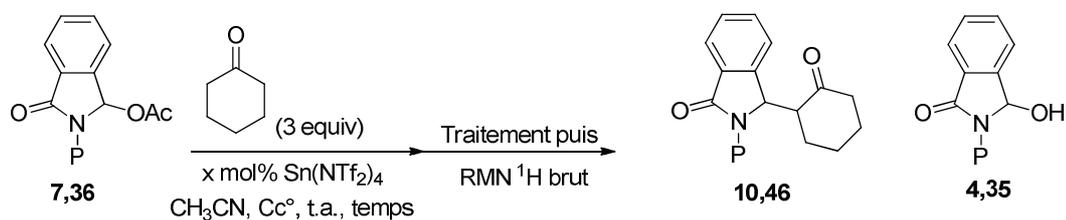
### II.3.6. Influence de la durée de réaction et de la concentration

Afin d'estimer l'influence d'un allongement du temps de réaction et d'évaluer l'impact de la concentration sur l'efficacité de notre réaction d'amidoalkylation, quelques essais complémentaires ont été réalisés avec notre cétone modèle, la cyclohexanone **53** (Tableau II.8).

Les premiers essais mettent en jeu l'acétoxy lactame *N*-allyl **7**, en présence de 2 mol% de catalyseur. On constate qu'une augmentation de la dilution ou de la durée de la réaction n'influencent pas, dans ces conditions, l'efficacité de la réaction (entrées 1-3). En revanche, lorsque seulement 1 mol% de catalyseur est utilisé, il apparait légèrement bénéfique d'allonger la durée de la réaction (entrée 6 versus entrée 4). Un essai de réaction sans solvant a également été réalisé sans succès. Au contraire, une légère diminution de la réactivité a été observée dans ce cas (entrée 5 versus entrée 4).

Au vu de ces résultats, il a été choisi de re-tester l'alkylation de la cyclohexanone **53** avec l'acétoxy lactame **36** portant une chaîne butyle sur l'azote. Avec ce substrat qui, contrairement aux autres

acétoxy lactames testés, possède un groupe protecteur ne comportant pas d'insaturation ou d'hétéroatome pouvant interagir avec le catalyseur, une nette augmentation de la conversion a été observée en prolongeant la réaction jusqu'à 72 h (93%, entrée 8 versus 70%, entrée 7).



Entrée	Substrat	Charge de catalyseur	Concentration	Temps(h)	Produit (%) <sup>a</sup>	Hydroxy <sup>a</sup>
1	7	2 mol%	0.5 M	24 h	10 89%	11%
2	7	2 mol%	0.3 M	24 h	10 87%	13%
3	7	2 mol%	0.5 M	64 h	10 90%	10%
4	7	1 mol%	0.5 M	24 h	10 77%	23%
5	7	1 mol%	sans solvant	24 h	10 67%	33%
6	7	1 mol%	0.35 M	64 h	10 83%	17%
7	36	1 mol%	0.5 M	24 h	46 70%	30%
8	36	1 mol%	0.5 M	72 h	46 93%	7%

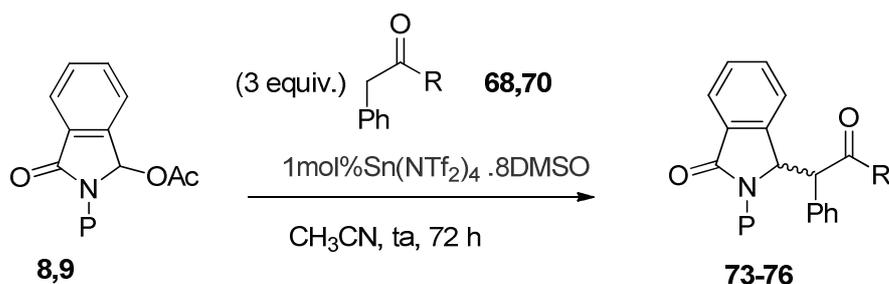
<sup>a</sup> Proportions déterminées par RMN 1H du brut réactionnel

**Tableau II.8:** Influence de la concentration et de la durée de la réaction

A des fins synthétiques, un allongement de la durée réactionnelle semble donc préférable (même si son influence semble parfois peu marquée) *a priori* lorsque seulement 1 mol% de catalyseur est utilisé.

En utilisant les conditions réactionnelles mises au point, et sur la base des échelles de réactivité établies, nous avons ensuite montré qu'il était possible de combiner des partenaires réactionnels de réactivités intermédiaires et d'obtenir les produits d'amidoalkylation correspondants avec des rendements plus que satisfaisants d'un point de vue synthétique.

Quelques résultats représentatifs ont été regroupés dans le tableau II.9.



Entrée	Substrat	P	Cétone	R	Produit (%) <sup>a</sup>
1	<b>8</b>	Bn	<b>68</b>	Ph	<b>73</b> 91%
2	<b>8</b>	Bn	<b>70</b>	Me	<b>74</b> 94%
3	<b>9</b>	propargyl	<b>68</b>	Ph	<b>75</b> 94%
4	<b>9</b>	propargyl	<b>70</b>	Me	<b>76</b> 67%

<sup>a</sup> Rendement isolé

**Tableau II.9:** Amidoalkylation de la 2-phénylacétone **70** et de la 2-phénylacétophénone **68**

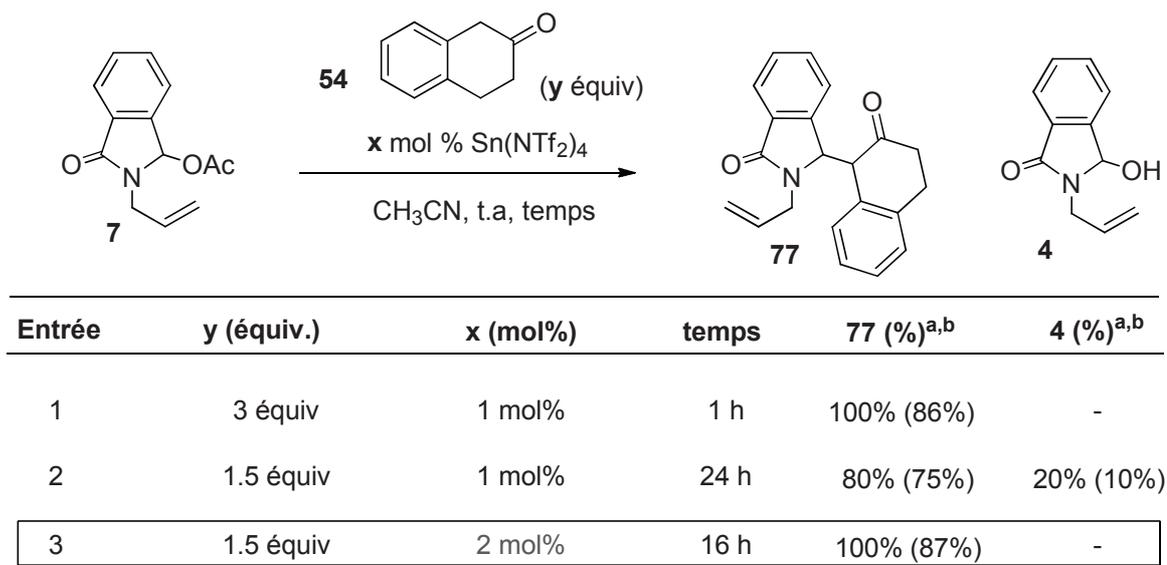
Ainsi, les réactions combinant la 2-phénylacétone **70** ou la 2-phénylacétophénone **68** avec l'acétoxy lactame *N*-benzyl **8** ont pu conduire, après 72 heures, aux produits amidoalkylés correspondants avec des rendements élevés de 91% et 94%, respectivement (entrées 1 et 2). Un résultat similaire a été obtenu pour l'amidoalkylation de la cétone **68** avec le *N,O*-acétal **9** (94%, entrée 3).

De même, malgré l'utilisation d'un acétoxy lactame **9** de réactivité moyenne, la méthode mise au point a permis de former le produit d'amidoalkylation **76** avec un rendement satisfaisant de 67% (entrée 4).

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles avec les cétones de réactivités intermédiaires, l'évaluation du potentiel des cétones les plus réactives à réagir dans des conditions opératoires plus douces ou avec les substrats *N,O*-acétaliques les moins réactifs a été considéré pour tenter de repousser les limites de notre réaction.

### II.3.7. Evaluation du potentiel de la 2-tétralone (54) et de la 2-indanone (62)

Suite aux excellents résultats préliminaires (Figure II.4) qui sont rappelés dans le tableau II.10 (entrée 1) ci-dessous, la 2-tétralone **54** a démontré une réactivité très élevée dans les conditions standard développées (1mol% Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 3 équivalents de cétone, CH<sub>3</sub>CN, t.a.) fournissant le produit d'amidoalkylation **77** avec un rendement de 86 %, après seulement 1 heure de réaction.



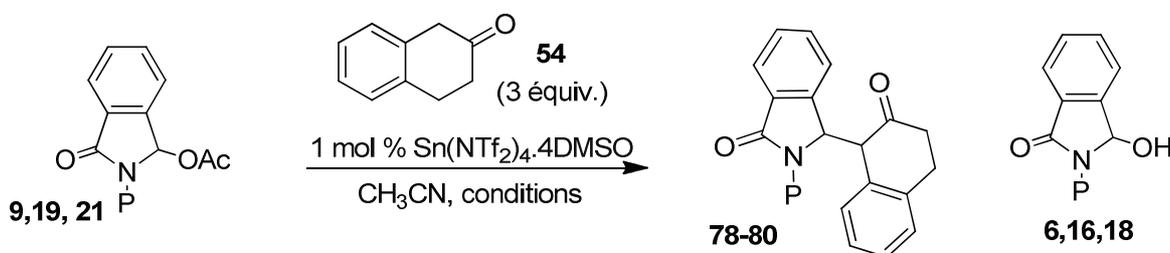
<sup>a</sup> Proportion déterminée par RMN <sup>1</sup>H; <sup>b</sup> Rendement isolé entre parenthèses

**Tableau II.10** : Influence de la stœchiométrie sur la réaction d'amidoalkylation de la 2-tétralone (**54**) avec l'acétoxy lactame (**7**)

Des essais visant à abaisser la stœchiométrie du nucléophile à 1.5 équiv ont donc été tenté, d'une part pour améliorer l'aspect environnemental de la réaction, mais également pour éviter des problèmes de purifications que nous rencontrons sur d'autres réactions (Tableau II.10). La réaction fonctionne relativement bien avec 1 mol% de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, mais la conversion semble bloquée après 24h de réaction et, lors de la purification, 75% de l'adduit de Mannich **77** ainsi que 10% d'hydroxy lactame **4** ont été isolés (entrée 2). Afin d'améliorer la conversion, un essai avec 2 mol% de catalyseur dans les mêmes conditions a été réalisé. Cette fois, une analyse par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel après 16 heures de réaction a montré la formation exclusive du produit amidoalkylé (entrée 3). Après purification, ce dernier a pu être isolé avec 87% de rendement, montrant que, dans ces conditions, il est possible d'obtenir un résultat équivalent à celui obtenu dans les conditions standard précédemment établies.

### II.3.7.a. Evaluation avec des substrats présentant une réactivité limitée

Quelques substrats qui avaient démontré une réactivité décevante avec la cyclohexanone ont ensuite été testés avec la 2-tétralone **54**. Les acétoxy lactames sélectionnés pour cette partie de l'étude sont des substrats phthalimidiques portant sur l'azote des substituants s'étant avérés désactivant lors de l'alkylation modèle (métallyle, isoprényle, propargyle, Figure II.3, échelle de réactivité). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.11. On remarque que l'utilisation de la 2-tétralone **54** permet maintenant d'avoir des conversions totales et rapides, en 2h à 5h de réaction seulement, à température ambiante (entrées 1-3). Les produits d'alkylation correspondants **78-80** ont en outre pu être isolés avec des rendements satisfaisants (67-81%), après purification par chromatographie sur colonne de silice.



Entrée	Substrat	adduits	P	Conditions	Rdt (%) <sup>a</sup>	OH (%)
1	<b>21</b>	<b>78</b>		t.a, 2h	67% (67%)	—
2	<b>19</b>	<b>79</b>		t.a, 2h.30	100% (81%)	—
3	<b>9</b>	<b>80</b>		t.a, 5h	100% (72%)	—

<sup>a</sup> Rendements isolés entre parenthèses

**Tableau II.11** : Evaluation de la 2-tétralone avec des substrats présentant une réactivité limitée

Au travers de ces exemples, il est donc démontré que la forte réactivité intrinsèque de la 2-tétralone **54** permet de surmonter la faible réactivité des substrats *N,O*-acétaliques utilisés comme agents d'amidoalkylation.

### II.3.7.b: Evaluation de la réactivité des hydroxylactames parents

Compte tenu de la forte réactivité démontrée de la 2-tétralone **54**, et dans une moindre mesure de la 2-indanone **63**, il a été envisagé de tester l'amidoalkylation de ces cétones en utilisant directement les hydroxylactames parents comme partenaires réactionnels. Ceci nous permettrait d'atteindre des conditions réactionnelles quasi-idéales (critères d'économie d'atomes en particulier) puisque une simple molécule d'eau serait libérée comme seul sous-produit de la réaction. Rappelons qu'avec la cyclohexanone **53**, une absence de réactivité avait été observée dans les conditions standards mises au point (schéma II.42).

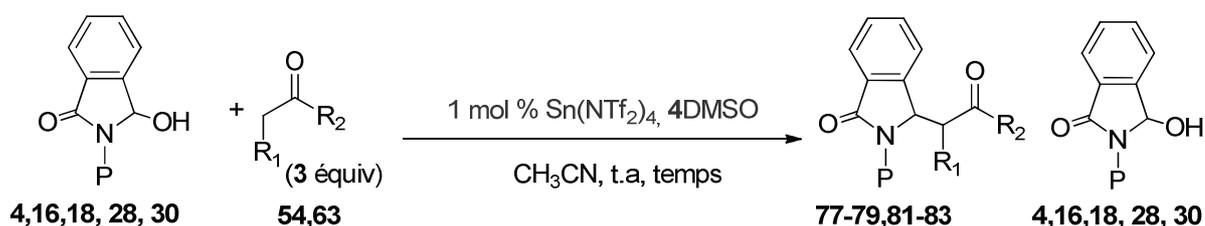
Dans un premier temps, la faisabilité de l'amidoalkylation de la 2-tétralone **54** et de la 2-indanone **63** avec l'hydroxy lactame *N*-allyl **4** a été étudiée (entrée 1-3). Avec la cétone **54** particulièrement réactive, une conversion significative de l'hydroxy lactame **4** a été observée après 8 heures de réaction à température ambiante (72%, entrée 1, tableau II.12). En prolongeant la réaction jusqu'à 24 heures, une nette amélioration de la conversion est observée (91%), montrant que la réaction est lente mais continue de progresser (entrée 2). Notons qu'ici une conversion complète de l'hydroxy lactame **4** de départ n'a pas été observée. Néanmoins, sur la base de l'étude qui précède, un allongement de la durée réactionnelle devrait en toute logique permettre d'amener cette réaction à son terme.

Lorsque la 2-indanone **63** a été utilisée, une conversion complète de l'héminaminal de départ a été obtenue, moyennant 48 heures de réaction à température ambiante (entrée 3).

Compte tenu de ces résultats très encourageants, il a ensuite été envisagé de tester deux réactions mettant en jeu des hydroxy lactames porteurs de groupes désactivants sur l'azote (isoprényl, métallyl). A nouveau, il a été observé que la forte réactivité de la 2-tétralone **54** permet de surmonter la faible réactivité du partenaire électrophile qui lui est opposé. Dans les deux réactions testées, des conversions complètes ont été obtenues après 44 heures et les adduits correspondants ont été isolés avec d'excellents rendements (98% et 92% respectivement, entrées 4-5).

Conformément à nos attentes, la 2-indanone **63** a démontré une réactivité plus faible, même insuffisante lorsque l'hydroxylactame **30** faiblement réactif a été utilisé. Malgré un temps de réaction prolongé, la conversion a été stoppée à 55% (entrée 6). En revanche, avec

l'hydroxylactame **28** de réactivité intermédiaire, la formation exclusive du produit alkylé a été observée après 44 heures de réaction (entrée 7).



Entrée	Substrat	P	Cétones	Temps (h)	Produit <sup>a</sup> (%)	Hydroxylactame (%) <sup>a</sup>
1	4			8 h	<b>77</b> 72% (91%) <sup>b</sup>	28%
2	4			24 h	<b>77</b> 91% (80%) <sup>b</sup>	9%
3	4			48 h	<b>81</b> 100% (66%) <sup>b</sup>	-
4	16			44 h	<b>79</b> 100% (98%) <sup>b</sup>	-
5	18			43 h	<b>78</b> 100% (92%) <sup>b</sup>	-
6	30			54 h	<b>82</b> 55 %	45%
7	28			44 h	<b>83</b> 100% (92%) <sup>b</sup>	-

<sup>a</sup> Proportions déterminées par analyse RMN 1H du brut; <sup>b</sup> rendement isolé entre parenthèses

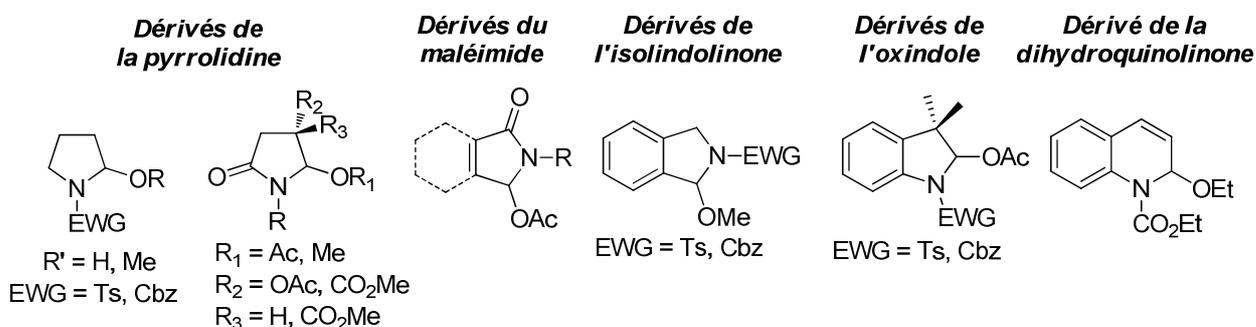
**Tableau II.12** : Amidoalkylation directe à partir d'hydroxylactames

Il est important de souligner que ces résultats sont les premiers exemples de réaction d'amidoalkylation catalytique directe de cétones utilisant des hydroxy lactames comme agent alkylant, s'effectuant de surcroît dans des conditions douces.

## II.4. Généralisation : Evaluation de *N,O*-acétals variés

Afin d'examiner la portée de cette variante douce, nous avons jugé important dans un premier temps de démontrer que la réaction n'est pas limitée à l'utilisation de *N,O*-acétals dérivés du phtalimide. L'évaluation de divers précurseurs d'ions N-acyliminiums, susceptibles de réagir dans nos conditions d'amidoalkylation directe de cétones, a donc été entreprise.

La structure des différentes familles de *N,O*-acétals testés est illustrée sur la figure II.5 ci-dessous. Des *N,O*-acétals possédant un squelette pyrrolidinique ou dérivés de la saccharine, du maléimide, de l'isoindolinone, de l'oxindole ou encore de la dihydroquinolinone ont été sélectionnés pour cette partie de l'étude.



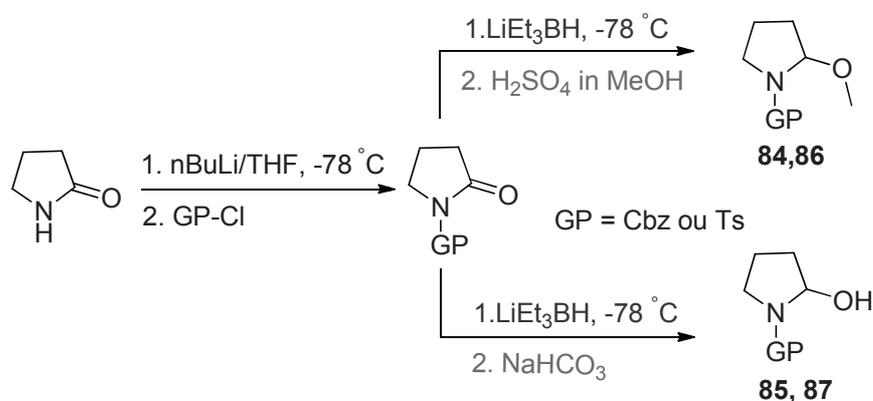
**Figure II.5 :** Structure des *N,O*-acétals évalués

Certains de ces substrats sont commerciaux mais la plupart ont été préparés selon des procédures bien établies et maîtrisées dans notre laboratoire. Les séquences réactionnelles utilisées pour leur synthèse seront brièvement présentées, avant leur utilisation. Sur la base de nos études précédentes, trois cétones modèles ont été choisies pour cette étude : la cyclohexanone **53** appartenant à la famille des cétones de réactivité intermédiaire, la 2-tétralone **54** et la 2-indanone **63** qui ont démontré les meilleures réactivités.

### II.4.1. Amidoalkylation avec des *N,O*-acétals dérivés de la pyrrolidine

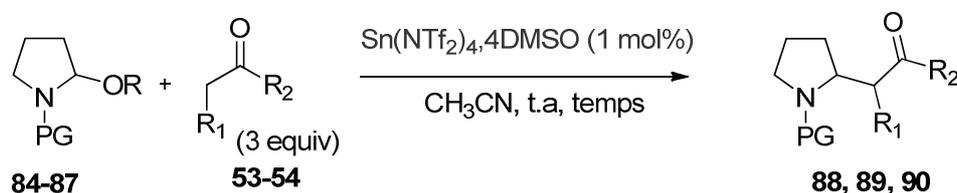
La généralisation a été tout d'abord étudiée avec des précurseurs d'ions N-acyliminiums endocycliques non aromatiques. En particulier, l'utilisation de *N,O*-acétals possédant un groupement électro-attracteur exocyclique (Cbz ou Ts), reconnu pour leur réactivité élevée dans les réactions d'amidoalkylations catalytiques (voir schéma II.20), a été considérée.

Les acétals *N*-CBz et *N*-Ts **84-87** ont été préparés en deux étapes à partir de la pyrrolidinone, suivant la séquence réactionnelle présentée sur le schéma II.44.



**Schéma II.44** : Synthèse des composés **84-87**

Ce type de substrat présente une réactivité extrêmement élevée en chimie des ions *N*-acyliminiums traditionnelle, en particulier en présence de catalyseurs acides de Brønsted.<sup>104</sup> Aussi, pour ces substrats, nous attendions un excellent profil de réaction dans l'amidoalkylation de cétones telles que la cyclohexanone **53** et la 2-tétalone **54**.



Entrée	Substrat	Cétone	temps	Produit (%) <sup>a</sup>
1	<b>84</b> (PG = Cbz, R = Me)	<b>53</b> <sup>b</sup>	4 h	<b>88</b> 48%
2	<b>84</b> (PG = Cbz, R = Me)	<b>54</b>	3 h	<b>89</b> 87%
3	<b>85</b> (PG = Cbz, R = H)	<b>54</b>	15 h	<b>89</b> 61%
4	<b>86</b> (PG = Ts, R = Me)	<b>54</b>	5 h	<b>90</b> 84%
5	<b>87</b> (PG = Ts, R = H)	<b>54</b>	3 h 30	<b>90</b> 87%

<sup>a</sup> Rendement isolé; <sup>b</sup> 1,2 équiv de cétone utilisé

**Tableau II.13** : Amidoalkylation directe à partir des *N,O*-acétals (**84-87**)

En dépit de la possibilité d'une  $\beta$ -élimination compétitive, nous avons été heureux de constater que cette classe de précurseurs d'ions *N*-acyliminium a permis d'alkyler les cétones testées (tableau II.13). Des résultats cependant variables, cohérents avec les réactivités intrinsèques des cétones

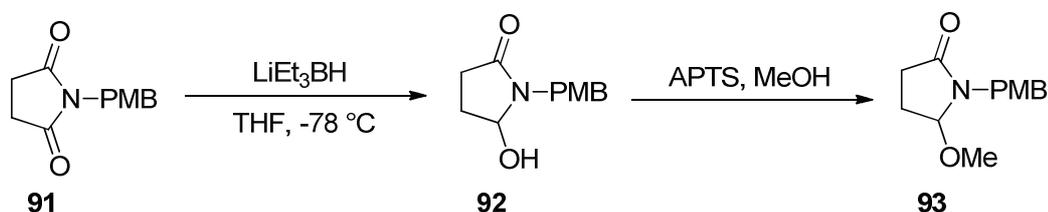
utilisées, ont été obtenus avec les substrats possédant un motif *N*-carbamate. Ainsi, la réaction avec la cyclohexanone **53** a conduit au produit **88** avec un rendement moyen de 48%. Dans cet essai, une conversion rapide (4 h), malheureusement peu sélective (formation de sous-produits polaires), a été observée (entrée 1).

La réaction avec la 2-tétralone **54** s'est quant à elle avérée plus efficace, fournissant le produit alkylé **89** avec 87% de rendement, après purification (entrée 2). Une baisse de rendement a par ailleurs été obtenue lorsque la réaction est effectuée directement à partir du substrat hémiaminal **85** (R=H) (entrée 3). Signalons que le suivi de l'avancement de cette réaction s'est, dans cet essai, avéré difficile (profil assez complexe). Un temps de réaction plus long a donc été appliqué, pour s'assurer d'une réaction complète.

Les dérivés de pyrrolidinone **86** et **87** avec un groupe tosyl sur l'atome d'azote ont ensuite été testés. Il est attendu que ces composés possèdent une réactivité plus faible que leurs analogues carbamates, ce qui pourrait être bénéfique dans une réaction telle que la notre qui met en jeu un partenaire de faible nucléophilie.

Et, effectivement, que ce soit avec la cyclohexanone **53** ou avec la 2-tétralone **54**, les produits d'alkylation ont été obtenus avec des rendements compris entre 84% et 90%, dans des temps relativement courts (entrées 4-5).

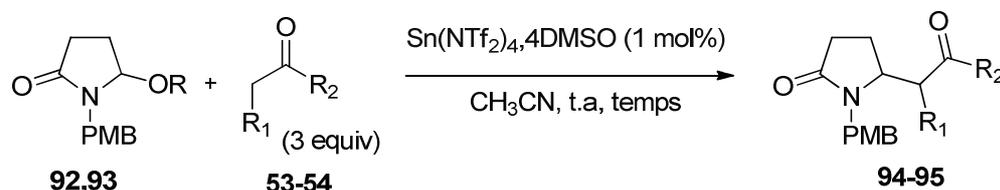
L'évaluation des substrats *N,O*-acétaliques a été poursuivie avec des dérivés de succinimide *N*-alkylés. Ce dernier a été facilement préparé en trois étapes à partir du succinimide *N*-alkylé **91** (schéma II.45).



**Schéma II.45:** Procédure générale pour la préparation des composés **92** et **93**

Une tendance similaire à celle observée en série pyrrolidinone (tableau II.13) a été observée dans les réactions d'amidoalkylation avec ces hydroxy- et méthoxy lactames **92** et **93** dérivés du succinimide. En effet, le traitement des substrats **93** et **92** dans les conditions standard de

l'amidoalkylation, avec les cétones **53** et **54**, a conduit aux produits **94** et **95** correspondants, avec des rendements de 41% et 93% respectivement.

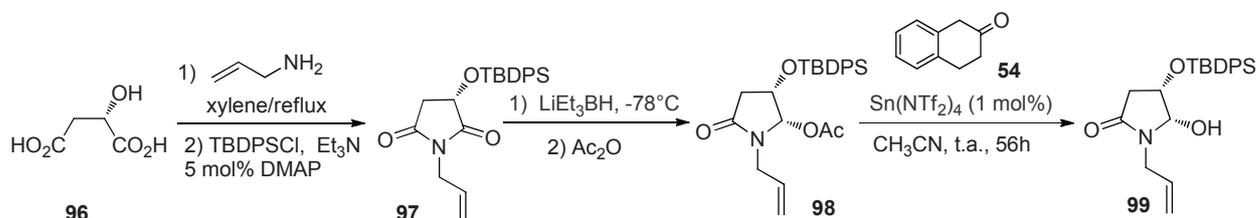


Entrée	Substrat	Cétone	Temps	Produit (%) <sup>a</sup>
1	<b>93</b> (R = Me)	<b>53</b> <sup>b</sup>	6 h	<b>94</b> 41%
2	<b>92</b> (R = H)	<b>54</b>	15 h	<b>95</b> 93%

<sup>a</sup> Rendement isolé; <sup>b</sup> 1,2 equiv de cétone utilisé

**Tableau II.14 : Amidoalkylation directe à partir des *N,O*-acétals (**92-93**)**

Nous avons ensuite testé si notre réaction d'amidoalkylation directe de cétones à température ambiante pourrait être étendue à un *N,O*-acétal chiral dérivé de l'acide (*S*)-malique. Un *cis*-acétoxy lactame **98** énantiopur portant un groupement sur le groupement hydroxyle adjacent a été préparé à partir de l'acide (*S*)-malique (schéma II.46). Malheureusement, seule la formation de l'hydroxy lactame correspondant a été observée après 56 heures de réaction, en présence de 2-tétralone **54**.



**Schéma II.46 : Préparation et évaluation du *N,O*-acétal (**98**)**

Dans la dernière partie de ce travail dédié à l'évaluation des partenaires *N,O*-acétaliqes, quelques alcoxy- ou acétoxy lactames précurseurs d'intermédiaires *N*-acyliminums stabilisés ont été considérés. En effet, par analogie avec les résultats obtenus en série phthalimide, il est attendu que les substrats qui conduisent à un intermédiaire cationique stable et robuste, possédant de ce fait une durée de vie suffisamment longue, devraient être plus adaptés aux réactions mettant en jeu un partenaire nucléophile de force limitée, telle qu'une cétone.

## II.4.2 Avec des dérivés de maléimides

Un dérivé de phthalimide partiellement réduit **102** et un dérivé du maléimide **105** ont tout d'abord été synthétisés en trois étapes, à partir de l'anhydride 3,4,5,6-tetrahydrophtalique et du maléimide respectivement (schéma II.47).

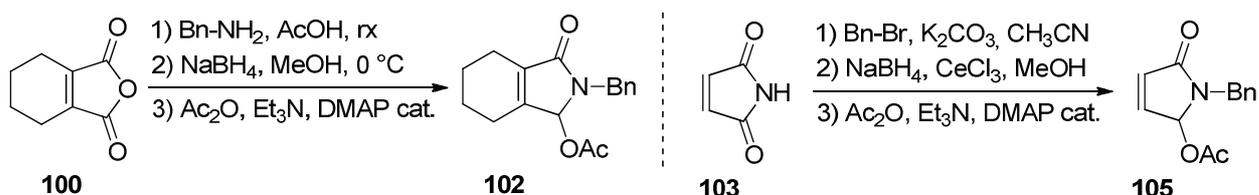
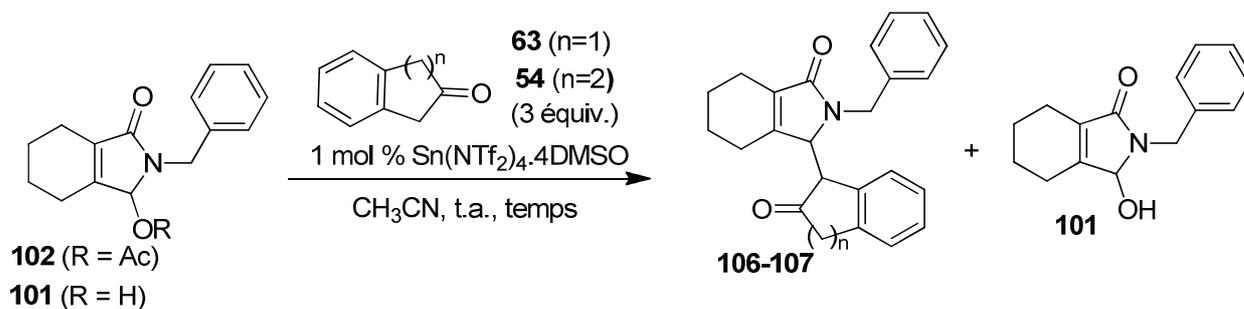


Schéma II.47 : Préparation des l'acétoxy lactames **102** et **105** dérivé du phthalimide partiellement réduit et du maléimide respectivement

Le substrat **102**, pour lequel nous attendions une réactivité modérée, a été testé dans les conditions standards avec les deux cétones les plus réactives **63** et **54**. Moyennant des temps de réactions suffisamment longs, il a été montré que, dans le cas des deux cétones, les adduits d'alkylation ont pu être isolés avec des rendements satisfaisants (73% et 70% respectivement, entrées 2 et 4).

Au cours de ces réactions, on a observé la formation de l'hydroxy lactame **101** correspondant qui a ensuite été lentement transformé en produit. La faisabilité de la réaction directe à partir de l'hémiaminal **101** a donc été testée.

Cependant, malgré un temps de réaction de 64 h, seule une conversion partielle a été obtenue dans les conditions standard (entrée 5).



Entrée	Substrat	Cétone	temps	Produit (%) <sup>a</sup>	<b>57</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>102</b>	<b>63</b> (n = 1)	3 h	<b>106</b> 42%	28%
2	<b>102</b>	<b>63</b> (n = 1)	72 h	<b>106</b> 73%	—
3	<b>102</b>	<b>54</b> (n = 2)	1 h	<b>107</b> 43%	37%
4	<b>102</b>	<b>54</b> (n = 2)	24 h	<b>107</b> 70%	7%
5	<b>101</b>	<b>54</b> (n = 2)	64 h	<b>107</b> 42% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>

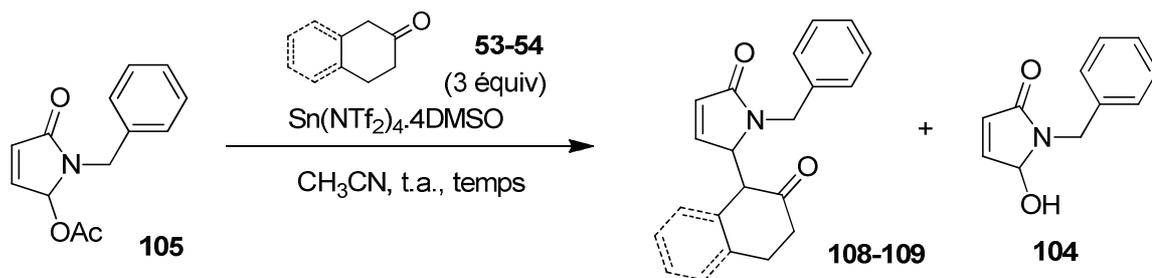
<sup>a</sup> rendement isolé ; <sup>b</sup> Proportion déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut - produit non isolé

**Tableau II.15** : Amidoalkylation directe à partir des N,O-acétals (**101**) et (**102**)

Des résultats plus mitigés ont été obtenus avec le dérivé du maléimide **105** (tableau II.16). Une absence totale de réactivité a tout d'abord été observée avec la cyclohexanone **53**, alors qu'avec la 2-tétralone **54**, une réactivité assez faible a été observée (entrées 1-2).

En effet, dans les conditions standards utilisant 1 mol% de catalyseur, le produit d'alkylation a pu être isolé avec un rendement décevant de 33%.

Une augmentation significative du rendement a toutefois pu être obtenue en doublant la charge de catalyseur utilisée (entrée 3).



Entrée	Cétone	Qtte catalyseur	temps	108-109 (%) <sup>a</sup>	104 (%) <sup>b</sup>
1		1 mol%	24 h	0% <b>108</b>	100%
2		1 mol%	23 h	33% <b>109</b>	n.d.
3	"	2 mol%	23 h	54% <b>109</b>	n.d.

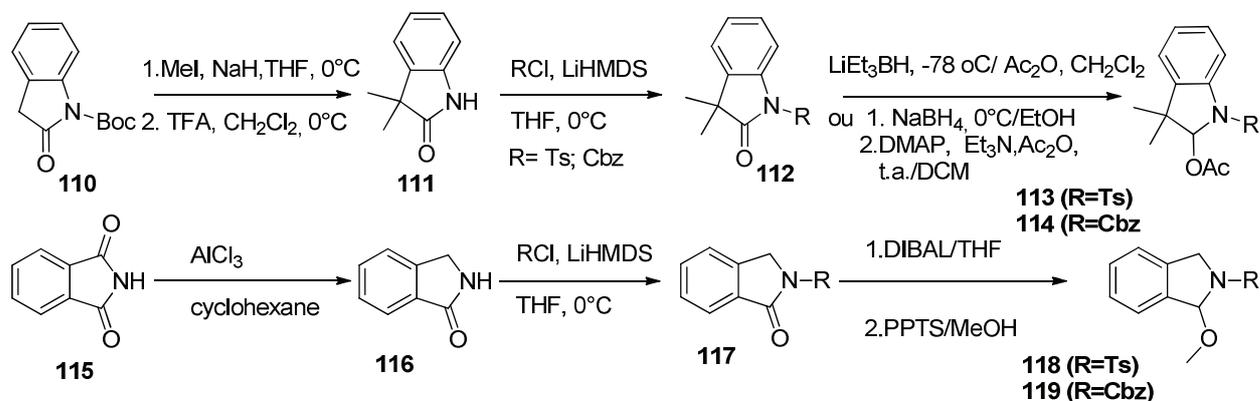
<sup>a</sup> rendement isolé ; <sup>b</sup> Proportion déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut - produit non isolé. n.d. = non déterminé

**Tableau II.16** : Amidoalkylation directe à partir du N,O-acétal (**105**)

Il est à noter que dans cette série, une dégradation rapide des produits d'alkylation après leur isolement a été observée, ce qui peut partiellement expliquer les faibles rendements obtenus.

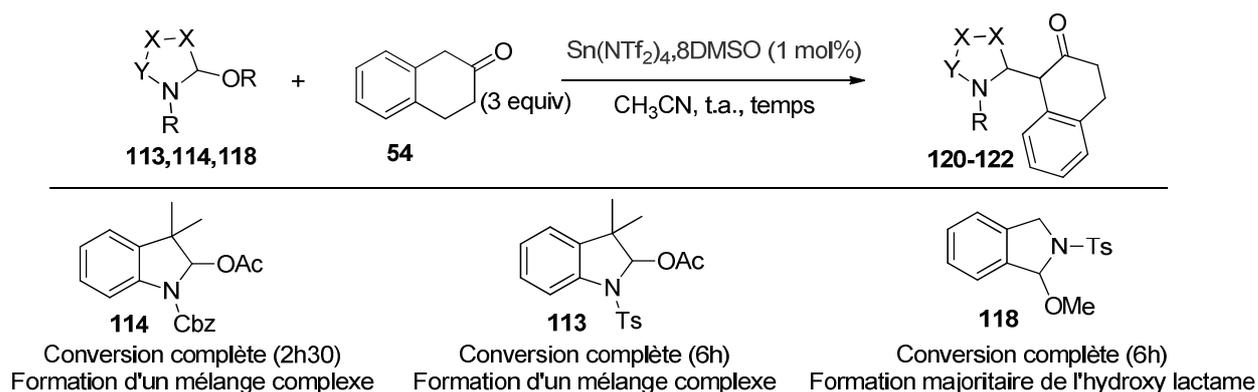
### II.4.3. Avec des dérivés de l'oxindole et de l'isoindolinone

Ensuite, l'utilisation des *N*-Ts et *N*-Cbz acétals **113** et **117** dérivés de l'oxindole et de l'isoindolinone a été étudiée. Il est à noter que, afin d'éviter une réaction d'élimination compétitive, déjà observée en série oxindole, la position adjacente au centre réactionnel a été dialkylée dans le cas des substrats **113** et **114**. La préparation de ces composés est présentée sur le schéma II.48.



**Schéma II.48** : Synthèse des substrats (**113-119**)

Sur la base des résultats précédemment obtenus en série pyrrolidinique, une réactivité satisfaisante était attendue pour cette série de substrats. Dans les conditions standards de la réaction d'amidoalkylation avec la 2-tétralone **54**, une réactivité rapide des substrats oxindoliques **113** et **114** a effectivement été observée. Cependant, seul un mélange complexe de produits a été isolé après traitement. Lorsque la réaction est réalisée dans les mêmes conditions à partir du composé **118**, seule la formation de l'hydroxy lactame a cette fois été observée.

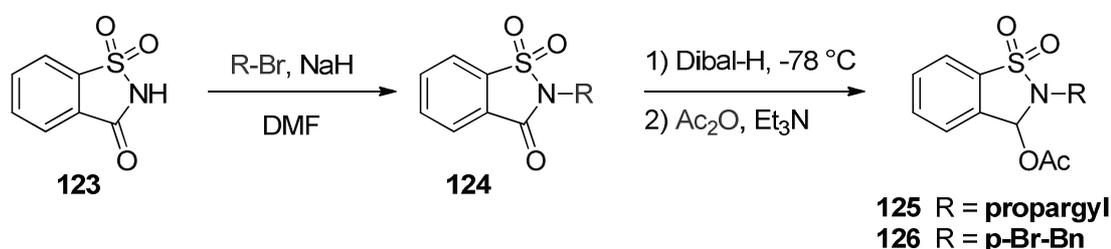


**Schéma II.49** : Evaluation des dérivés de l'oxindole **113-114** et de l'isoindolinone **118**

Des essais complémentaires, avec d'autres cétones en particulier, devront être effectués pour conclure sur la faisabilité (ou non) des réactions d'amidoalkylations avec cette catégorie de *N,O*-acétals.

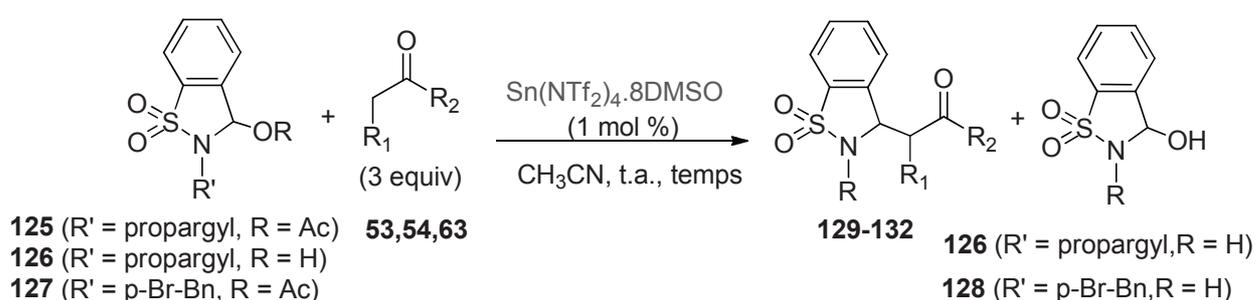
#### II.4.4. Avec de dérivé de la saccharine

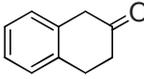
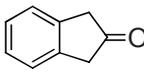
Enfin, des acétoxy sulfonamides (**125-126**) dérivés de la saccharine, qui selon nous devraient avoir une réactivité proche voire supérieure aux dérivés du phthalimide déjà testés, ont été préparés (schéma II.50).



**Schéma II.50** : Préparation des acétoxy lactames (**125**) et (**126**) dérivés de la saccharine

Les essais réalisés avec les cétones **53** et **54**, dans les conditions de réaction standards, ont rapidement démontré le potentiel de cette série de substrats à fournir les produits d'alkylation correspondants (entrées 1-3,5). Cependant, malgré des conversions complètes et des profils de réactions relativement propres, des rendements moyens de l'ordre de 50 % ont été plusieurs fois obtenus. La volatilité et/ou l'instabilité des produits formés, en série *N*-propargyl notamment, pourrait en partie expliquer la perte de matière observée dès le traitement des réactions. Notons par ailleurs qu'un essai avec la 2-tétralone **54** et l'hydroxy sulfonamide **127** a uniquement conduit à la formation d'un mélange complexe (entrée 4, tableau II.17), soulevant à nouveau la question de la stabilité de cette famille de produits et/ou de substrats.



Entrée	Substrat	Cétone	temps	Produit (%) <sup>a,b</sup>	OH (%) <sup>a</sup>
1	<b>125</b>	 <b>53</b>	24 h	<b>129</b> 90% (50%)	10%
2	<b>125</b>	"	72 h	<b>129</b> 100% (50%)	0%
3	<b>127</b>		24 h	<b>130</b> 100% (73%)	0%
4	<b>125</b>	 <b>54</b>	24 h	<b>131</b> n.d. <sup>c</sup>	n.d. <sup>c</sup>
5	<b>126</b>	 <b>63</b>	72 h	<b>132</b> 100% (55%)	0%

a Proportion déterminée par RMN 1H du brut; b rendement isolé entre parenthèses; c Mélange complexe. n.d. = non déterminé

**Tableau II.17** : Amidoalkylation catalytique directe à partir des N,O-acétals **63-65**

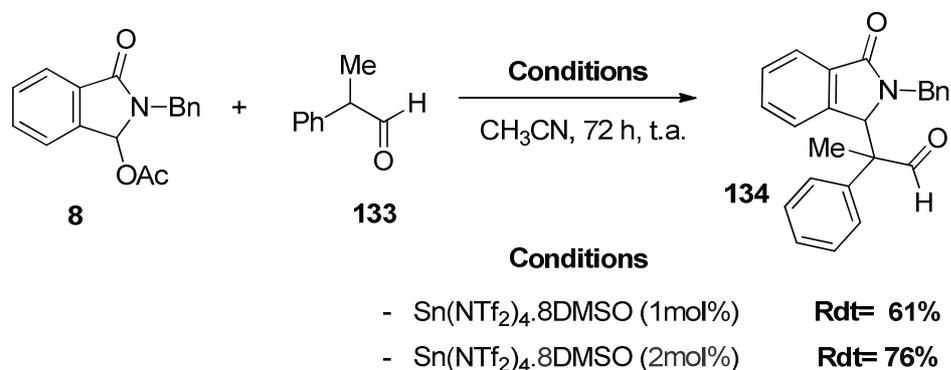
Un essai de réaction avec un dérivé **127** *N*-benzylé a par ailleurs permis de montrer que ces dérivés de la saccharine possèdent une réactivité légèrement supérieure à celle des dérivés du phthalimide analogues, puisqu'une conversion complète du substrat **127** a été observée dès 24 heures de réaction avec la cyclohexanone (entrée 3 versus figure II.4 : Echelle de réactivité des cétones).

## II.5. Réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation d'aldéhyde

Après avoir étudié la variation des précurseurs d'ions *N*-acyliminiums, nous avons ensuite envisagé de tester si notre processus d'amidoalkylation pouvait également être étendu aux aldéhydes. Dans les réactions mettant en jeu des aldéhydes, il est important de contrôler et de limiter la réaction compétitive d'auto-condensation (aldolisation) qui est un problème récurrent. Afin de limiter ce problème, un aldéhyde commercial  $\alpha,\alpha$ -disubstitué **133**, a été sélectionné pour effectuer nos essais préliminaires. Comme le montre le schéma II.51, les premiers essais utilisant l'acétoxy lactame **8** dérivé du phtalimide sont très satisfaisants. Avec 1 mol% de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, une conversion quasi-complète est observée après 72 heures de réaction (ratio adduit/hydroxylactame = 90 :10) et le produit amidoalkylé **134** a pu être isolé avec 61% de rendement.

En augmentant la charge de catalyseur à 2 mol%, une conversion complète a cette fois été observée et un rendement isolé très correct de 76% a été obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de silice.

Il est à noter que cette première série de résultats placerait cet aldéhyde au même niveau que la phénylacétone **95** sur notre échelle de réactivité empirique.



**Schéma II.51:**  $\alpha$ -Amidoalkylation catalytique de l'aldéhyde branché (**133**)

Ces premiers résultats confirment une nouvelle fois l'efficacité du triflimidate d'étain à catalyser des réactions d'amidoalkylation ambitieuses.

En outre, grâce à ces essais préliminaires, nous avons pu démontrer le potentiel mais surtout l'intérêt de cette « variante douce », compatible avec des partenaires aussi fragiles que des aldéhydes. Malheureusement, faute de temps, l'évaluation des aldéhydes comme partenaires de la réaction d'amidoalkylation n'a pu être poursuivie.

## II.6. Conclusion

Au cours de ces travaux, un effort important a été porté sur la première partie de notre étude concernant le développement d'une variante à température ambiante, cette dernière nous a permis dans un premier temps d'évaluer en détails les différents paramètres et partenaires réactionnels intervenant dans la réaction tels que : la charge de catalyseur (de 1 à 2% moles de super acide de Lewis Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), la stœchiométrie de la cétone, la durée de la réaction, la nature du groupe protecteur portée par l'atome d'azote des N,O acétals...

En particulier, l'étude d'une réaction modèle nous a permis d'établir une échelle de réactivité empirique d'une large gamme de cétones, qui a été classée en trois familles se distinguant par leurs réactivités intrinsèques, ce qui nous a permis de dégager une librairie de cétones capables de fournir les dérivés d'alkylation souhaités avec des rendements élevés (figure II.6) sans formation parasite de l'hydroxy lactame parent.

Grâce à leur forte réactivité, nous avons également pu isoler les adduits de Mannich désirés avec d'excellents rendements, y compris dans le cas où le précurseur d'ion *N*-acyliminium est un hydroxy lactame portant un groupe protecteur désactivant sur l'atome d'azote. Ces échelles de réactivité devraient par la suite prouver leur utilité pour le développement de réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytiques directes de cétones.

Au cours de ces travaux, dans le but de repousser les limites la réaction d'amidoalkylation directe de cétone, une méthode par ajout d'anhydride acétique a également été développée. Dans certains cas, cette méthode s'est avérée particulièrement efficace pour notamment limiter la production parasite d'hydroxylactame.

L'ensemble des informations accumulées au cours de cette étude préliminaire a ensuite été mise à profit pour étendre cette variante « à température ambiante ». Afin d'examiner la portée de cette variante douce, nous avons jugé important de démontrer que la réaction n'était pas limitée à l'utilisation de *N,O*-acétals dérivés du phthalimide. L'évaluation de divers précurseurs d'ions *N*-acyliminiums endocycliques, susceptibles de réagir dans les conditions de notre réaction d'amidoalkylation directe de cétones, a donc été réalisée. Enfin, l'extension de notre méthodologie à l'amidoalkylation catalytique directe d'un aldéhyde  $\alpha$ -branché a rapidement été testée, avec succès.

## II.7. Etude de la variante thermique de la réaction d'amidoalkylation catalytique directe des cétones - Résultats

### II.7.1. Objectifs

L'objectif de cette deuxième partie de l'étude est double : Il s'agit d'une part de mettre au point des conditions permettant de réaliser de façon fiable et efficace la réaction d'amidoalkylation directe d'une gamme de cétones la plus large possible, quelque soit leur réactivité intrinsèque.

D'autre part, afin d'améliorer le potentiel synthétique de notre réaction d'amidoalkylation catalytique et de répondre au critère très prisé d'économie d'atomes, nous nous sommes attachés à développer des conditions permettant l'utilisation des hydroxy lactames, comme précurseurs directs des ions *N*-acyliminiums, sans activation préalable sous forme d'acétoxy lactames. De cette façon, le seul sous-produit libéré dans le milieu réactionnel est une simple molécule d'eau, faisant de cette transformation un processus extrêmement éco-compatible.

Rappelons qu'une étude préliminaire avait conduit aux premiers exemples de réactions d'alkylation directe de cétones catalysées par le triflimidate d'étain, à la remarquable charge de 1 mol %, à 70 °C dans l'acétonitrile (Schéma II.21).

L'évaluation du potentiel de ces conditions thermiques sera donc réalisée dans la suite de ce travail. L'accent sera en particulier porté sur les réactions qui ont démontré une efficacité limitée à température ambiante. Sur la base des échelles de réactivité établies dans la première partie de ce travail, les *N,O*-acétals les moins réactifs, à savoir les hydroxy lactames et les acétoxy lactames portant des groupes désactivants sur l'azote, ainsi que les cétones ayant démontré des réactivités intermédiaires voire faibles seront privilégiés (Figure II.3 et II.4).

## II.7.2. Réactions d'alkylation des cétones de réactivités intermédiaires

- Avec la cyclohexanone (**53**)

La cyclohexanone (**53**) est la cétone que nous avons choisie comme partenaire modèle pour l'étude des paramètres influençant la réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation.

Afin d'évaluer le bénéfice des conditions thermiques (par comparaison avec les performances de la variante douce de la réaction), l'amidoalkylation de la cyclohexanone a été réalisée avec différents *N,O*-acétals en présence de 1 mol% de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, au reflux du CH<sub>3</sub>CN.

Dans le cas des substrats *N,O*-acétaliques ayant donné les résultats les moins bons à température ambiante, les acétoxy- et hydroxy lactames correspondants seront systématiquement testés. L'ensemble des résultats obtenus est regroupé dans le tableau II.18.

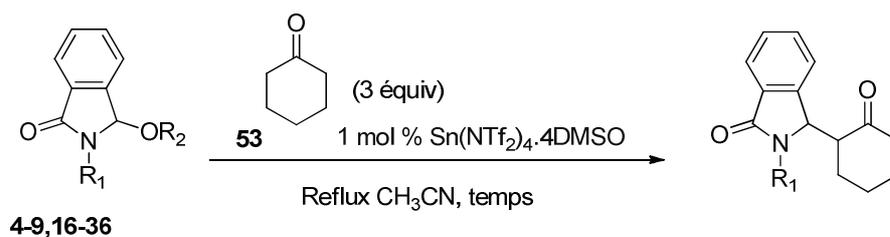
Signalons que les résultats sont classés suivant l'ordre de réactivité des substrats (lorsque R<sub>2</sub> = OAc) observé à température ambiante.

Comme précédemment, les rapports diastéréomériques (r.d.) des produits obtenus ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel.<sup>139</sup> Généralement, les diastéréosélectivités des réactions d'amidoalkylations réalisées sont très faibles et les valeurs de r.d. varient souvent entre 50:50 et 60:40.

Par souci de clarté, les valeurs de r.d. mesurées ne seront donc pas systématiquement présentées dans les tableaux de résultats suivants.

---

<sup>139</sup> Voir la partie expérimentale.



Entrée	Produits	R <sub>1</sub>	temps	R <sub>2</sub>	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	<b>10</b>		4h	H	99%
2	<b>42</b>		2h30	H	98%
3	<b>41</b>		2h30	Ac	55%
4 <sup>c</sup>	<b>43</b>		2h30	Ac	82%
5 <sup>c</sup>				H	(suivi CCM) <sup>d</sup>
6	<b>38</b>		2h30	Ac	94%
7				H	79 <sup>a</sup> %
8	<b>40</b>		2h30	H	88%
9	<b>37</b>		2h30	Ac	71%
10				H	58 <sup>a</sup> %

a le taux de conversion est déterminé par l'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

b déterminé par l'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H

c Réaction conduite dans l'acétonitrile en chauffant à une température de 60°C

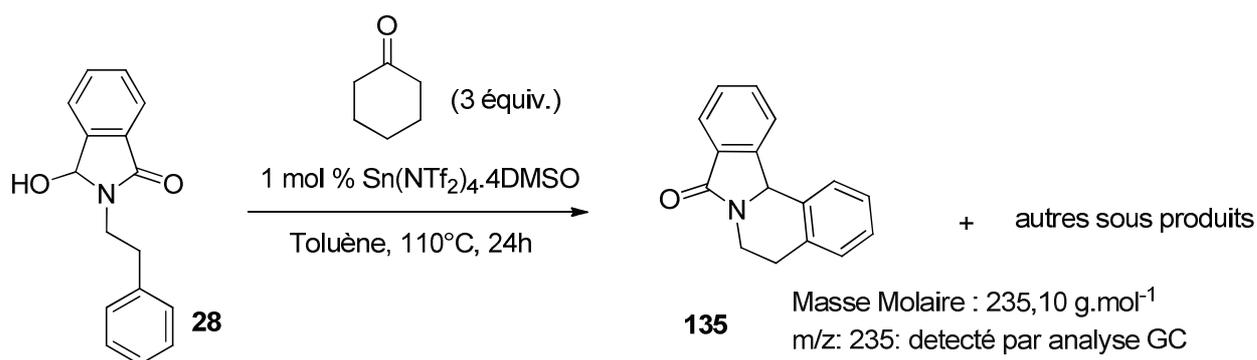
d faible conversion à 60°C (dans l'acétonitrile) et formation du produit cyclique et d'autres produits à 110°C (Reflux toluène)

**Tableau II.18:** Amidoalkylation catalytique de cyclohexanone

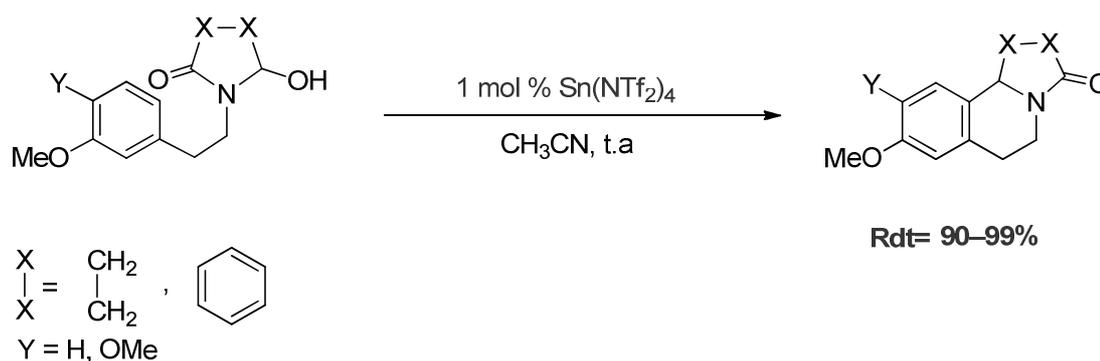
Les réactions des hydroxy lactames N-allyl **4** et N-benzyl **5**, se sont révélées très efficaces, affichant des conversions complètes après seulement 4 h et 2,5 h de réaction respectivement, au reflux de l'acétonitrile (entrées 1-2). Aucune dégradation n'a été observée et les produits alkylés correspondants ont pu être isolés avec d'excellents rendements (98-99%).

De façon surprenante, l'acétoxy lactame **24** (pour lequel nous attendions une bonne réactivité) n'a conduit, dans ces conditions réactionnelles, qu'à 55% de rendement en produit d'amidoalkylation **41** (entrée 3). Le substrat homobenzyl **31**, qui présentait une réactivité comparable à température

ambiante, a quant à lui permis de former le composé **43** avec 82% de rendement (entrée 4). Il est à noter que ce substrat a nécessité la mise au point de conditions particulières. Ainsi, l'optimisation de cette réaction a montré qu'un chauffage à 60°C permettait d'obtenir les meilleurs résultats. Dès lors, l'utilisation de l'hydroxy lactame **28** a également été tentée. Cependant, seule une conversion très faible (observée en CCM) a été observée après 2h30 de chauffage à 60 °C (entrée 5). Le chauffage de la réaction au reflux de l'acétonitrile n'a pas permis d'améliorer ce résultat, favorisant plutôt la formation de sous-produits, parmi lesquels nous avons pu détecter par l'examen GC le produit cyclique **120** issu d'une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire (schéma II.52).



Ce résultat rejoint les résultats décrits récemment à l'URCOM<sup>104,105</sup> et dans lesquels un accès rapide et efficace aux produits cycliques de type **135** a été bien décrit (schéma II.53).



Des résultats très intéressants ont en revanche été obtenus avec les substrats **38**, **40** et **37** substitués par des motifs isoprényle, propargyle et métallyle (entrées 6-10, tableau II.18).

Rappelons que ces composés avaient démontré les réactivités les plus faibles dans les conditions standards à température ambiante. Le chauffage des réactions au reflux de l'acétonitrile a permis cette fois de convertir totalement les substrats, que ce soient les acétoxy- ou les hydroxy lactames correspondants, en seulement 2,5 h, fournissant les cyclohexanones  $\alpha$ -alkylées attendues avec des rendements compris entre 58% et 94%.

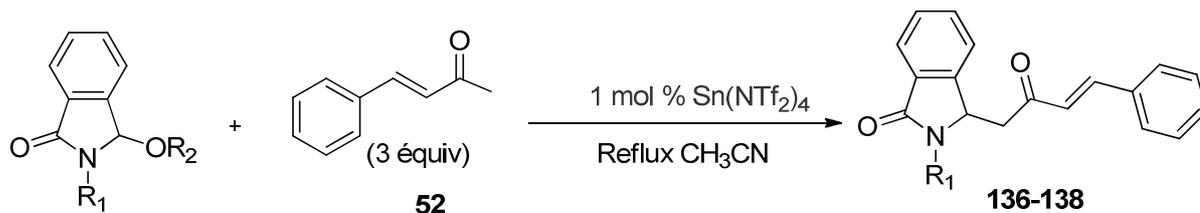
Au sein de cette série de résultats, on note des résultats inférieurs en série isoprényle qui pourraient être expliqués par des interactions compétitives de la double liaison (riche en électrons) du substituant avec le cation stannique.

Néanmoins, la formation d'aucun produit secondaire qui permettrait de soutenir cette hypothèse n'a été observée.

- **Avec la *trans*-4-phényl-butèn-2-one (52)**

Afin de poursuivre l'évaluation du potentiel de la variante thermique de notre réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation, l'utilisation d'une cétone conjuguée, la *trans*-4-phényl-3-butèn-2-one **52** qui a également démontré une réactivité intermédiaire à température ambiante a ensuite été étudiée avec des substrats *N,O*-acétaliques de réactivités intermédiaires ou faibles.

Dans le cas des substrats possédant un substituant *N*-allyle, les produits d'alkylation correspondants devraient en outre présenter un intérêt synthétique notable comme précurseurs de réactions de cyclisation par métathèse, dans le but d'accéder à une famille d'iminosucres polyhydroxylés aromatiques par le biais d'une courte séquence réactionnelle (Voir chapitre III).



Entrée	R <sub>1</sub>	Substrat	Produit	X équiv.	temps	R <sub>2</sub>	Rendement <sup>a</sup> (%)
1		7	<b>136</b>	2	6h	Ac	100%
2		4		2	6h	H	93%
3		24	<b>137</b>	3	1h30	Ac	50%
4		9		3	1h30	Ac	71%
5		6	<b>138</b>	2	1h30	H	73%
6		6		2	2h	H (Toluène, reflux)	90%

<sup>a</sup> Rendement isolé

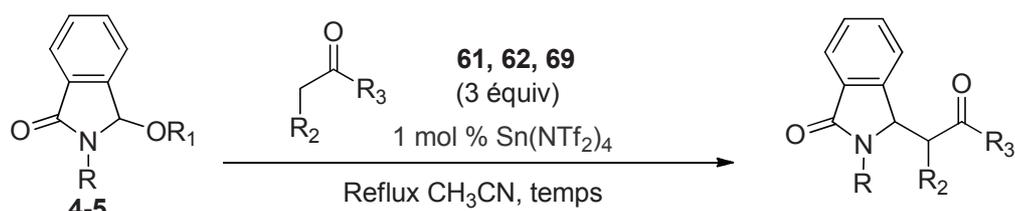
**Tableau II.19** : Amidoalkylation avec la cétone conjuguée (**52**)

Conformément à nos attentes, les réactions mettant en jeu les substrats acétoxy- et hydroxy lactames *N*-allyl **7** et **4** se sont avérées très efficaces, permettant l'isolement du produit **136** attendu avec des rendements très élevés (100% et 93% respectivement, entrées 1-2, tableau II.19). Dans ces essais, l'utilisation de seulement 2 équivalents de cétone **52** a été suffisante pour obtenir la conversion complète des substrats après 6 heures de réaction au reflux du CH<sub>3</sub>CN.

Comme précédemment observé (cf tableau II.18), l'alkylation de l'acétoxy lactame **24** possédant un motif *N*-homopropargyle n'a permis d'isoler l'adduit **137** correspondant qu'avec un rendement moyen de 50%, malgré une conversion complète du substrat. Curieusement, l'analogue *N*-propargyl **9**, *a priori* moins réactif, a permis d'isoler le composé alkylé **138** avec 71% de rendement, après seulement 1,5 h de réaction. L'utilisation directe de l'hydroxy lactame **6** correspondant a ensuite été testée. Lorsque la réaction est conduite au reflux du CH<sub>3</sub>CN, en présence de seulement 2 équivalents de cétone, un rendement de 73% a pu être obtenu. Il a par ailleurs été montré que ce rendement pouvait être nettement amélioré en réalisant la réaction au reflux du toluène (90%, entrée 6, tableau II.19).

- Avec d'autres cétones de réactivités intermédiaires

Compte tenu de la forte réactivité avérée des hydroxy lactames *N*-allyle et *N*-benzyle **4** et **5** en conditions thermiques, nous avons continué à explorer la gamme des partenaires réactionnels utilisables dans notre réaction catalytique en testant d'autres cétones moins réactives que la cyclohexanone **53**, telles que la méthoxy acétophénone **69**, la cyclopentanone **61** et la 1-indanone **62** (Tableau II.20).



Entrée	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	Produits	R	R <sub>1</sub>	temps (h)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1		<b>71</b>	Allyle	H	2h30	94%
2	<b>61</b>	<b>139</b>	benzyle	H	2h30	98%
3		<b>72</b>	Allyle	H	2h30	92%
4	<b>62</b>	<b>140</b>	benzyle	H	2h30	96%
5		<b>141</b>	Allyle	H	3h	81%

<sup>a</sup> Rendement isolé

**Tableau II.20** : Réactions d'amidoalkylation directe de quelques cétones à partir d'acétoxy lactames et hydroxy lactames en conditions thermiques

La cyclopentanone **61** et la 1-indanone **62** ont démontré une très bonne réactivité, au reflux du CH<sub>3</sub>CN, fournissant les adduits d'alkylation attendus **71-72**, **139-141**, après purification, avec des rendements supérieurs à 92% (entrées 1-4).

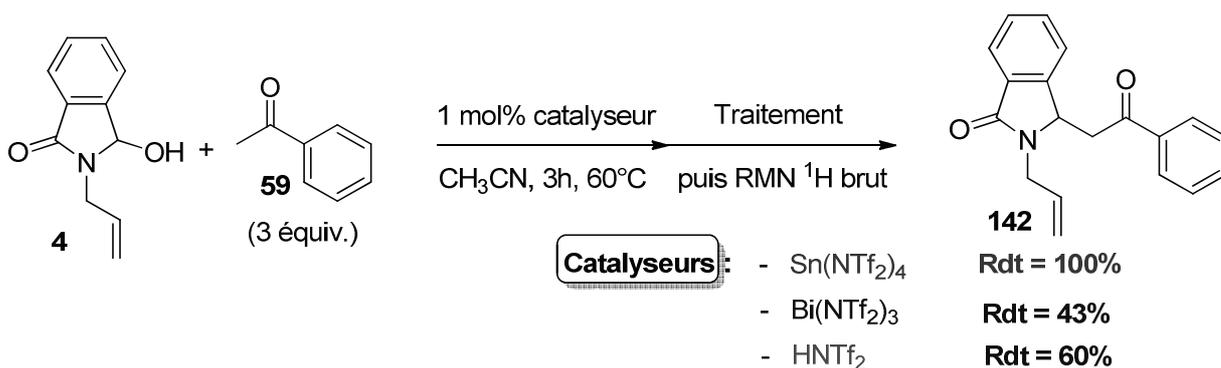
Une efficacité remarquable a également été observée dans les essais mettant en jeu la 2-méthoxyacétophénone **69** (entrée 5). La réaction à partir de l'hydroxylactame N-allyl **4** a ainsi conduit au produit **141** avec 81% de rendement, après 3 heures de réaction (entrée 5, tableau II.20).

### II.7.3. Réactions d'alkylation des cétones de faibles réactivités

Afin de poursuivre l'évaluation de l'efficacité du  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ , en conditions thermiques, à promouvoir l' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique directe de cétones et, avec l'objectif de d'identifier les limites de notre réaction, nous avons ensuite étudié l'applicabilité de notre méthode avec des cétones de réactivités plus limitées. Quelques cétones appartenant à la famille des cétones les moins réactives (figure II.4), avec des réactivités variables à température ambiante, ont été sélectionnées pour cette partie de l'étude.

- Avec l'acétophénone (**59**)

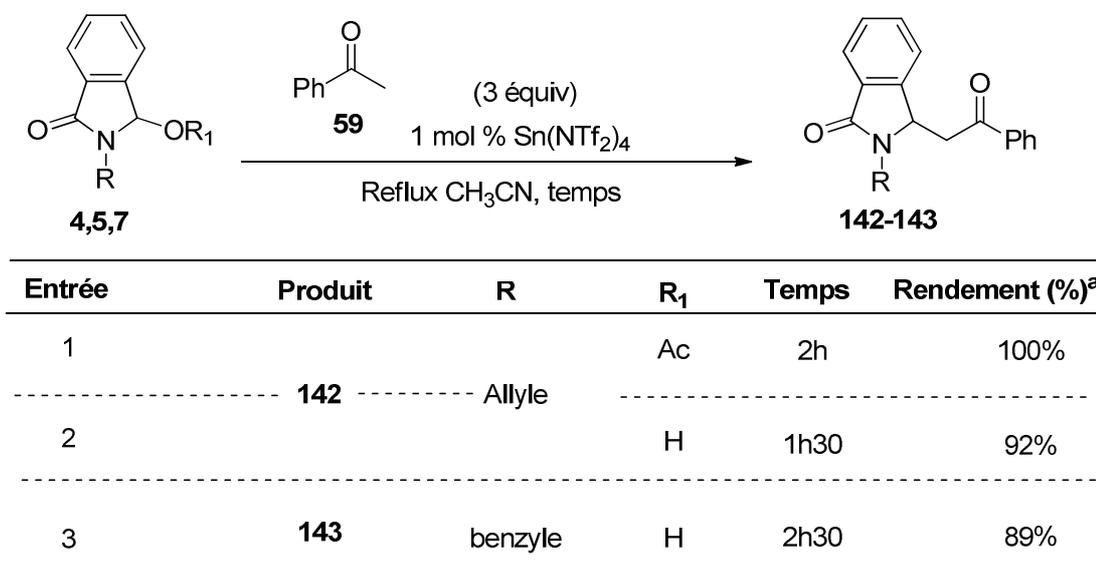
Nous avons dans un premier temps voulu vérifier que le triflimidate d'étain  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  était sans équivoque le catalyseur le plus performant pour promouvoir la réaction à partir d'un hydroxylactame. L'alkylation de l'acétophénone **59**, une des cétones les plus réactives de cette famille de cétones, a donc été testée avec le substrat modèle **4**, en présence de 1 mol% de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ , de  $\text{Bi}(\text{NTf}_2)_3$  et de  $\text{HNTf}_2$ .



**Schéma II.54** : Amidoalkylation de l'acétophénone (**59**) à partir de l'hydroxylactame (**4**)

Chaque réaction a été chauffée 3 h à 60 °C dans  $\text{CH}_3\text{CN}$ , puis traitée et analysée par RMN  $^1\text{H}$ . Alors qu'une réaction totale et sélective a été observée avec le catalyseur à l'étain, des conversions

plus modérées ont été obtenues avec le triflimidate de bismuth et l'acide triflimidique (43% et 60% de produit formé respectivement) (Tableau II.21).



<sup>a</sup> Rendement isolé

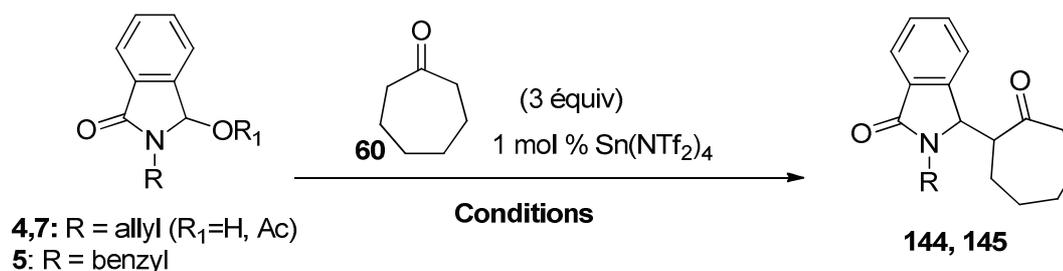
**Tableau II.21:** Amidoalkylation catalytique de l'acétophénone (**59**) en conditions thermiques

Avec le catalyseur leader, une réactivité comparable entre les substrats acétoxy- et hydroxy lactames *N*-allyl **7** et **4**, puisqu'une conversion totale des substrats a été observée en moins de 2h, dans les deux cas (entrées 1-2, tableau II.21) L'alkylation de l'hydroxy lactame *N*-benzyl **5** s'est avérée légèrement plus lente (2,5 h, entrée 3) mais dans tous les cas, d'excellents rendements isolés ont été obtenus.

- Avec la cycloheptanone (**60**)

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'alkylation de la cycloheptanone **60** pour laquelle une réactivité légèrement supérieure à celle de l'acétophénone **59** était attendue.

Néanmoins, une optimisation des conditions opératoires s'est ici avérée nécessaire, afin d'obtenir une efficacité maximale. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II.22 ci-dessous.



Entrée	Produit	R	R <sub>1</sub>	Conditions	Rendement (%)
1	<b>144</b>	Allyl	Ac	Reflux CH <sub>3</sub> CN 1h puis 4h avec ajout de Ac <sub>2</sub> O	86%
2			H	Reflux CH <sub>3</sub> CN, 2h30	47%
3			H	toluène, 82°C, 2h30	43%
4			H	Reflux toluène, 2h	96%
5	<b>145</b>	Benzyl	H	Reflux toluène, 2h	97%

**Tableau II.22:** Amidoalkylation catalytique directe de la cycloheptanone (**60**)

Nous avons dans un premier temps testé la réaction en utilisant l'acétoxy lactame *N*-allyl **7**, au reflux du CH<sub>3</sub>CN. Dans ces conditions, une conversion totale est observée après une durée totale de réaction de 5 h et après ajout de 1 équivalent d'anhydride acétique. Le produit attendu a ainsi pu être isolé avec un rendement de 86% (entrée 1, tableau II.22).

Encouragés par ce résultat, la réaction a ensuite été réalisée avec l'hydroxy lactame **4** dans les conditions optimales (1 mol% de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 3 équivalents de cycloheptanone, CH<sub>3</sub>CN, reflux).

Dans ces conditions, seule une conversion partielle du substrat a été observée (conversion de 47% déterminée par RMN <sup>1</sup>H, entrée 2). Afin d'améliorer la conversion et de limiter le temps de la réaction, la réaction a ensuite été réalisée dans le toluène, à reflux. Un suivi minutieux de la réaction a montré une conversion totale après seulement 2h de réaction et le produit souhaité a été isolé avec un rendement de 96% (entrée 4).

Afin d'interpréter ce résultat, et notamment de déterminer si ce bon rendement est du à la nature du solvant ou à l'élévation de la température, nous avons conduit la même réaction dans le toluène, en chauffant seulement le milieu réactionnel à 82°C (température d'ébullition du CH<sub>3</sub>CN).

Une conversion comparable à celle obtenue en conduisant la réaction au reflux du CH<sub>3</sub>CN a alors été obtenue (entrée 3), démontrant que l'augmentation de la température permet non seulement d'augmenter le rendement mais également d'accélérer la vitesse de la réaction dans le cas de la cycloheptanone.

Des résultats comparables en termes de vitesse de réaction et de rendement ont été obtenus en conduisant la réaction au reflux du toluène à partir de l'hydroxy lactame *N*-benzyle **5** (97%, entrée 5).

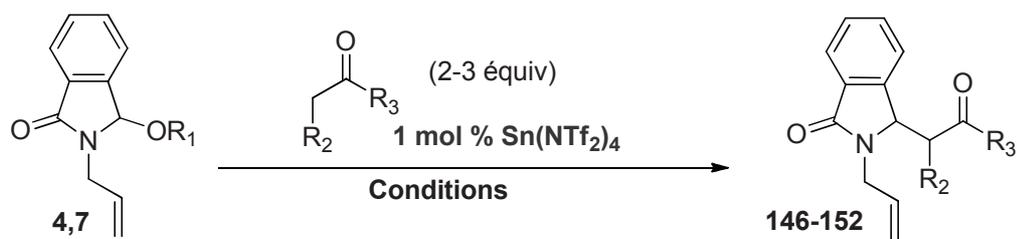
- **Avec d'autres cétones**

Une série de cétones **47-68**, présentant à température ambiante une réactivité plus faible que l'acétophénone **59**, a ensuite été évaluée (Tableau II.23).

Dans la plupart des cas, les alkylations ont été effectuées avec succès, aussi bien à partir de l'acétoxy- que de l'hydroxy lactame, en utilisant les conditions thermiques standard (1 mol% Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, cétone (3 équiv), CH<sub>3</sub>CN, 70 °C).

Les produits résultants **73-152** ont alors pu être isolés avec des rendements généralement élevés (Rdts > 67%, entrées 1-8).

Dans quelques cas, la stœchiométrie de la cétone a pu être abaissée à 2 équivalents sans affecter la réactivité (entrées 2, 6-8).



Entrée	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	Produit	R <sub>1</sub>	Conditions	Rendement <sup>a</sup>
1		<b>73</b>	Ac	70°C, 2h	100 % <sup>c</sup>
2		<b>73</b>	H	70°C, 3h	67% <sup>b</sup>
3		<b>147</b>	Ac	70°C, 3h	76%
4		<b>147</b>	H	70°C, 4h	95%
5		<b>148</b>	Ac	70°C, 1h	79%
6		<b>149</b>	Ac	70°C, 6h	88% <sup>b</sup>
7		<b>150</b>	Ac	70°C, 2 h	95% <sup>b</sup>
8		<b>150</b>	H	70°C, 2 h	79% <sup>b</sup>
9		<b>151</b>	Ac	reflux, 23 h	Pas de réaction
10		<b>48</b> P = Bn <b>47</b> P = Boc	Ac	reflux, 23 h	Pas de réaction

<sup>a</sup> Rendement isolé; <sup>b</sup> essai réalisé avec 2 équivalents de cétone; <sup>c</sup> conversion déterminée à partir du spectre de RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

**Tableau II.23** : Amidoalkylation catalytique des cétones moins réactives que la cyclohexanone

Une absence totale de réactivité a en revanche été observée avec les *N*-benzyl et *N*-Boc pipéridones **48** et **47**, malgré un temps de réaction prolongé au reflux du CH<sub>3</sub>CN.

Seule la formation compétitive de l'hydroxy lactame **4** a été observée sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel (entrées 9-10, Tableau II.23). Cette érosion de réactivité est vraisemblablement liée à la basicité de Lewis de la fonction azotée qui se coordonne au catalyseur et le désactive.

- **Avec des cétones linéaires doublement énolisables**

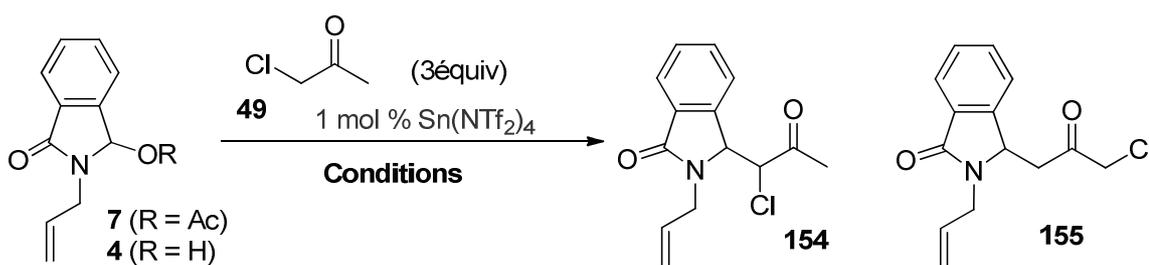
Lors des travaux préliminaires effectués antérieurement à l'URCOM, il a été montré que l'alkylation thermique de l'acétone n'était possible qu'à partir de l'acétoxy lactame (en série *N*-allyl phtalimide). Afin d'obtenir une conversion complète, il était nécessaire de chauffer la réaction en présence de 10 équivalents d'acétone pendant environ sept heures et de rajouter 0.4 équiv (quantité non optimisée) d'Ac<sub>2</sub>O puis de chauffer de nouveau 2-3 heures. Il nous est donc apparu intéressant d'étoffer la gamme de cétones acycliques susceptibles de pouvoir être alkylées en mode catalytique. Pour rappel, les quelques cétones linéaires acycliques testées lors de notre étude de réactivité à température ambiante, ont démontré des réactivités très faibles (voir figure II.6 d'échelle de réactivité des cétones à t.a).

Dans ce contexte, il nous est apparu intéressant d'étudier des cétones acycliques  $\alpha$ -substituées (par un hétéroatome ou non) dans le but d'évaluer la tolérance fonctionnelle de notre système catalytique, d'accéder à des composés d'alkylation fonctionnalisés mais surtout d'appréhender l'influence de la présence d'un hétéroatome sur le régiocontrôle de la réaction.

Pour cette étude trois cétones ont été utilisées : la 2-chloroacétone **49**, la butan-2-one **153** et la 2-méthoxyacétone **65**.

Dans un premier temps, l'amidoalkylation de la 2-chloroacétone **49** a été étudiée. Le tableau II.24 présente les résultats obtenus à partir des acétoxy- et hydroxylactames **7** et **4**. Dans tous les cas, une conversion complète des *N,O*-acétals de départ a été observée après des durées réactionnelles relativement courtes, inférieures à 6 h. Alors que la conversion de l'acétoxylactame **7** a pu être réalisée à seulement 70 °C dans le CH<sub>3</sub>CN (entrée 1), le chauffage au reflux du toluène ou du CH<sub>3</sub>CN s'est logiquement avéré nécessaire pour totalement transformer l'hémiaminal **4** (entrées 2-3).

Le produit a été isolé sous forme d'un mélange de régiosiomères séparables par chromatographie sur colonne de silice : la chlorocétone branchée **154** (mélange de diastéréoisomères) majoritaire et la chlorocétone linéaire **155** minoritaire.



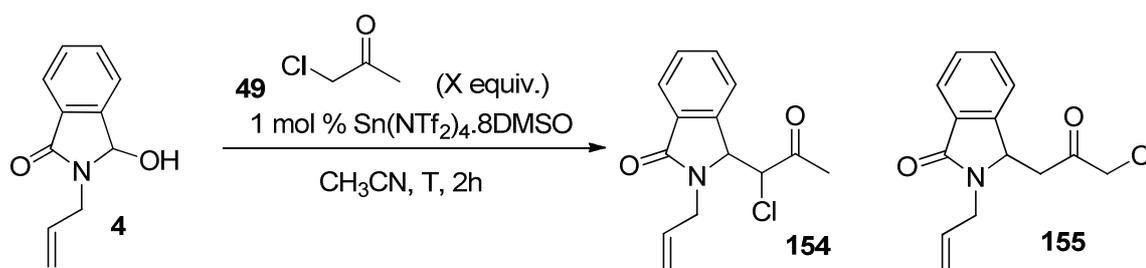
Entrée	Substrat	Conditions	temps	154 (%) <sup>a</sup>	155 (%) <sup>a</sup>
1	7 (R = Ac)	CH <sub>3</sub> CN, 70 °C	6 h	68%	19%
2	4 (R = H)	Toluène, 110 °C	4 h	69%	22%
3	4 (R = H)	CH <sub>3</sub> CN, reflux	5 h	85% <sup>b</sup>	15% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> rendement isolé; <sup>b</sup> Proportion déterminée sur la RMN <sup>1</sup>H du brut

**Tableau II.24 :** Amidoalkylation catalytique de la 2-chloro-acétone (**49**)

Nous avons poursuivi l'étude de cette réaction en faisant varier deux paramètres réactionnels :

1) la température de la réaction (70°C, 80°C, 90°C)<sup>140</sup> et 2) la stœchiométrie de la 2-chloroacétone. Afin de déterminer les paramètres importants de l'alkylation (température et stœchiométrie de la cétone), les expériences ont été arrêtées après 2h (contrôle par RMN <sup>1</sup>H).



Entrée	X	Température (°C)	Conversion (%)	Proportion <sup>a</sup> 154/155/4(%)
1	3	70°C	30%	28 / 2 / 70
2	2	80°C	38%	35 / 3 / 62
3	3	80°C	47%	43 / 4 / 53
4	2	90°C	67%	60 / 7 / 33
5	3	90°C	71%	65 / 6 / 29

<sup>a</sup> déterminée sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut

**Tableau II.25 :** Paramètres influençant l'amidoalkylation catalytique de la 2-chloro-acétone (**49**)

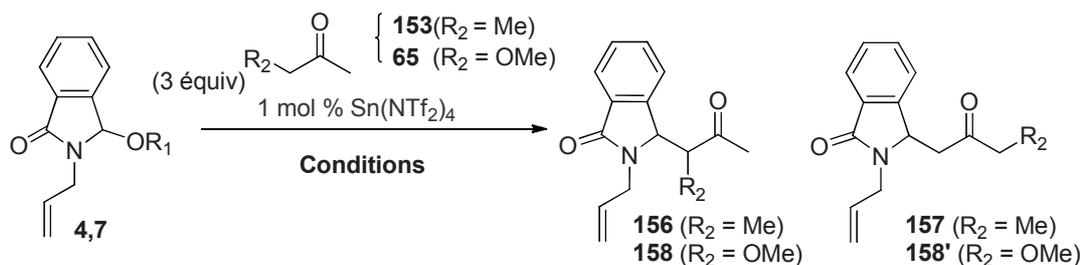
<sup>140</sup> Température du bain.

Nous remarquons que la conversion augmentant progressivement avec le « durcissement » des conditions ; la température est le paramètre essentiel qui gouverne la réaction, la stœchiométrie de la cétone contribue, mais de façon moins importante.

A 70°C, une conversion assez faible de 30% est obtenue, même avec 3 équivalents de 2-chloro acétone **49** (entrée 1, tableau II.25). Il a par ailleurs été montré que la stœchiométrie de la cétone influe assez nettement à 80 °C (38% avec 2 équiv, entrée 2 vs 49% avec 3 équiv, entrée 3) sur la conversion. Cette influence est néanmoins estompée à 90°C (66% avec 2 équiv, entrée 4 vs 71% avec 3 équiv, entrée 5). On n'observe d'ailleurs le régioisomère linéaire minoritaire **155** de façon distincte que dans les deux réactions faites à 90°C.

Nous avons ensuite montré qu'il était possible d'alkyler efficacement la butan-2-one **153** et la 2-méthoxyacétone **65**, que ce soit au départ de l'acétoxy- ou de l'hydroxy lactame **7** et **4** (Tableau II.26). Comme attendu, ces réactions ont nécessité des temps de réactions plus élevés, en particulier avec la butan-2-one **153** (entrées 1-2).

Néanmoins, les différentes réactions testées ont chaque fois permis de former les produits d'alkylation correspondants, sous forme de mélanges de régioisomères, avec une bonne efficacité (Rdts combinés > 85%), y compris à partir du substrat hydroxy **4** (entrées 2 et 4).



Entrée	R <sub>1</sub>	Cétone	Conditions	Rdt (%) du régioisomère "branché" <sup>a</sup>	Rdt (%) du régioisomère "linéaire" <sup>a</sup>
1	Ac	<b>153</b>	CH <sub>3</sub> CN, 70°C, 24h	89%	11%
2	H	<b>153</b>	CH <sub>3</sub> CN, 90°C, 18h	76%	10%
3	H	<b>65</b>	CH <sub>3</sub> CN, 90°C, 5 h	85%	n.d. <sup>b</sup>
4	Ac	<b>65</b>	CH <sub>3</sub> CN, 70°C, 16 h	72%	26%

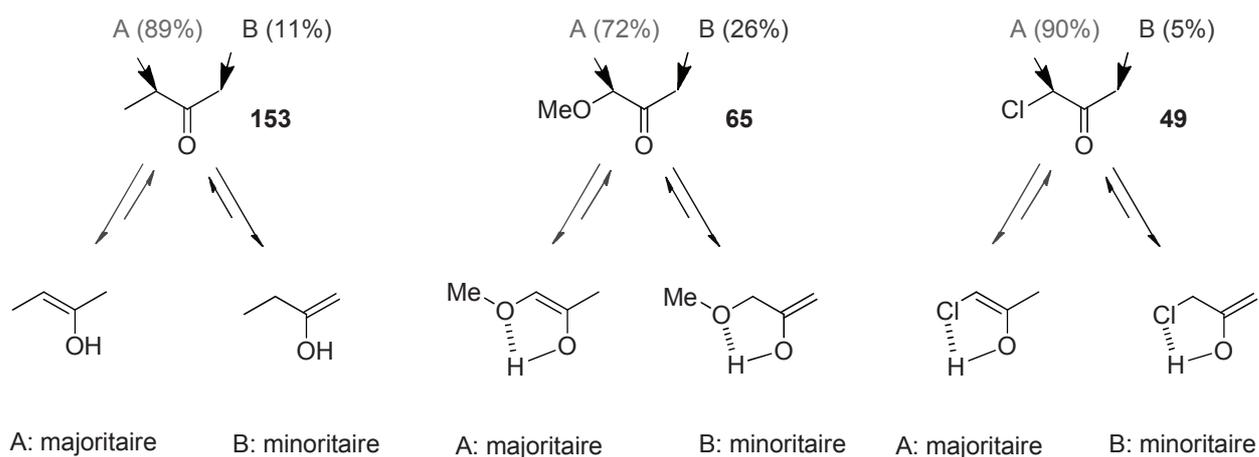
<sup>a</sup> rendement isolé; <sup>b</sup> Non déterminé

**Tableau II.26** : Amidoalkylation catalytique de la 2-propanone **153** et de la 2-méthoxyacétone **65**

Sur la série d'essais mettant en jeu l'acétoxy lactame **7**, on note une amélioration de la cinétique avec la 2-chloroacétone **49** et la 2-méthoxyacétone **65** par rapport à la butan-2-one **153**, puisque respectivement 5 h et 16 h de réaction au reflux de l'acétonitrile ont été nécessaires (contre 24 h dans le cas de la butan-2-one) (Tableau II.26).

Puisque les cétones testées possèdent chacune deux positions énolisables, il convient de considérer les deux formes énols de chaque composé pour rationaliser les régiosélectivités observées.

Dans tous les cas, la réaction s'effectue principalement sur la forme **A** la plus stabilisée et la plus enrichie en électrons (Figure II.6).



**Figure II.6 :** Explication de la formation d'énol A majoritaire

L'abaissement du régiocontrôle avec la méthoxyacétone **65** et la 2-chloroacétone **49** peut paraître surprenant, mais pourrait s'expliquer par une meilleure stabilisation relative de la forme énol **B** la moins substituée, peut-être du fait de l'établissement d'une liaison hydrogène stabilisante.

La différence de réactivité entre ces deux cétones pourrait par ailleurs être due à l'effet mésomère fortement donneur du méthoxy qui s'oppose à celui de la forme énol. Cet effet antagoniste est sans doute moins poussé dans la 2-chloroacétone **49** en raison du faible effet +M exercé par l'atome de chlore.

## II.7.4. Validité de cette méthode d'alkylation directe des cétones à plus grande échelle

Afin de démontrer le potentiel synthétique des conditions d'amidoalkylation thermiques et dans le but de former une plus grande quantité de produits dont nous nous servirons dans la partie application du prochain chapitre, nous avons réalisé trois réactions d'alkylation de cétones sur des échelles plus grandes que nos réactions tests (200-700mg) (schéma II.55).

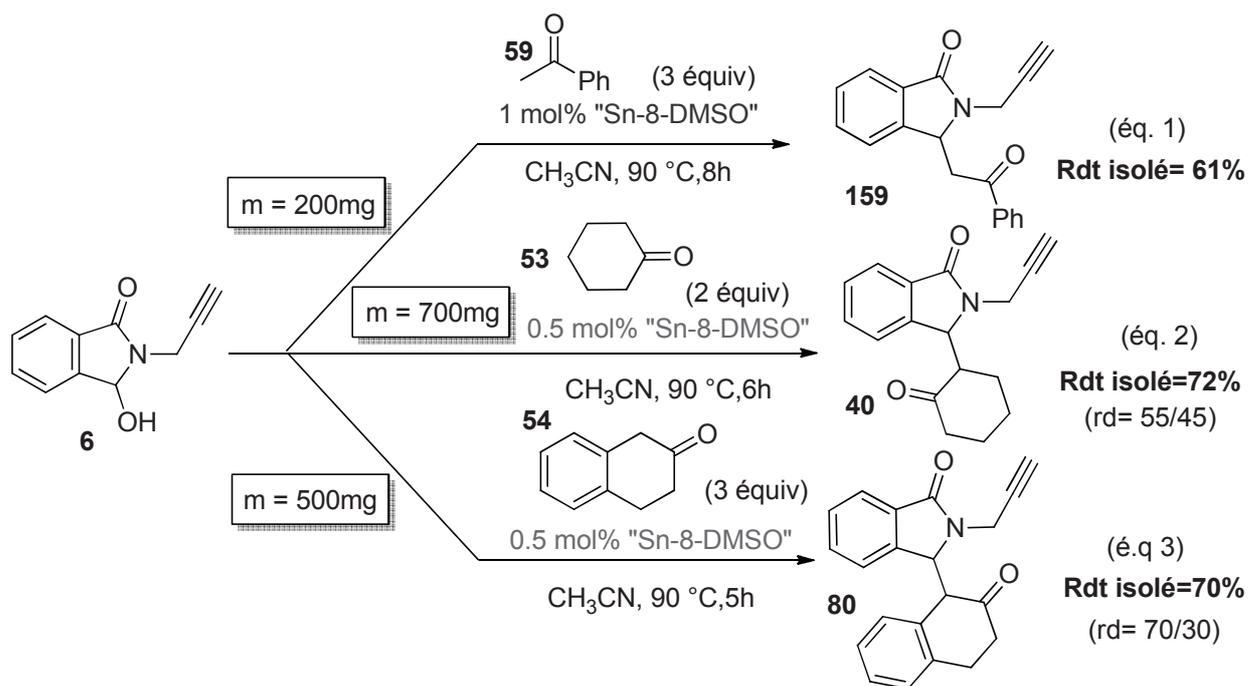


Schéma II.55 : Alkylation catalytique directe de cétones à plus grande échelle

L'alkylation de l'acétophénone a été réalisée avec l'hydroxy lactame **6** dans les conditions d'alkylation thermiques standards sur une échelle de 200 mg. Après 8 h de réaction, l'adduit **159** correspondant a été isolé avec 61% (eq 1).

Avec des cétones plus réactives, telles que la cyclohexanone **53** et la 2-tétralone **54**, la charge de catalyseur Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> a pu être abaissée à 0,1 mol% sans altérer l'efficacité des réactions.

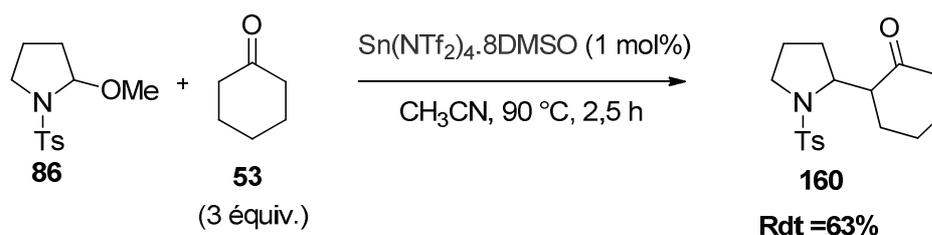
En partant de respectivement 700 mg et 500 mg d'hydroxy lactame **6**, la cyclohexanone  $\alpha$ -alkylée **40** et la 2-tétralone alkylée **80** ont pu être isolées avec de bons rendements (72%, eq 2 et 70%, eq 3), confirmant l'intérêt synthétique de notre méthodologie.

## II.7.5. Evaluations d'autres N,O-acétals

Afin d'élargir, cette fois, la gamme des partenaires *N,O*-acétaliques pouvant être utilisés en mode thermique, nous avons commencé l'évaluation de quelques acétoxy- et alkoxy lactames avec quelques cétones de réactivités intermédiaires à très bonnes.

### II.7.5.1. Amidoalkylation avec des *N,O*-acétals dérivés de la pyrrolidine

Un précurseur d'ion *N*-acyliminium endocyclique non aromatique, le *N,O*-acétal **86** possédant un groupe tosyl sur l'azote, a tout d'abord été testé dans l'amidoalkylation de la cyclohexanone **53** (schéma II.56). Il est à noter que lorsque cette réaction avait été conduite à température ambiante, une réactivité très faible avait été observée (voir tableau II.13).

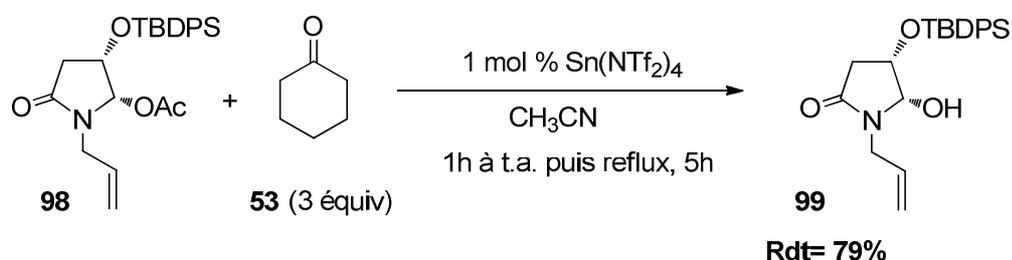


**Schéma II.56 :** Amidoalkylation catalytique de la cyclohexanone (**53**) avec le *N,O*-acétal (**86**) en conditions thermiques

Cette fois, après 2,5 h de réaction au reflux du CH<sub>3</sub>CN, la cyclohexanone  $\alpha$ -alkylée **160** a pu être isolée avec un rendement de 63%. Signalons qu'en augmentant le temps réactionnel, nous pensons que le rendement de la réaction pourrait être encore amélioré.

En effet, l'avancement de cette réaction s'est avéré difficile à suivre par CCM en raison de la co-élution du substrat **86** et du produit **160** et une quantité non négligeable d'hydroxylactame correspondant (qui devrait aussi être réactif dans ces conditions réactionnelles) a également été recueillie lors de la purification.

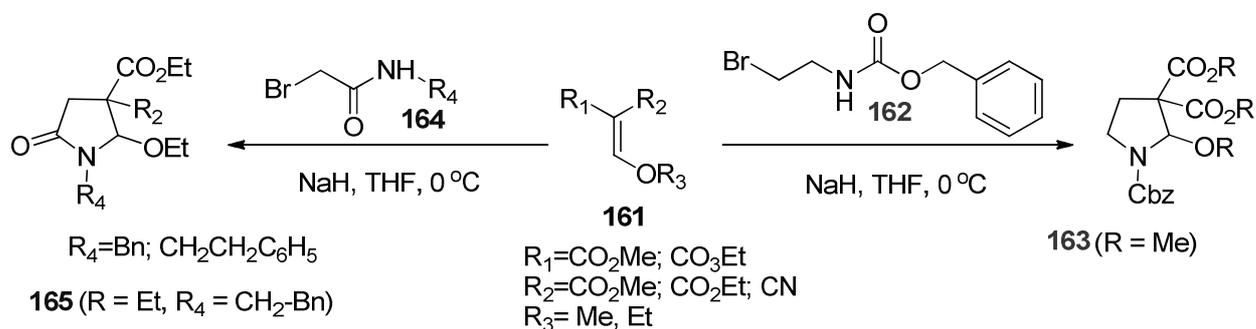
L'acétoxy lactame **98** dérivé de l'acide malique, qui avait uniquement fourni l'hémiacétal **99** parent lors d'un essai avec la 2-tétralone **54** à température ambiante, a ensuite été testé afin d'évaluer si les conditions thermiques permettraient de surmonter la faible réactivité du substrat. Un essai d'amidoalkylation de la cyclohexanone **53** a donc été tenté (Schéma II.57).



**Schéma II.57** : Evaluation de l' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique de la cyclohexanone (**53**) avec le *N,O*-acétal (**98**) dérivé de l'acide malique

Malheureusement, une complète absence de réactivité a à nouveau été observée au reflux de l'acétonitrile et seul l'hydroxylactame parent **99** a été récupéré en fin de réaction. Il serait ici judicieux de tester l'utilisation d'une cétone plus réactive, telle que la 2-tétralone **54**, pour éventuellement pallier ce manque de réactivité.

Une autre classe de substrats *N,O*-acétaliques développés dans notre laboratoire a aussi été évaluée. Leur synthèse présentée sur le schéma II.58 comprend une séquence tandem originale de fermeture de cycle initiée par une réaction d'aza-Michael (aza-MIRC) entre des malonates alcoxyméthylènes ou des cyanoacétates et des  $\alpha$ -bromoacétamides.<sup>141</sup>



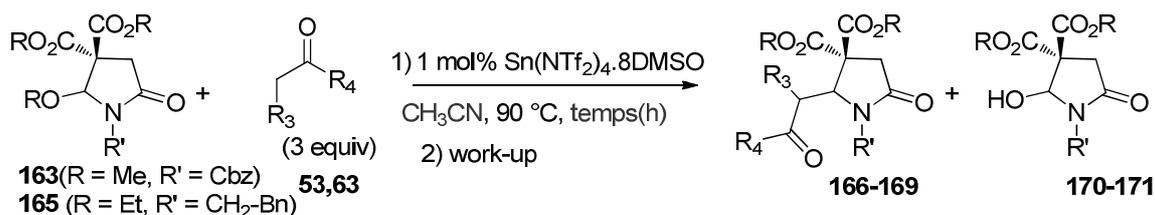
**Schéma II.58** : Procédure générale de synthèse des substrats **163** et **165**

<sup>141</sup> (a) Saber, M.; Comesse, S.; Dalla, V.; Daïch, A.; Sansleme, M.; Netchitailo, P. *Synlett*, **2010**, 2197; (b) Saber, M.; Comesse, S.; Dalla, V.; Netchitailo, P.; Daïch, A. *Synlett* **2011**, 2425.

Il a précédemment été démontré que ces composés étaient de bons substrats dans des réactions d'amidoalkylations mettant en jeu des nucléophiles silylés catalysées par le  $\text{Tf}_2\text{NH}$ , et ce malgré la présence des deux groupements électroattracteurs encombrants en  $\alpha$ -du centre réactif.<sup>141b</sup>

Comme mentionné dans le paragraphe II.5, le succès de ces réactions a été attribué à l'assistance d'un des groupes esters, favorisant soit l'approche du catalyseur ou la stabilisation de l'ion *N*-acyliminium intermédiaire (effet anchimérique). Dans le cas précis de notre réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation directe de cétones catalysée par le triflimidate d'étain, il est raisonnable de craindre une coordination compétitive du catalyseur sur les groupes esters.

Comme une faible réactivité est attendue pour ce type de substrats, seules les conditions thermiques ont été testées pour l'alkylation de la cyclohexanone **53** et de la 2-indanone **63** (plus réactive) avec les substrats **163** et **165**. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II.27.



Entrée	Substrat	Cétone	Temps (h)	Produit (%) <sup>a</sup>	OH (%) <sup>a</sup>
6	<b>163</b> (R = Me, R' = Cbz)	<b>53</b>	24h	<b>166</b> 0%	100%
7	<b>163</b> (R = Me, R' = Cbz)	<b>54</b>	6h	<b>167</b> 75%	25%
8	<b>165</b> (R = Et, R' = $\text{CH}_2\text{-Bn}$ )	<b>53</b>	24h (2 mol%Sn)	<b>168</b> 0%	100% <sup>b</sup>
9	<b>165</b> (R = Et, R' = $\text{CH}_2\text{-Bn}$ )	<b>54</b>	24h	<b>169</b> 0%	100% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> proportion déterminée par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel; <sup>b</sup> Mélange ethoxy/hydroxy lactame

**Tableau II.27** : Evaluation de l' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique de la cyclohexanone (**53**) et de la 2-indanone (**54**) avec les *N,O*-acétals (**163**) et (**165**)

Lorsque le substrat **163** le plus réactif est mis en réaction dans les conditions thermiques standards avec la cyclohexanone **53**, une absence totale de réactivité a été observée malgré un temps de

réaction prolongé au reflux du CH<sub>3</sub>CN (entrée 1, tableau II.27). Seul l'hydroxy lactame **170** correspondant a pu être récupéré en fin de réaction. En utilisant une cétone plus réactive, la 2-indanone **54**, un gain significatif de réactivité a pu être mesuré. Une analyse par RMN 1H du brut réactionnel obtenu après 6 h de réaction a en effet montré la formation de l'adduit **167** attendu (75%) et de l'hydroxylactame **170** (25%) (Entrée 2, tableau II.27).

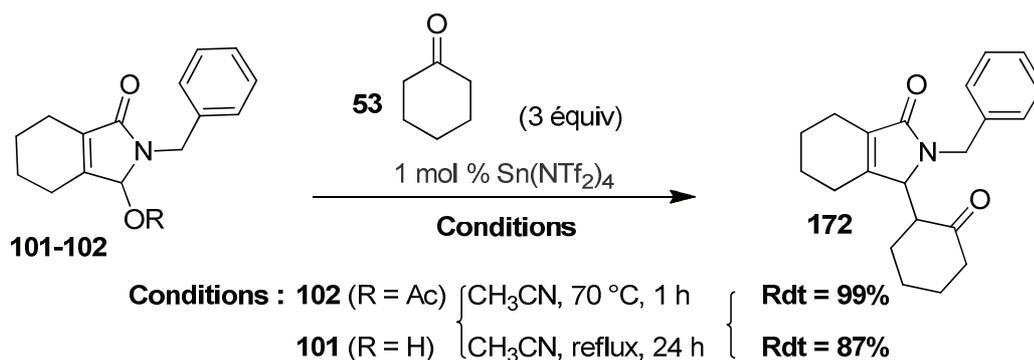
L'utilisation de l'éthoxy lactame **165**, reconnu pour être moins réactif, n'a en revanche pas permis de former les produits d'alkylation correspondants, que ce soit avec la cyclohexanone **53** ou avec la 2-indanone **54** (entrées 3-4, tableau II.27). Notons aussi que même l'utilisation de 2 mol% de catalyseur s'est ici avérée inefficace.

### II.7.5.2. Avec des dérivés de tétrahydrophthalimide et de maléimide

Une réactivité intéressante a par ailleurs été obtenue avec l'acétoxy lactame **56** dérivé du tétrahydrophthalimide. Rappelons que ce substrat s'était avéré réactif en présence de la 2-tétralone **80**, conduisant à un mélange équimolaire de l'adduit alkylé **113** et de l'hydroxylactame à température ambiante après une heure de réaction (tableau II.16). Lorsque ce composé avait été mis en réaction avec 3 équivalents de cyclohexanone **53** en présence de 1 mol% de catalyseur, aucune réaction n'avait été observée à température ambiante, illustrant la grande différence de nucléophilie entre ces deux cétones.

En revanche, lorsque le milieu réactionnel a été chauffé 1 h à 70 °C, le *N,O*-acétal de départ **102** a pu être totalement converti et le produit alkylé **172** correspondant a été isolé avec un rendement de 99% (Schéma II.59).

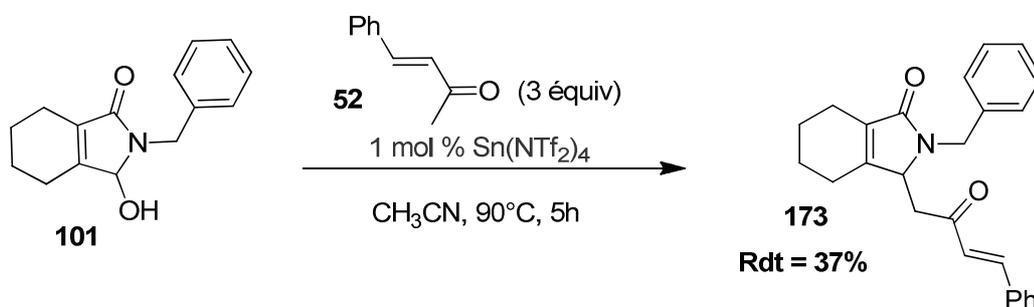
Cet excellent résultat nous a encouragés à tester également cette alkylation à partir de l'hydroxy lactame **101** correspondant en utilisant 1 mol% de catalyseur au reflux du CH<sub>3</sub>CN et le produit **172** souhaité a été isolé après 24h avec un rendement de 87%.



**Schéma II.59** : Amidoalkylation de la cyclohexanone (**53**) avec le *N,O*-acétal (**101,102**) dérivé du tétrahydrophthalimide

Lorsque ce même hydroxy lactame **101** a été utilisé pour l'amidoalkylation de la *trans*-phénylbutèn-2-one **52**, attendue pour être légèrement moins réactive que la cyclohexanone **53**, une diminution de réactivité a effectivement été observée. Malgré un profil CCM prometteur du brut réactionnel, un rendement isolé de seulement 37% a été obtenu (schéma II.60).

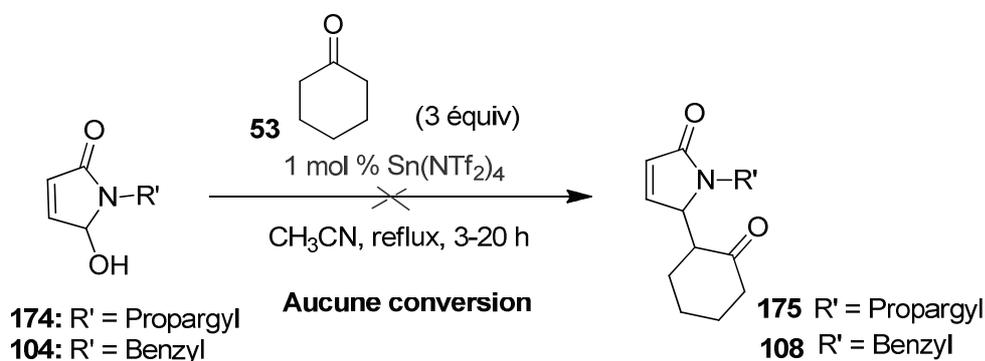
Un allongement de la durée réactionnelle devrait toutefois permettre d'améliorer ce résultat.



**Schéma II.60** : Amidoalkylation de la *trans*-phénylbutèn-2-one (**52**) avec l'héminaminal (**57**) dérivé du tétrahydrophthalimide

Afin d'évaluer les limites de notre réaction, les alkylations thermiques de quelques cétones faiblement réactives, telles que la 2-chloro-acétone **49** ou la 2-méthoxy acétophénone **65**, ont également été testées à partir de l'hydroxy lactame **101**. Cependant, seule la formation de produits secondaires, dont la structure n'a pu être identifiée, a été obtenue.

Afin de comparer la réactivité des hydroxy lactames dérivés du tétrahydrophthalimide et du maléimide, l'alkylation de la cyclohexanone **53** a été étudiée avec les hémiaminals **174** et **104** (schéma II.61).



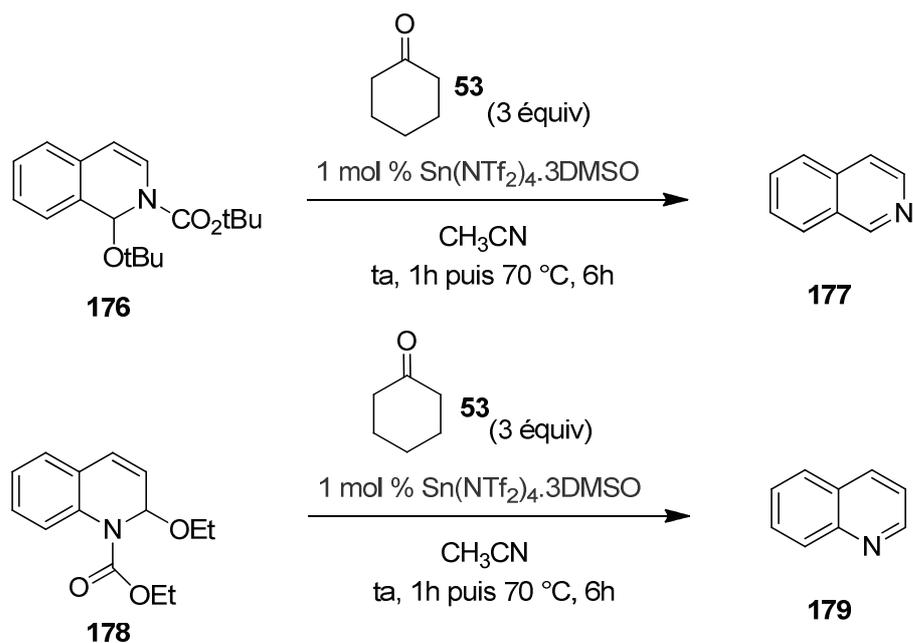
**Schéma II.61 :** Amidoalkylation avec les *N,O*-acétals (**104,174**) dérivés du maléimide

Malgré un temps de réaction prolongé, les substrats **104** et **174** ont démontré une absence totale de réactivité au reflux de l'acétonitrile et ont intégralement récupérés en fin de réaction.

### II.7.5.3. Avec des dérivés de la dihydroquinoléine et de la dihydroisoquinoléine

Les *N,O*-acétals **176** et **178**, commerciaux, respectivement dérivés de la quinoléine et de l'isoquinoléine ont également été testés. Si l'on considère le caractère « pseudo-aromatique » des ions *N*-acyliminium intermédiairement formés, une réactivité intéressante était attendue pour ces substrats.

Dans le but d'évaluer leur réactivité et de la comparer à celle des acétoxy lactames dérivés du phthalimide, ces composés ont été testés dans l'amidoalkylation de la cétone référence, la cyclohexanone **53**, en présence de 1 mol% de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (schéma II.62).



**Schéma II.62** : Evaluation de l'amidoalkylation catalytique de la cyclohexanone (**53**) avec les alcoyllactames **176** et **178** dérivés de la quinoléine et de l'isoquinoléine

Les résultats obtenus sont représentés sur le schéma II.62 ci-dessus. Après 1 h de réaction à température ambiante (aucune évolution notable) et 6 h au reflux de l'acétonitrile, les substrats de départ ont été totalement consommés. Néanmoins, seules la quinoléine et l'isoquinoléine, toutes deux résultant d'une réaction d'élimination aromatisante compétitive, sont respectivement formées.

#### II.7.5.4. Avec des dérivés de la saccharine

Nous avons poursuivi cette étude en testant des *N,O*-acétals dérivés de la saccharine, comme substrats pour l'alkylation des cétones **54** et **53** (schéma II.63).

La réaction de la 2-tétralone **54** avec l'acétate **125**, qui avait démontré une bonne réactivité à température ambiante, a rapidement conduit à une conversion complète au reflux du CH<sub>3</sub>CN.

L'analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H a confirmé la formation majoritaire de la tétralone alkylée **131**, mais ce composé n'a pu être isolé que sous forme de mélange inséparable avec des produits secondaires (eq 1). Nous suspectons, ici, la dégradation des substrats ou du produit, dans les conditions réactionnelles utilisées.

Un essai d'alkylation de la cyclohexanone **53** avec le substrat **126** a donc été réalisé (eq 2). Une bonne réactivité a de nouveau été obtenue et, cette fois, l'adduit **129** correspondant a pu être isolé avec un rendement correct de 61%, après 4 h de réaction au reflux.

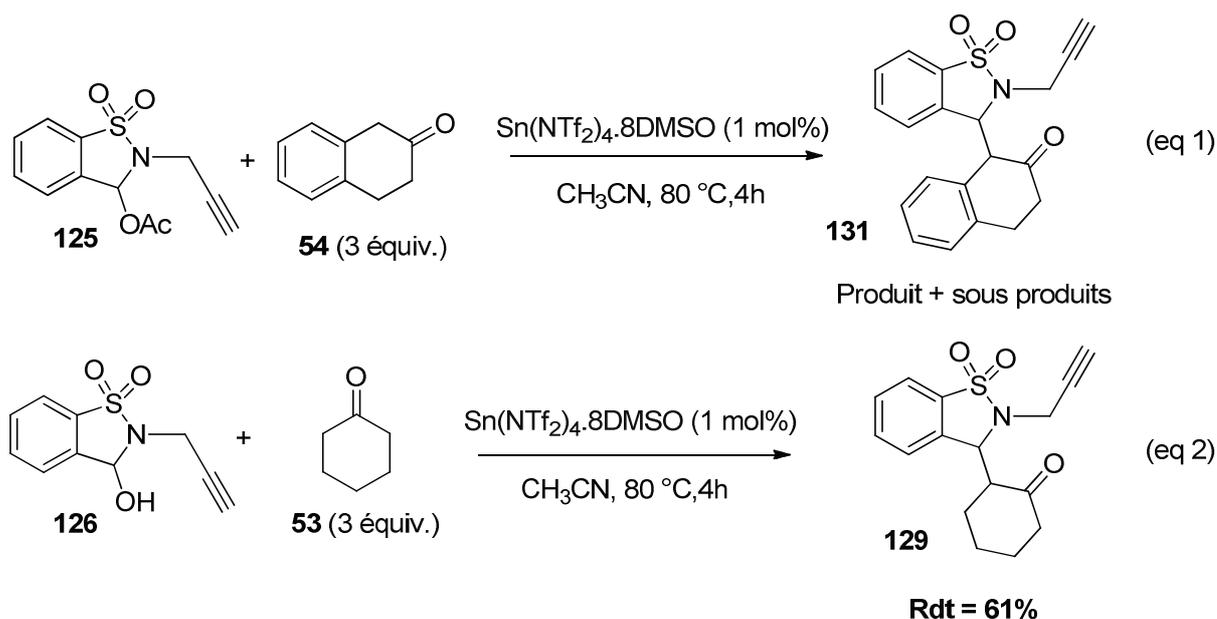


Schéma II.63 : Amidoalkylation catalytique des cétones (**54**) et (**53**) avec des dérivés de la saccharine

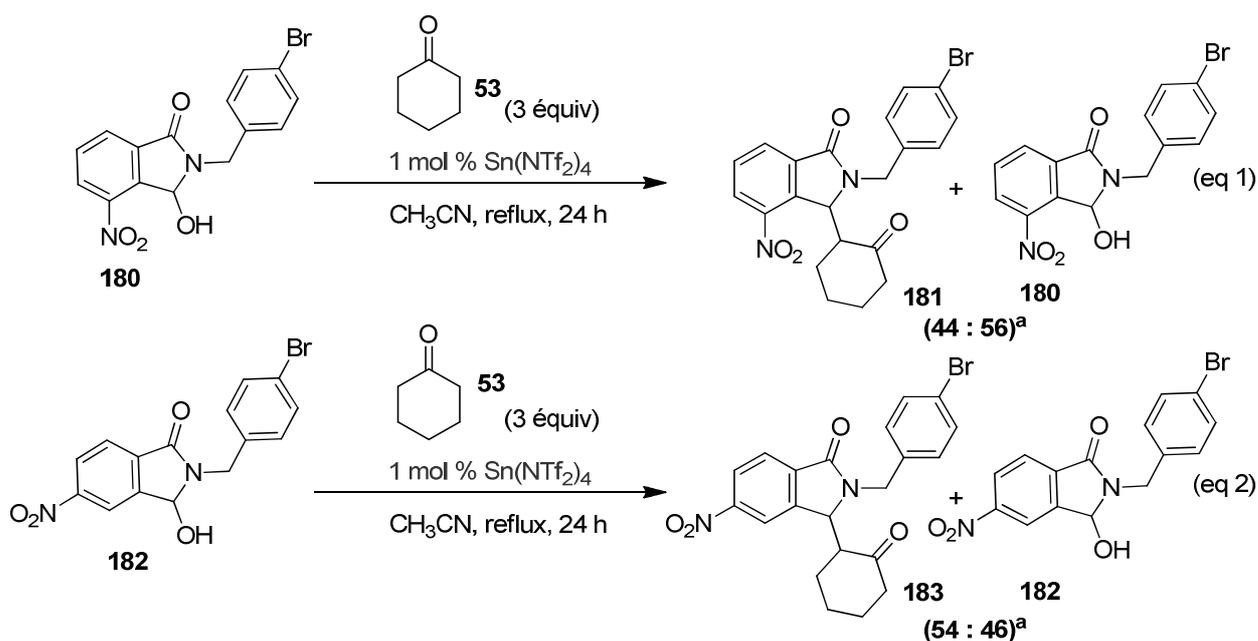
### II.7.5.5. Avec des dérivés du phthalimide désactivés

Enfin, pour clore cette étude visant à identifier les limites et/ou le potentiel de nos conditions d'amidoalkylation thermiques, des hydroxy lactames dérivés du phthalimide dont le noyau aromatique est substitué par un groupe nitro désactivant ont été considérés.

Il est à noter que ces composés, qui conduisent intermédiairement à la formation d'ions *N*-acyliminiums déstabilisés, n'ont démontré aucune réactivité à température ambiante.

Après 24 h de réaction au reflux du CH<sub>3</sub>CN, l'utilisation des substrats **180** et **182** a permis d'alkyler partiellement la cyclohexanone **53** (schéma II.64).

Une réactivité légèrement supérieure a été observée pour l'hydroxy lactame **182** substitué par un nitro en position 4 (conversion = 55%, eq 1) par rapport à son analogue **180**, substitué en position 3 (conversion = 44%, eq 2).



<sup>a</sup> Proportions d'adduit/ hydroxy déterminés à partir de la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

**Schéma II.64** : Amidoalkylation catalytique de la cyclohexanone (**53**) avec des dérivés désactivés du phthalimide

Il est à souligner que ces substrats sont très faiblement solubles dans le milieu réactionnel, même au reflux du CH<sub>3</sub>CN, ce qui peut aussi expliquer la cinétique très lente de ces réactions.

## II.8. Conclusion

Au cours de l'évaluation de cette variante thermique, nous avons pu poursuivre l'étude des réactions d'amidoalkylations catalytiques directes de quelques cétones, une classe de nucléophile nettement moins réactive que les nucléophiles silylés et les méthylènes actifs, et donc beaucoup plus délicate à mettre en œuvre.

Les conditions thermiques standards mises au point (1 mol% de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ , 2-3 équiv de cétone,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 70-90°C) ont permis d'alkyler une grande variété de cétones avec une grande efficacité, fournissant généralement les produits alkylés avec des rendements élevés.

De plus, par rapport aux résultats obtenus à température ambiante, l'alkylation des cétones a pu être réalisée, dans de nombreux cas, directement à partir des hydroxy lactames. Cette variante constitue donc une variante éco-compatible de la réaction d'amidoalkylation directe de cétones puisqu'une simple molécule d'eau est obtenue comme unique sous-produit.

La portée de cette variante thermique a été étudiée avec une gamme assez large de partenaires réactionnels (*N,O*-acétals et cétones). Cette étude a mis en évidence la complémentarité des variantes à température ambiante et thermique : alors qu'une efficacité remarquable est généralement obtenue en conditions thermiques, avec des durées réactionnelles relativement courtes, la variante à température ambiante s'est avérée optimale pour réaliser l'alkylation avec des substrats fragiles moyennant des temps de réactions prolongés.



**CHAPITRE III : VALORISATION:  
CYCLISATIONS METALLO-CATALYSEES  
DES CETONES  $\alpha$ -AMIDOALKYLEES**



## Chapitre III : Valorisation : Cyclisations métallo-catalysées des cétones $\alpha$ -amidoalkylées

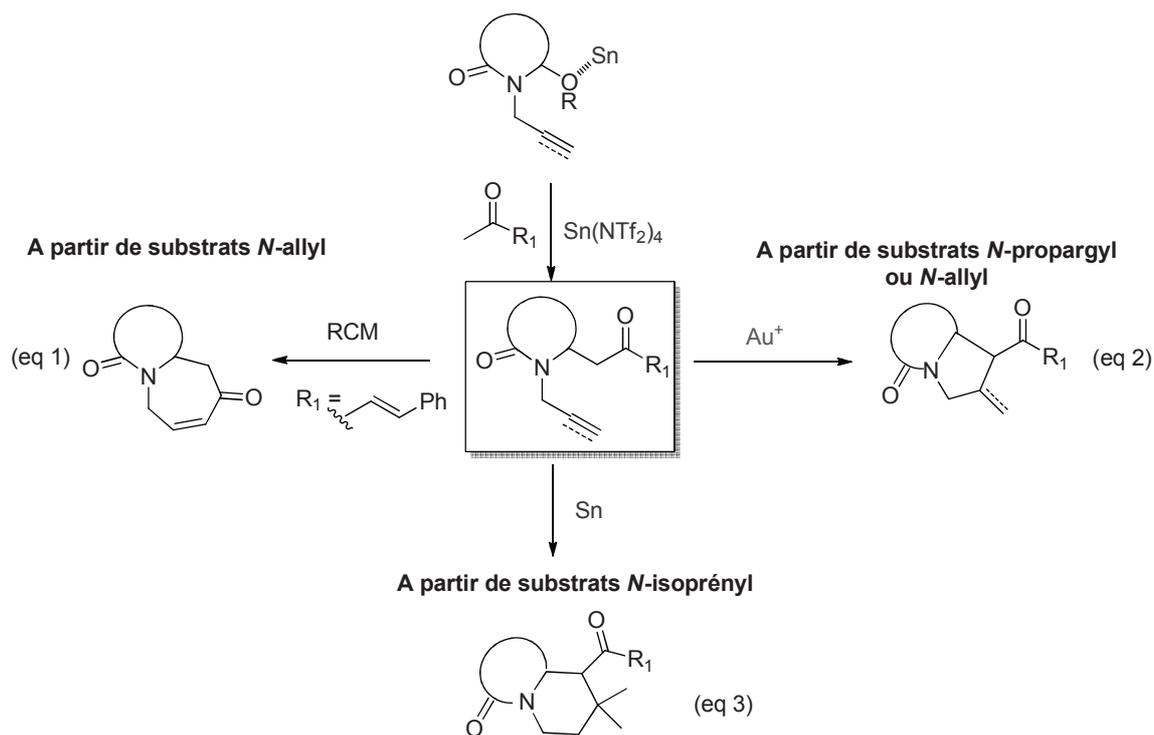
### III.1. Préambule

Afin de démontrer le potentiel synthétique des produits d'alkylation directes des cétones obtenues dans le chapitre II à partir de différents *N,O*-acétals, nous nous sommes intéressés à leur valorisation en étudiant la formation de composés polycycliques. Cette classe de composés constitue potentiellement une famille importante de molécules aux propriétés multiples.

Afin de respecter l'objectif d'économie d'atomes, l'activation d'une insaturation (double ou triple liaison) passe par la formation d'un carbone électrophile et permet d'envisager des réactions de fermeture de cycle pour former des systèmes polycycliques. Les catalyseurs métalliques se sont avérés très performants pour promouvoir ce type de transformation. Parmi le large panel de composés métalliques existants (commerciaux ou non), quelques familles de complexes métalliques ont d'ores et déjà été identifiées par la communauté scientifique, suivant le type de cyclisations visées.

Dans notre cas, l'introduction d'une cétone, conjuguée ou non, dans la structure de nos composés offre de toute évidence de nombreuses possibilités de fonctionnalisation ultérieure. A partir de quelques cétones amidoalkylées, judicieusement fonctionnalisées, nous avons donc envisagés d'étudier trois types de transformation (schéma III.1):

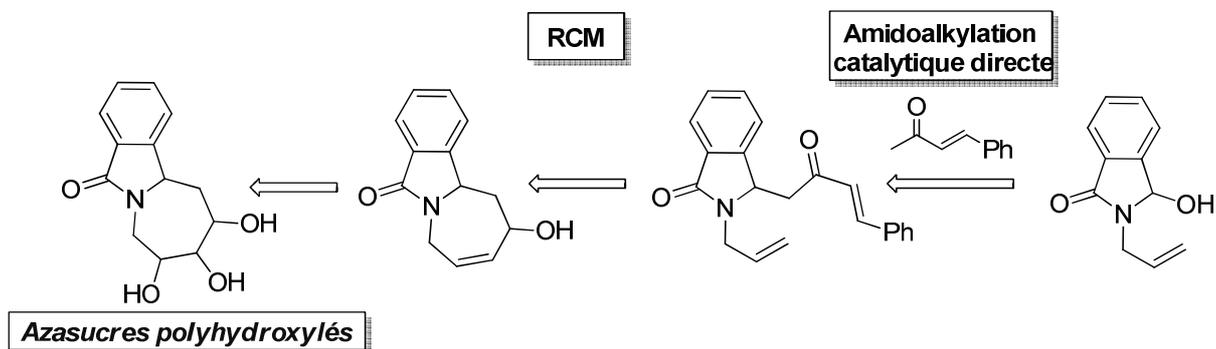
- 1) Une réaction de cyclisation par métathèse (RCM) qui exploiterait la réactivité d'un motif diénique en utilisant les catalyseurs de métathèse à base de ruthénium (eq. 1).
- 2) Une réaction de carbocyclisation qui exploiterait à nouveau la réactivité nucléophile du motif cétone. Pour ce faire, l'utilisation de complexes de l'or, ou d'autres complexes métalliques carbophiles, bien connus pour réaliser l'activation électrophile d'une insaturation (alcène, alcyne ou allène) sera étudiée (eq. 2). Il est à noter que des réactions d'oxacyclisation (cyclisation par l'oxygène du motif cétone), qui ne sont pas représentées sur le schéma III.1. général, pourraient également être rencontrées.
- 3) Une réaction de cycloisomérisation à partir de substrats *N*-isoprényl basée sur la réactivité reconnue du triflimidate d'étain IV (voir chapitre II – réactivité du  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ ) (eq. 3).



**Schéma III.1.** Produits susceptibles d'être formés lors des réactions de cyclisation des cétones  $\alpha$ -amidoalkylées

### III.2. Cyclisation par métathèse pour l'obtention d'iminosucres polyhydroxylés

Une première partie de l'étude sera donc orientée vers le développement d'une synthèse multi-étapes rapide de nouveaux iminosucres polyhydroxylés aromatiques appartenant à la famille des azabicyclodécane. Cette application met en jeu comme étapes clés une réaction d'amidoalkylation associée à une réaction de fermeture de cycle par métathèse ène-ène (schéma III.2).



**Schéma III.2 :** Première application synthétique utilisant une réaction d'amidoalkylation associée à la réaction de cyclisation par métathèse

### III.2.1.Introduction

Dans la première partie de ce travail, nous décrivons une méthodologie simple et efficace reposant sur la réaction de cyclisation de métathèse et permettant d'accéder aux nouveaux produits d'iminosucres polyhydroxylés aromatiques appartenant à la famille des azabicyclo[5.3.0]décanes qui sont extraits essentiellement des plantes de la famille Stémonaceae.

### III.2.2. Bibliographie

#### III.2.2.1. Synthèse des produits de la famille des Azabicyclo [5.3.0] décanes

Les azépines et leurs dérivés insaturés constituent une famille de composés très importante en chimie organique.<sup>142</sup> Il existe un motif particulier où l'azépine est annelée par l'azote à un cycle à cinq atomes, communément appelé azabicyclo [5.3.0] décane ou pyrrolidinoazépine. Ce motif constitue le squelette de base des alcaloïdes du *Stémona*, qui représentent les composés les plus réputés des azabicyclo [5.3.0] décanes, et qui sont extraits essentiellement des plantes de la famille *Stémonaceae*. De nombreuses structures de ces composés ont été identifiées et recensées à ce jour<sup>143,144</sup> parmi lesquelles on peut citer la croomine **III.1**,<sup>145</sup> la stemospironine **III.2**,<sup>146</sup> la stémonine **III.3**,<sup>147</sup> le stemoamide **III.4**,<sup>148</sup> le stemonamide **III.5**,<sup>149</sup> et la stenine **III.6** (Figure III.1)<sup>150</sup>.

<sup>142</sup> Revue ou livre sur les azépines: (a) Mungkornasawakul, P.; Pyne, S.G.; Jatisatienr, A.; Supyen, D.; Jatisatienr, C.; Lie, W.; Ung, A.T.; Skelton, B.W.; White, A.H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 675. (b) Götz, M.; Edward, O. E. dans *Alcaloids*, Vol IV; Manske, R. H. F.; ED.; *Academic Press*: New York, **1967**, P 545. (c) Götz, M.; Strunz, G. M. dans *Alcaloids, International Reviews of sciences*, Series One, Vol. IV; Wiesner, K.; Ed.; Butterworth: London, **1973**, P 143. (d) Ye, Y.; Qin, G.-W. Xu, R.-S. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1205.

<sup>143</sup> Exemples récents : (a) Changying, Z.; Hongzheng, F.; Haimin, L.; Jun, L.; Whenhan, L. *J. Chinese Pharm. Sci.* **1999**, *8*, 135. (b) Hongzheng, F.; Whenhan, L. *J. Chinese Pharm. Sci.* **1999**, *8*, 1. (c) Zhou, C.; Li, J.; Lei, H.; Fu, H.; Lin, W. *J. Chinese Pharm. Sci.* **2000**, *9*, 113.

<sup>144</sup> Revue récente : (a) Pilli, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117.

<sup>145</sup> Isolement et caractérisation : (a) Noro, T.; Fukushima, S.; Ueno, A.; Litaka, Y.; Saiki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1495. Synthèse totale : (b) Référence 13a. (c) Martin, S. F.; Barr, K. J. Smith, D.; W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6990.

<sup>146</sup> Isolement et caractérisation : (a) Sakata, K.; Aoki, K.; Chang, C.-F.; Sakurai, A.; Tamura, S.; Mukakoshi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457. Synthèse totale : (b) Référence 13c.

<sup>147</sup> Isolement et caractérisation : (a) Suzuki, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1929**, *49*, 457. (b) Suzuki, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1931**, *51*, 419. (c) Koyama, H.; Oda, K. *J. Chem. Soc. B.* **1970**, 1330. Synthèse totale : (d) Référence 13d.

<sup>148</sup> Isolement et caractérisation : (a) Koyama, H.; Oda, K. *J. Chem. Soc. B.* **1970**, 1330. Synthèse totale : (b) Référence 13b. (c) Référence 1a. (d) Référence 14. (e) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295. (f) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 349.

<sup>149</sup> Isolement et caractérisation : (a) Jizuka, H.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 125. (b) Ye, Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665. Synthèse totale : (c) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; Milbank, J. B. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2505. (d) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; Milbank, J. B. *J. Tetrahedron* **2002**, *58*, 61.

<sup>150</sup> Isolement et caractérisation : (a) Uyeo, S.; Irie, H.; Harada, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 768. (b) Uyeo, S.; Irie, H.; Masaki, N.; Osaki, K.; Harada, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 460. Synthèse totale.

### III.2.2.2. Intérêt thérapeutique

Ces composés ont largement été utilisés en médecine traditionnelle chinoise et japonaise pour traiter des problèmes respiratoires tels que les bronchites, les pertussis, la tuberculose. Ces alcaloïdes sont également utilisés comme agents antihermitiques et comme insecticides<sup>151,152</sup>.

Compte tenu des propriétés pharmacologiques très importantes affichées par ces composés, plusieurs équipes de recherche se sont intéressées à leur préparation.

D'une manière générale, l'accès ultime à ces alcaloïdes est la principale source de motivation invoquée par les auteurs des articles traitant de nouvelles stratégies de synthèse axées sur la formation de systèmes azabicyclo [5.3.0] décane.

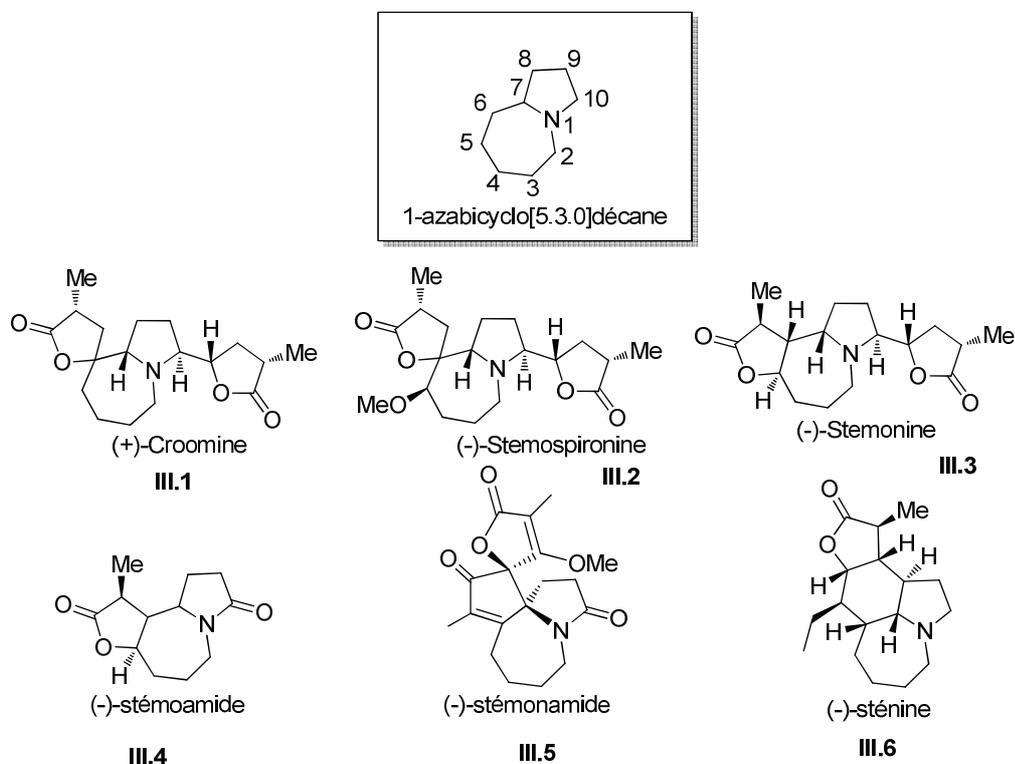


Figure III.1: Principaux alcaloïdes du 'Stemona'

<sup>151</sup> Article leader récent pour ces alcaloïdes du *Stemona* : Alibés, R.; Blanco, P.; Casas, E.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Álvarez-Larena, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3157.

<sup>152</sup>(a) Götz, M.; Strunz, G. M.; Tuberostemonine and related compounds, *Chemistry of the Stemona alkaloids*. In *Alkaloids*; Wiesner, K., Ed.; MTP, International Review of Sciences, *Organic Chemistry*; Butterworths; London, 1973; Series 1, Vol. 9, pp 143-160. (b) Götz, M.; Edwards, O. E. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F.; Eds.; Academic Press: New York, 1976; Vol. IX, pp 545-551.

### III.2.3. Réaction de métathèse

#### III.2.3.1. Définition

Le terme métathèse décrit l'échange de liaisons covalentes entre deux molécules. Lorsque deux oléfines sont impliquées, il désigne la redistribution statique de doubles liaisons carbone-carbone entre deux alcènes (schéma III.3).

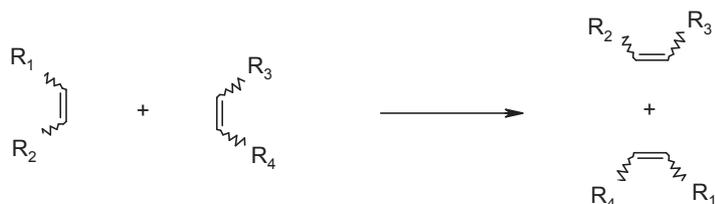


Schéma III.3: Principe général de la réaction de métathèse

#### III.2.3.2. Réaction de cyclisation par métathèse des oléfines

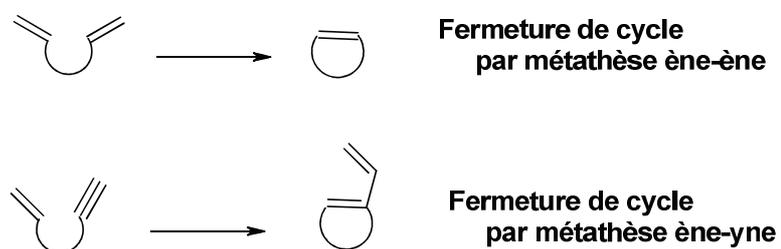
Les réactions de catalyse homogène conduisant efficacement à la formation de liaisons carbone-carbone ont acquis une importance considérable en synthèse organique.

Parmi ces réactions, la métathèse cyclisante ("ring closing metathesis", RCM) est incontestablement celle qui révolutionne actuellement le plus la majorité des schémas de synthèse totale et les voies d'accès aux macrocycles d'importance biologique et pharmacologique.<sup>153</sup>

Le prix Nobel de chimie a été décerné à trois chercheurs en 2005: Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard Schrock ayant grandement contribué à l'émergence du processus de métathèse, ce qui en illustre l'importance. Celui ci consiste à former une insaturation carbone-carbone (liaison double ou triple) à partir de deux insaturations préexistantes.

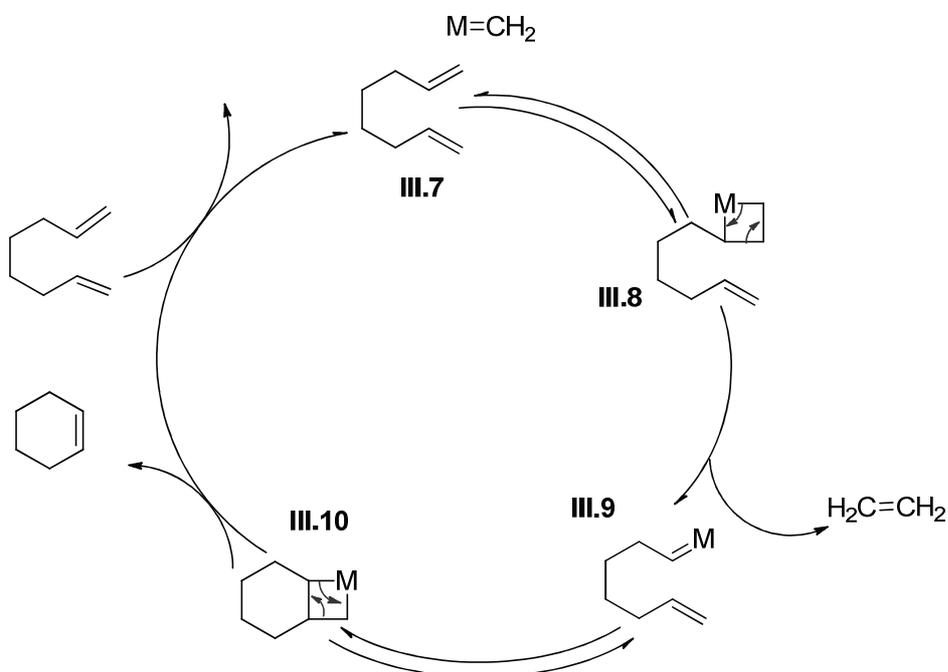
<sup>153</sup> (a) Ben Othman, R.; Othman, M.; Ciamala, K.; Knorr, M.; Strohmann, C.; Decroix, B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4846. (b) Ben Othman, R.; Othman, M.; Coste, S.; Decroix, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 559. (c) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (d) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. (e) Giessert, A. J.; Diver, S. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1381. Quelques articles caractéristiques (f) El-Nezhawy, A. O. H.; El-Diwani, H. I. H.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4137. (g) Park, So. H.; Kang, H. J.; Ko, S.; Chang, S. *Tetrahedron : Asymmetry*. **2001**, *12*, 2621. (h) Desroy, N.; Robert-Peillard, F.; Toueg, J.; Duboc, R.; Hénaut, C.; Rager, M. N.; Savignac, M.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4840. (i) Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdés, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7114. (j) Virolleaud, M-A.; Piva, O. *Synlett* **2004**, 2087. (k) Bressy, C.; Piva, O. *Synlett* **2003**, 87. (l) Faure, S.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 255. (m) Virolleaud, M- A.; Bressy, C.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8081.

Lorsque ces insaturations sont positionnées sur une même molécule, la formation de la double liaison engendre la formation d'un cycle (RCM, Schéma III.4).



**Schéma III.4:** Réaction de cyclisation par métathèse

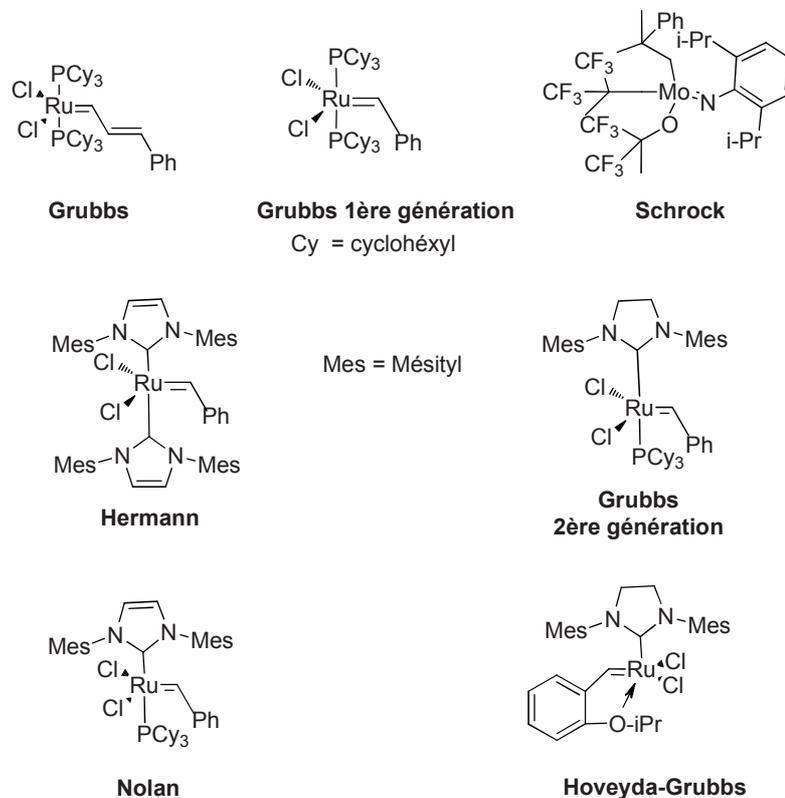
D'un point de vue mécanistique, le processus de métathèse fait intervenir la formation d'une liaison métal-carbène (III.7) suivie par la formation d'un métallocyclobutane (III.8) qui évolue ensuite vers la formation d'une liaison métal-oléfine (III.9). La nouvelle entité ainsi formée entre dans un nouveau cycle catalytique pour créer une nouvelle insaturation (Schéma III.5). Ce mécanisme a été proposé par Yves Chauvin en 1970.



**Schéma III.5:** Mécanisme proposé pour la réaction de métathèse ène-ène<sup>154</sup>

<sup>154</sup> Herisson, J.-L. ; Chauvin, Y. *Macromol. Chem.* **1970**, 141, 161.

Grâce au développement de catalyseurs toujours plus perfectionnés (Figure III.2), les réactions de métathèse sont opérantes dans des conditions très douces, elles tolèrent également une grande diversité structurale au niveau des insaturations initiales (oléfines simples, enrichies et appauvries en électrons, triples liaisons).



**Figure III.2:** Principaux catalyseurs de métathèse

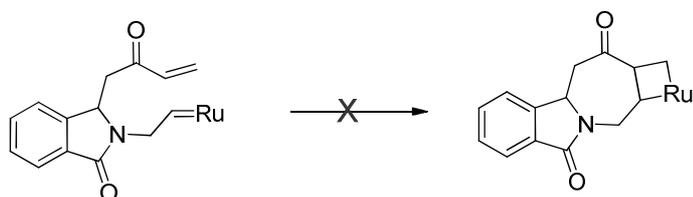
Disposant du diène **136**, obtenu selon notre méthode d'amidoalkylation catalytique directe en conditions thermiques (tableau II.19, entrée1-2), nous avons abordé dans la suite de ce travail l'étude de la réaction de métathèse. La réaction de cyclisation de métathèse n'a pas été testée directement sur la cétone trans-4-phényl but

-3-ène-2-one, étant donné que les résultats obtenus à l'URCOM<sup>155</sup> et ceux décrits dans la littérature<sup>156</sup> montrent qu'il est extrêmement difficile de pratiquer ce type de réaction en présence de la fonction cétone.

<sup>155</sup>Thèse de doctorat Raja Ben OTHMAN, URCOM (Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire) Université du Havre, janvier 2006.

<sup>156</sup>(a) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783. (b) Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 2648. (c) Choi, T.-L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1277. (d) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Synlett* **2001**, 1034. (e) Choi, T.-L.; Lee, C. W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417.

Ces échecs s'expliquent vraisemblablement par l'inertie de l'alkylidène de ruthénium formé initialement vis à vis de l'énone (Schéma III.6).

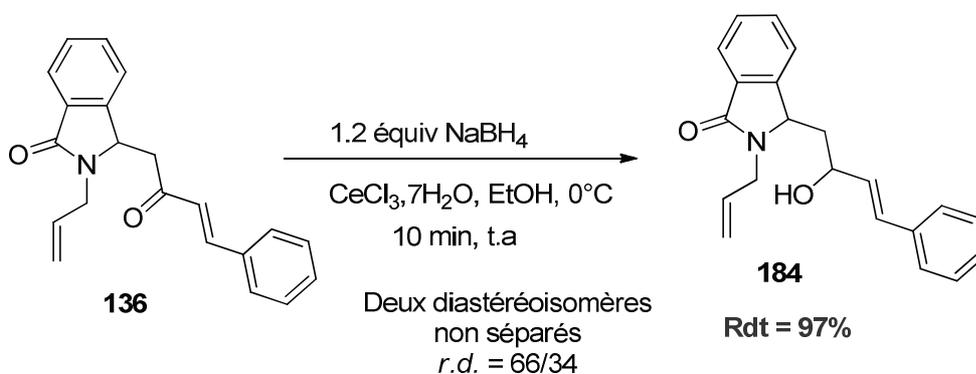


**Schéma III.6:** Inertie de l'alkylidène de ruthénium vis-à-vis de l'énone

### III.2.3.3. Résultats

Nous avons donc décidé de réduire la cétone et de tester la réaction de cyclisation par métathèse sur l'alcool libre **184**. Ce composé a été obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables par réduction du composé **136** selon les conditions de Luche<sup>157</sup>, avec un rendement de 97%, soit un rendement global de 94% sur les deux étapes en partant de l'acétoxy lactame **7** (Schéma III.7).

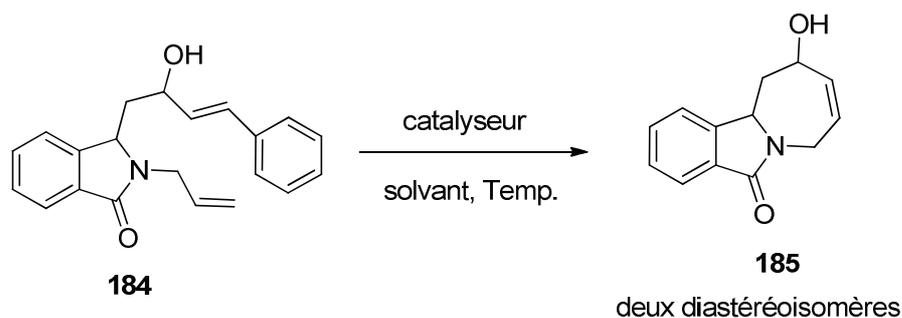
La diastéréosélectivité a pu être établie à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H, qui nous indique un rapport diastéréoisomérique de 66/35.



**Schéma III.7:** Synthèse de l'alcool (**184**) dans les conditions de Luche

La cyclisation du composé **184** a été testée avec une série de catalyseurs de métathèse. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.1.

<sup>157</sup>(a)Luche, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226. (b) Koskinen, A. M. P.; Kallatsa, O. A. *Tetrahedron.* **2003**, 59, 6947. (c) Takashiro, E.; Hayakawa, I.; Nitta, T.; Kasuya, A.; Miyamoto, S.; Ozawa, Y.; Yagi, R.; Yamamoto, I.; Shibayama, T.; Nakagawa, A.; Yabe, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2063.



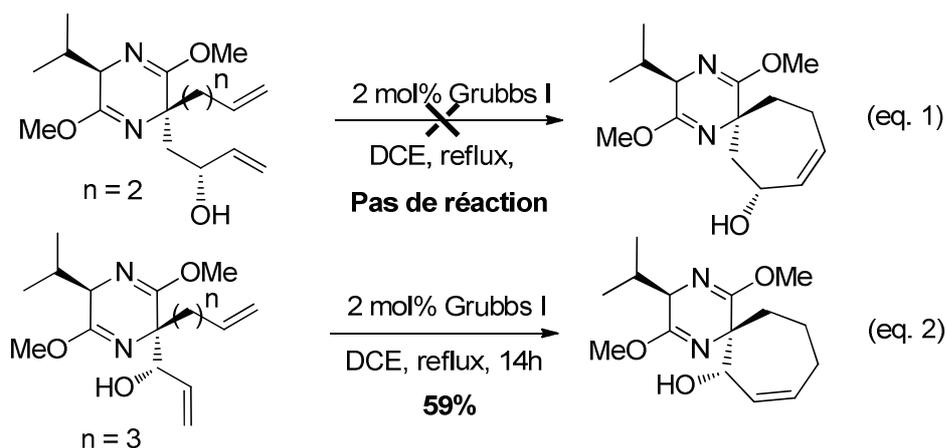
Entrée	Catalyseur	charge du cat	Temps	Rendement	Solvant	Température
1	Grubbs I	1 mol %	10h	aucune conversion	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.
2	Grubbs I	3 mol %	1 nuit	aucune conversion	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Reflux
3	Grubbs II	5 mol %	30h	conversion partielle (CCM)	CDCl <sub>3</sub>	t.a.
4	Hoveyda	5 mol %	30h	conversion partielle (CCM)	CDCl <sub>3</sub>	t.a.
5	Grubbs II	5 mol %	10h + nuit	56% (Rapport 83/17)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Reflux
6	Hoveyda	5 mol %	1h	92% (Rapport 79/21)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Reflux
7	Hoveyda	5 mol%	3h	76% Rapport 74/26)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Reflux

**Tableau III.1:** Synthèse de l'alcool allylique cyclique **185** par métathèse ène-ène de l'alcool allylique acyclique **184**

Aucune conversion n'est observée en réalisant la métathèse du composé **184** en présence de 1 mol % du catalyseur de **Grubbs I** à température ambiante (entrée 1) (suivie CCM). Un résultat similaire est observé en conduisant la même réaction au reflux du dichlorométhane, en présence de 3 mol% du catalyseur de Grubbs I (entrée 2).

Notons que des résultats comparables ont été obtenus par Undheim et ses collaborateurs lors de la synthèse de cycloheptènes spiraniques à partir d'un alcool allylique ω-insaturé comme substrat (Schéma III.8).<sup>158</sup>

<sup>158</sup> Hammer, K.; Undheim, K. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 5925.



**Schéma III.8:** Influence de la structure du substrat sur le cours de la réaction de métathèse d'alcools allyliques

Suite à ce résultat décevant nous avons augmenté la charge du catalyseur à 5 mol % du catalyseur de **Grubbs II** en agitant la réaction durant 30h (entrée 3). Une conversion partielle a alors pu être observée (suivi CCM). La complexité du spectre RMN  $^1\text{H}$ , du fait de l'existence du substrat **184** et du produit cyclique **185** sous la forme de deux diastéréoisomères, n'a pas permis de déterminer le taux de conversion exact.

Afin d'améliorer ce résultat, nous avons conduit cette réaction au reflux de dichlorométhane (entrée 5). Malheureusement, la conversion s'est avérée incomplète et une transformation lente a été observée. L'alcool cyclique **185** n'a alors pu être isolé qu'avec un rendement modeste de 56%.<sup>159</sup>

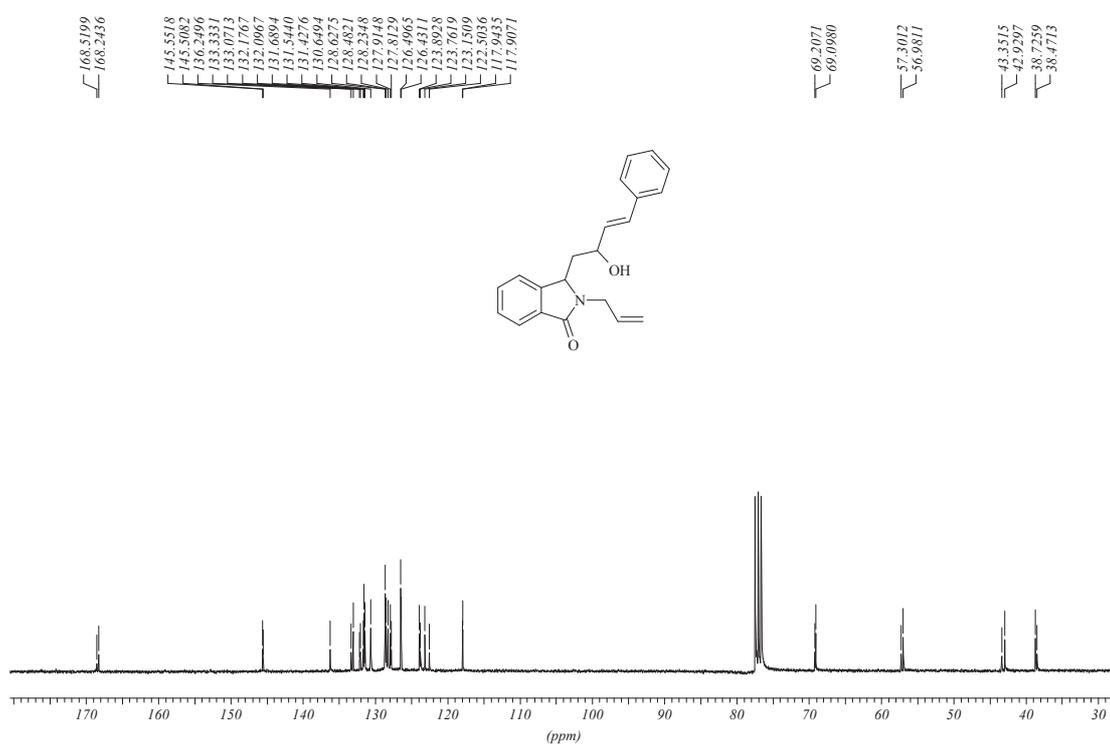
A ce stade, les deux diastéréoisomères n'ont pu être séparés. L'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  montre un rapport diastéréoisomérique (d.r.) d'environ 5 :1 (entrée 5), alors que le substrat a été engagé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères avec un d.r. de 2 :1. Compte tenu du rendement moyen obtenu, il est probable que l'un des deux diastéréoisomères diéniques cyclise entièrement alors que l'autre reste intact.

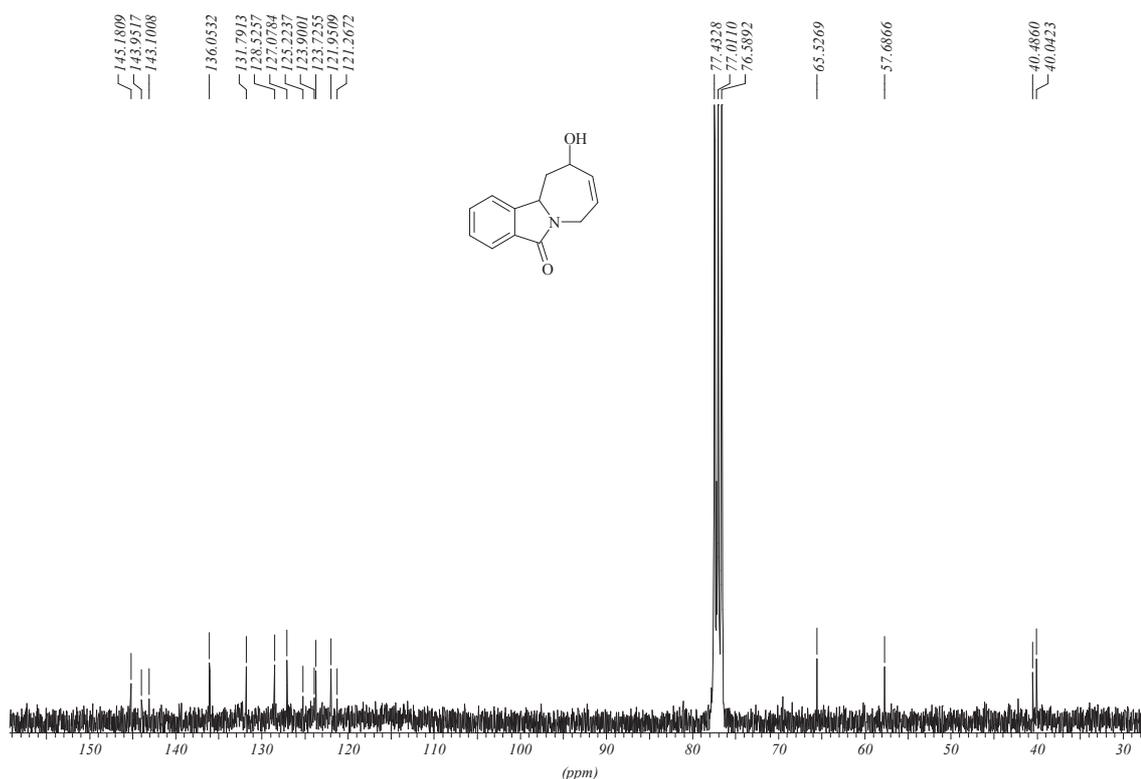
Il est à noter que des résultats comparables en termes de vitesse de réaction et de rendement ont également été obtenus par Undheim et ses collaborateurs lors de la synthèse de cycloheptènes spiraniques à partir d'un substrat alcool allylique. (Schéma III.8, eq.2).<sup>157</sup>

<sup>159</sup> Après 2 h à reflux de DCE, la conversion observée par CCM a été faible. La réaction a été maintenue par la suite sous agitation pendant 24 heures.

La structure du composé A a été confirmée par RMN  $^1\text{H}$ . En particulier, nous avons observé en RMN  $^{13}\text{C}$  la disparition des pics à 117,8 ppm et 118,0 ppm présents dans le composé ouvert **184**, et correspondants aux carbones terminaux des doubles liaisons des deux diastéréoisomères.

La simplification de la partie aromatique, du fait de la disparition d'une unité styrène, est également un élément significatif (Figure III.3).





**Figure III.3:** Spectres RMN <sup>13</sup>C comparatifs des produits ouverts **184** et cyclique **185**

Dans le but d'améliorer le rendement et de limiter le temps de la réaction, nous nous sommes basés sur les résultats décrits par le groupe d'Hoveyda qui montre que son catalyseur est également bénéfique pour la cyclisation par métathèse d'alcools allyliques réfractaires à la cyclisation en présence du **Grubbs I**.<sup>160</sup>

Par conséquent, nous avons envisagé de réaliser la métathèse de l'alcool **184** à température ambiante mais en utilisant 5 mol % du catalyseur d'Hoveyda (Tableau III.1, entrée 4). Une conversion partielle est de nouveau observée à température ambiante (suivis CCM). Suite à ce résultat, nous avons conduit la réaction dans les mêmes conditions opératoires mais en chauffant au reflux du dichlorométhane. Une conversion totale et rapide est observée et le produit souhaité **185** est isolé avec un excellent rendement de 92% sous forme de deux diastéréoisomères (entrée 6). L'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H montre un rapport diastéréoisomérique d'environ 79 :21, alors que le rapport diastéréoisomérique du substrat est de 66 :34.

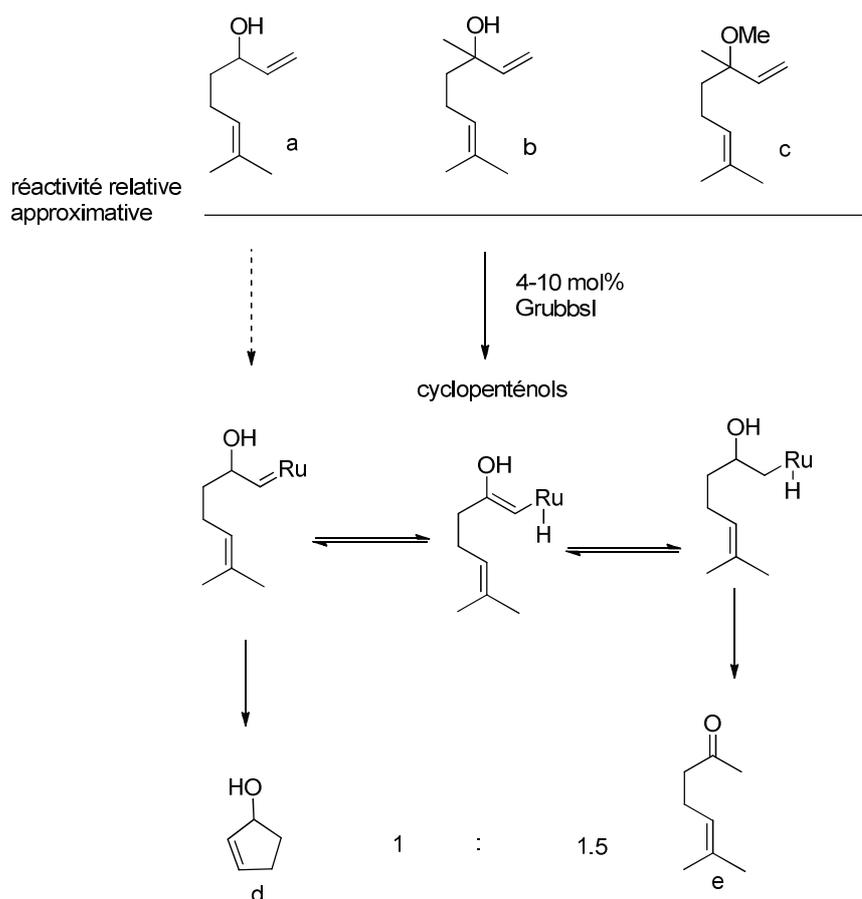
<sup>160</sup> Harrity, J. P. A.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343.

Compte tenu du bon rendement obtenu, il est raisonnable de penser que l'un des deux diastéréoisomères diéniques ait subi une isomérisation au niveau du carbone allylique lors de la réaction, possiblement *via* un processus d'oxydation-réduction catalysé par le ruthénium.

Un prolongement de la durée réactionnelle de 3h fait diminuer progressivement le rendement de la réaction (entrée 7), ainsi que le rapport diastéréoisomérique, ce qui soutient l'hypothèse énoncée précédemment.

Au cours d'études mécanistiques centrées sur la métathèse de diènes portant une fonction alcool allylique, Hoye et Zhao<sup>161</sup> ont montrés que si la réaction est contrainte de démarrer par l'insaturation proche de l'alcool, une nette accélération est observée (par comparaison avec les analogues *O*-protégés tel que **(a)**).

Lorsque la réaction met en jeu un alcool secondaire (**a** *versus* **b**), la réaction est extrêmement rapide mais une proportion significative du méthyle cétone (**e**), résultante d'une tautomérisation du carbène formé initialement suivie d'une réaction d'élimination réductrice, est isolée (Schéma III.9).<sup>161</sup>



**Schéma III.9:** Formation d'un méthyle cétone

<sup>161</sup> Hoye, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123. Pour un autre exemple significatif de ce type : Crimmins, M. T. ; King, B. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4192.

Les exemples décrivant la formation de cycles à sept chaînons par métathèse cyclisante de diènes portant un groupement hydroxy sont peu nombreux<sup>162</sup> et l'exemple que nous avons décrit semble constituer un des rares exemples de formation d'un cycle aza-heptane par métathèse cyclisante de diène portant un groupe alcool secondaire sur une position allylique.

L'absence dans notre cas de méthyl cétone (schéma III.9)<sup>161</sup> à l'issue de la réaction du substrat **184**, de même que la faible vitesse de réaction observée, suggère, si l'on se réfère aux travaux de Hoyer,<sup>161</sup> que la métathèse de l'alcool **184** démarre par la double liaison la plus dégagée, connectée à l'atome d'azote.

Comme mentionné précédemment, dans le même registre, Undheim et ses collaborateurs ont montré que le simple fait de décaler la fonction hydroxyle d'un carbone par rapport à l'auxiliaire chiral pouvait entraîner une inhibition de la formation du cycle, en l'occurrence un cycle à sept atomes (schéma III.8).<sup>157,163</sup> L'ensemble des résultats présentés dans cette partie permet d'ores et déjà de valider la stratégie planifiée basée sur l'enchaînement d'une réaction d'amidoalkylation catalytique de type Mannich et d'une métathèse. En effet, un accès rapide à de nouvelles structures polycycliques diversement fonctionnalisées, notamment de nouveaux précurseurs d'alcaloïdes polyhydroxylés de type benzopyrrolidinoazépines, est possible.

#### III.2.3.4. Résultats de la dihydroxylation catalytique

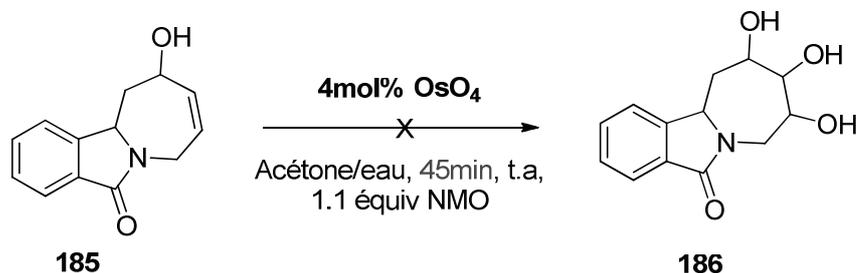
La réaction de cyclisation par métathèse ène-ène présentée précédemment a permis d'accéder à de nouveaux squelettes indolizidiniques, en série isoindole, Au cours de cette cyclisation, une insaturation est introduite en position  $\beta$  de l'atome d'azote. Une première série d'applications a donc été orientée vers la préparation de nouveaux produits dihydroxylés par réaction de cis-dihydroxylation, catalysée par le tétroxyde d'osmium OsO<sub>4</sub>. L'engagement de ces substrats dans la réaction de dihydroxylation Cis catalytique devrait ainsi fournir un accès à une nouvelle famille d'alcaloïdes porteurs de trois groupements hydroxyle adjacents.

En premier lieu, nous avons essayé de dihydroxyler directement l'alcool allylique cyclique **185** pour obtenir le triol **186** (Schéma III.10). Lorsque le composé **185** à faible quantité massique, a été mis en réaction dans des conditions catalytiques standard (4 mol% OsO<sub>4</sub>, eau/ acétone, 1.1 équiv. NMO), après 45 minutes à température ambiante, une conversion totale du composé **185** a été observée (suivi par CCM), Néanmoins, nous n'avons pas pu extraire le produit trihydroxylé C

<sup>162</sup> A notre connaissance il n'existe que quelque exemple : (a) Référence 69. (b) Skaanderup, P.R.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2115. (c) Contelles, J.M.; Opazo, E.D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5416.

<sup>163</sup> Hammer, K.; Romming, C.; Undheim, K. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 10837.

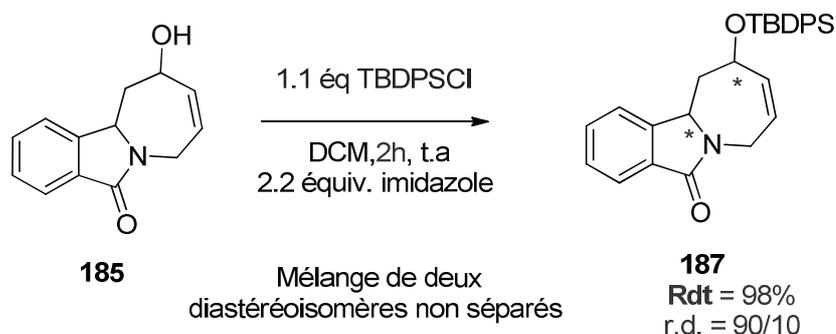
attendu du mélange réactionnel vu son insolubilité dans le solvant (acétate d'éthyle ainsi que d'autres solvants...), notons par la suite l'observation d'une coagulation remarquable sur les parois de l'ampoule à décompter malgré que nous avons répété l'opération d'extraction plusieurs fois.



**Schéma III.10:** Premier essai de dihydroxylation de l'alcool allylique cyclique (**185**)

Afin de surmonter ce problème d'isolement, nous avons donc préalablement protégé le composé A sous forme d'éther silylé (TBDPS = tert-butyl diphenyl silyl). La réaction de protection a donc été réalisée en traitant l'alcool **185** par le chlorosilane correspondant, en présence de 2.2 équivalents d'imidazole.

Le produit protégé est isolé après une heure à température ambiante avec un rendement de 98% sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères inséparables (*d.r.* = 90 :10), (Schéma III.11).



**Schéma III.11:** Protection de l'alcool cyclique (**185**)

La réaction de dihydroxylation devrait être hautement diastérosélective.<sup>164</sup>Nous avons donc engagés le mélange de diastéréoisomères (**188 et 189**), ceux-ci n'étant pas séparables.

<sup>164</sup> a) Sharpless, K. B. ; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K-S.; Kwong, H-L.; Morikawa, K.; Wang, Z-M.; Zhang, X-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768. (b) Pour une application à la synthèse d'indolizidines polyhydroxylés, voir : Lennartz, M. ; Steckhan, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 675.



### III.2.4 : Conclusion

En conclusion de cette première partie, nous pouvons dire que l'association d'une réaction de Mannich catalytique entre un précurseur d'ion N-acyliminiums et une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée avec une réaction de métathèse ène-ène cyclisante est possible, et donne un accès rapide à des benzopyrrolidinoazépines fonctionnalisées **187**, qui pourraient constituer des précurseurs efficaces de nouveaux alcaloïdes « azasucres » trihydroxylés, (Schéma III.13).

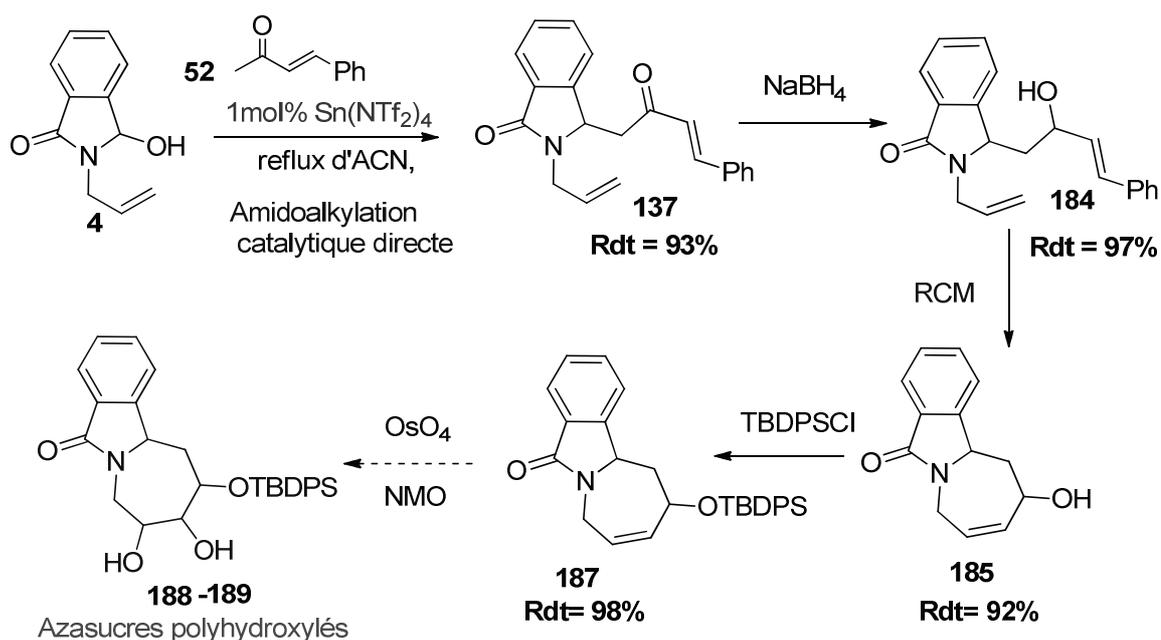


Schéma III.13 : Schéma récapitulatif

### III.3 : Cyclisation des adduits de Mannich : Carbocyclisations catalysées par des complexes d'Or

#### III.3.1 : Introduction

La deuxième partie de cette étude est consacrée à l'étude de la faisabilité de réactions de cyclisations tirant profit de la nucléophilie des cétones amidoalkylées obtenues précédemment selon notre méthode d'amidoalkylation directe de cétones (cf chapitre II).

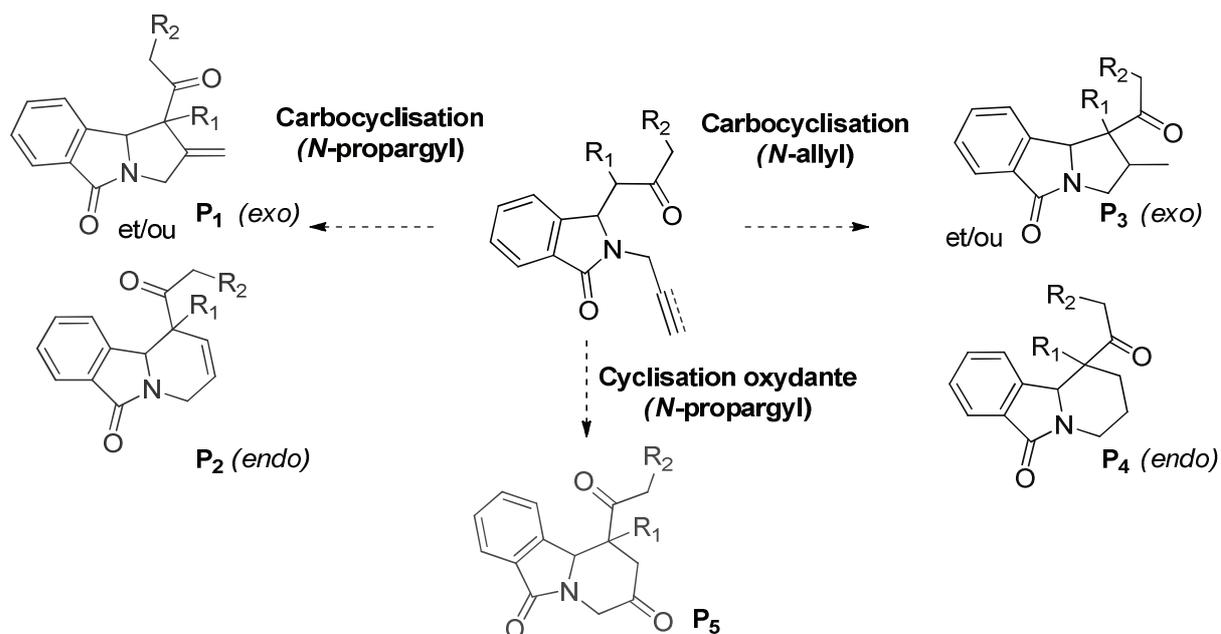
En particulier, le potentiel des cétones amidoalkylées à fournir des structures polycycliques plus complexes, par réaction de cyclisations métallo-catalysées, sera évalué.

La présence d'un motif alcyne ou alcène dans la structure des substrats offre une grande flexibilité synthétique. Suivant les conditions réactionnelles appliquées et les éléments structuraux présents sur les substrats testés (type d'insaturation, type de cétone, longueur du lien entre les fonctions réactives, ...), la formation de divers produits de cyclisation peut être envisagée.

Dans cette partie de l'étude, l'influence de divers paramètres sera donc étudiée (substrats, catalyseurs métalliques, conditions). Le schéma III.14 présente les principales réactions qui seront abordées et les structures des produits qui pourraient alors être obtenus.

Parmi les transformations envisageables à partir des adduits de Mannich dont nous disposons, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à des réactions de carbocyclisations catalysées à l'or de cétones possédant un motif alcyne ou alcène qui pourraient conduire aux produits **P1-P4** (suivant les régiosélectivités *exo* ou *endo* obtenues).

Des réactions de cyclisations oxydantes des substrats *N*-propargyl qui conduiraient à des produits de type **P5** ont également été considérées.



**Schéma III.14** Cyclisations catalysées par les complexes de l'or envisagées

Les réactions que nous envisageons d'effectuer mettent en jeu des cétones comme nucléophiles internes. Il est donc attendu que des produits de carbocyclisation, tels que ceux représentés sur le schéma III.14, soient obtenus par addition nucléophile des cétones, sous leur forme énol, sur les insaturations activées par un complexe de l'or. Les dérivés carbonylés (esters ou acides, en particulier) sont aussi connus pour donner lieu à des réactions d'oxacyclisation. Néanmoins, dans le cas des cétones, ces réactions restent bien souvent limitées à des substrats bien spécifiques (des propynones, par exemple). Nous avons par conséquent jugé peu probable que des produits d'oxacyclisations soient formés dans nos réactions.

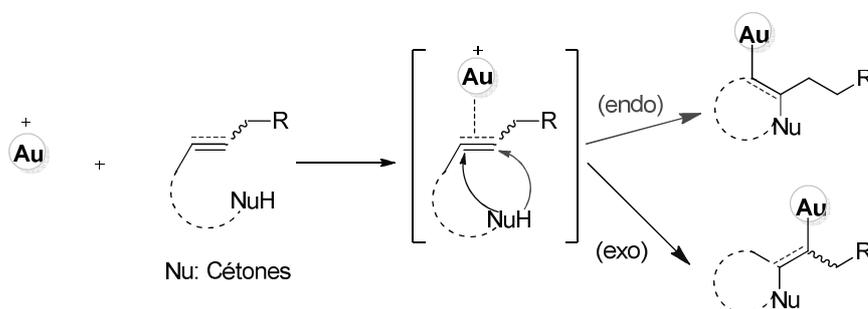
Dans un premier temps, les substrats possédant un motif *N*-propargyl seront étudiés. Ensuite, la cyclisation des composés incorporant un motif *N*-allyl sera étudié. Signalons que la cyclisation des substrats *N*-isoprényl sera traitée indépendamment, en fin de chapitre. Pour chaque cas, une brève étude bibliographique qui mettra en évidence les produits qui pourront être formés, ainsi que les catalyseurs et les conditions généralement employés pour promouvoir les réactions de cyclisation envisagées sera présentée, en introduction des résultats obtenus.

Afin de cibler les conditions à tester, un bref aperçu bibliographique, limité à quelques travaux représentatifs des réactions que l'on a voulu réaliser, est présenté ci-dessous

### III.3.2 Catalyse à l'or : Généralités

Depuis une dizaine d'années, les complexes d'or (I) présentent une réactivité importante en Catalyse.<sup>165</sup> Malgré leur coût élevé, les dérivés de l'or bénéficient de propriétés intéressantes comme la biocompatibilité et une activité catalytique originale. Acides de Lewis carbophiles, ils permettent d'obtenir des produits cyclisés (voir schéma III.15) dans des conditions douces par activation électrophile des doubles et triples liaisons non activées.<sup>165</sup>

Par conséquent, ces complexes à base d'or ouvrent de nouvelles possibilités dans le domaine de la catalyse électrophile.



**Schéma III.15 :** Activation des insaturations (alcènes/alcynes) par des complexes à l'or

Les réactions de cycloisomérisation répondent au souci d'économie d'atomes puisque l'ensemble du squelette de départ d'une molécule se retrouve intégralement en fin de réaction sans engendrer de sous-produits. Les alcynes sont des fonctions qui participent à des réactions de cycloisomérisation lorsqu'ils subissent des additions nucléophiles d'hétéroatomes ou de dérivés carbonés.<sup>166</sup>

L'addition intramoléculaire d'hétéronucléophiles (oxygénés notamment) permet d'accéder aisément à des hétérocycles, précurseurs de produits naturels ou d'intérêt biologique.

Enfin, si le nucléophile est un alcène, il est possible d'observer des réarrangements originaux en présence de métaux de transition et d'effectuer ainsi une cycloisomérisation.

<sup>165</sup> Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K., Catalyse à l'or dans la synthèse totale. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448-2462.

<sup>166</sup> Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.

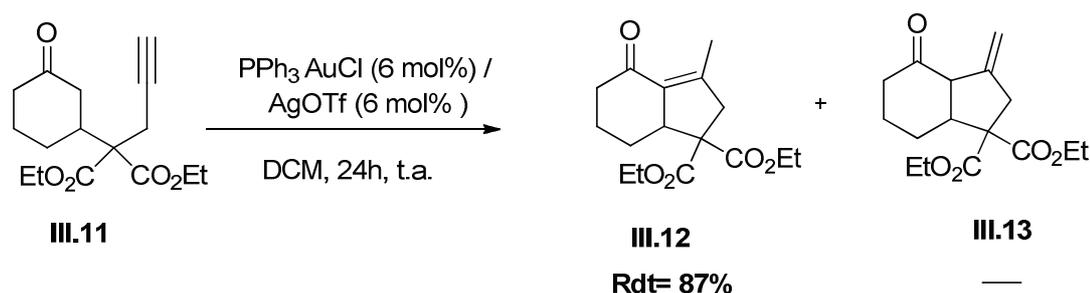
### III.3.3. Etude bibliographique - Cyclisation en série propargyl

#### III.3.3.1. Carbocyclisation mettant en jeu des cétones énolisables non réactives

Les travaux présentés récemment par Davies et son groupe de recherche,<sup>167</sup> sont particulièrement intéressants, puisque ces derniers résultats se rapprochent des réactions visées dans ce chapitre d'application. Ce groupe de recherche a mis en évidence une réaction de cycloisomérisation des cétones cycliques énolisables incorporant par ailleurs un motif alcyne, catalysée par des complexes à base d'or, dans des conditions douces à température ambiante, qui ont permis d'accéder à des carbocycles fusionnés 5-exo et 6-exo.

Le procédé développé par ces auteurs pour former des liaisons carbone-carbone et augmenter la complexité moléculaire au départ de molécules simples, constitue une amélioration de la réaction de «cyclisation de conia-ène», qui est souvent limitée du fait des conditions drastiques nécessaires à sa réalisation (chauffage à hautes températures, allant jusqu'à 350 °C).

Durant ce travail, les auteurs ont examiné plusieurs paramètres, notamment le choix du solvant, du catalyseur à base d'or et également de la taille du substrat de départ. Les résultats obtenus ont été améliorés par l'utilisation de 6 mol % du  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$  / 6 mol%  $\text{AgOTf}$  et le produit (**III.12**) a alors pu être obtenu avec un rendement accru de 87 % sans obtention du produit de cyclisation directe **III.13** (Schéma III.16).



**Schéma III.16:** Cycloisomérisation de cétones énolisables acétyléniques

Notons d'après ces résultats, que l'énone **III.12** majoritairement formée et isolée avec un rendement de 82% ne serait pas directement issue d'une réaction de cyclisation, mais résulterait plutôt d'un

<sup>167</sup> P-W.Davies; Detty-Mambo. C; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2918-2922.

processus en deux étapes comprenant l'hydratation de la triple liaison assistée par le complexe d'or, suivie d'une aldolisation/ déshydratation intramoléculaire du dicétone intermédiaire.

Il a en effet été montré que cette dicétone, préalablement en utilisant des conditions d'hydratation spécifiques ( $\text{NAuCl}_4$ ,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ), pouvait ensuite conduire à l'énone cyclique **III.12** dans les conditions normales de la réaction (Schéma III.17).

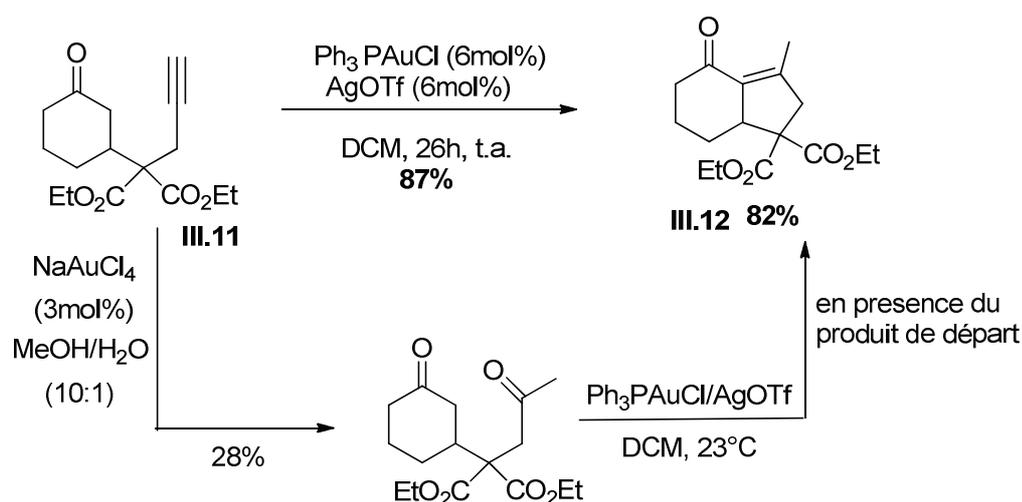


Schéma III.17: Formation du produit **III.12**

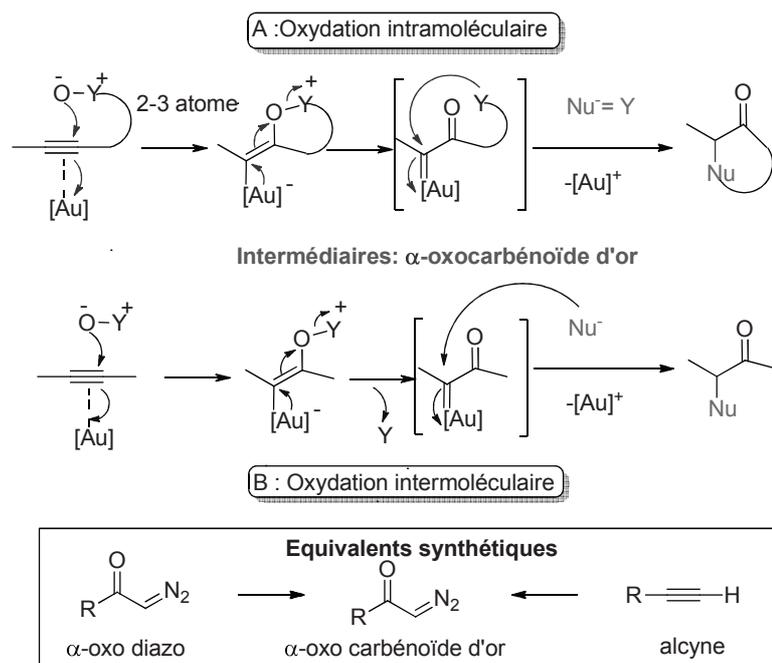
Ce processus a permis non seulement d'obtenir des produits de cycloisomérisation par activation d'alcyne avec de bons rendements mais aussi d'ouvrir de nouvelles perspectives pour la formation de nouveaux composés à structures spiro-carbocycliques issues de précurseurs simples (cétones cycliques portant un bras propargylique) avec des rendements compris entre 58% et 61%.

### III.3.3.2. Réactions de cyclisation oxydante d'alcynes

Nous avons vu que les complexes métalliques électrophiles peuvent activer des insaturations carbonées en vue de l'addition d'un nucléophile sur ces dernières. Il est alors possible d'envisager des nucléophiles qui incorporent un groupement partant, notamment des groupements donneurs d'atomes d'oxygènes comme les groupements nitro, les *N*-oxydes ou les époxydes. Une fois additionnés sur la triple liaison activée par le complexe métallique électrophile, ces nucléophiles peuvent perdre leur groupement partant et former un intermédiaire de type  $\alpha$ -oxo carbénoïde métallique.

Ces intermédiaires électrophiles très réactifs peuvent ensuite être engagés dans diverses réactions intra- ou intermoléculaires (Schéma III.18), offrant une grande flexibilité synthétique.

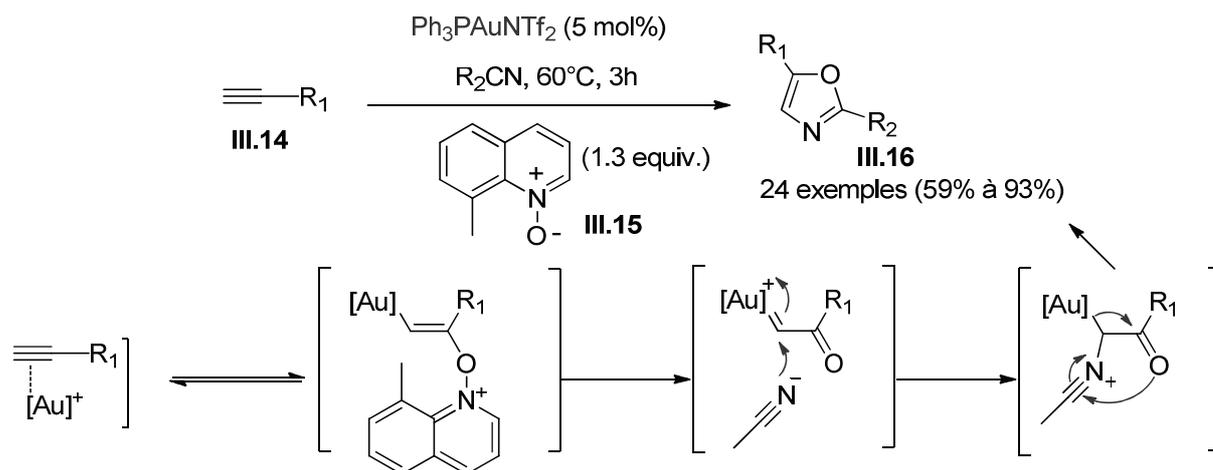
Le transfert d'oxygène sur l'insaturation carbonée s'effectue donc selon un mécanisme d'addition-élimination catalysé par le complexe électrophile et le bilan de la transformation correspond lui à l'oxydation de l'alcyne, faisant de cette méthode une alternative sûre et économique à celles mettant en jeu des substrats diazo.



**Schéma III.18.** Approche mécanistique proposée pour l'oxydation intra/intermoléculaire

Pour illustrer l'intérêt de la méthode, un exemple original d'oxydation intermoléculaire appliquée à la synthèse d'oxazoles est présenté ci-dessous (schéma III.19). Dans cette réaction, un nitrile est additionné sur un  $\alpha$ -oxo carbène d'or formé préalablement à partir d'un alcyne terminal.<sup>168</sup> Notons, que, pour cela, le nucléophile externe est utilisé comme solvant puisqu'il doit nécessairement être présent en excès.

<sup>168</sup> W. He, C. Li, L. Zhang. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482-8485.

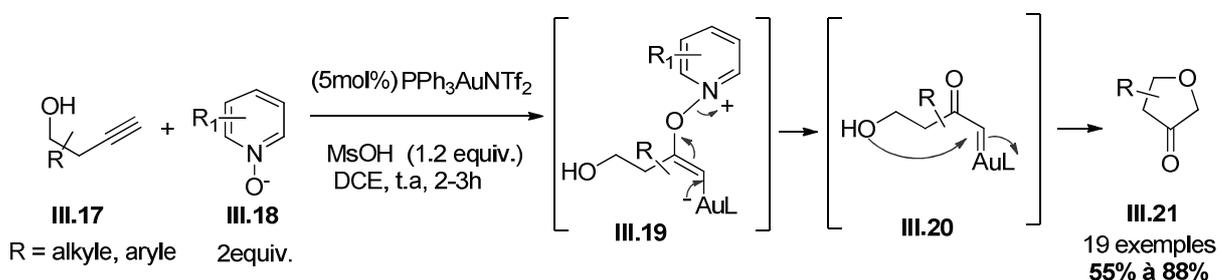


**Schéma III.19 :** Formation d'oxazoles par addition d'un nucléophile externe sur un  $\alpha$ -oxo carbène d'or

De nombreux exemples mettant en jeu une séquence oxydation d'alcyne/addition nucléophile (intra- ou intermoléculaire) ont récemment été décrites. Néanmoins, par souci de concision, seuls quelques travaux, en lien avec notre sujet seront présentés par la suite.

- **Cyclisation oxydante d'alcool propargylique**

En 2010, Zhang et *Coll* ont développé une méthode pratique et fiable pour la formation de tétrahydrofuran-3-ones à partir d'alcools homopropargyliques.<sup>169</sup> Dans cette réaction, l'utilisation du *N*-oxyde de la pyridine va permettre de générer, dans des conditions douces, l' $\alpha$ -oxo-carbène d'or qui va ensuite subir l'attaque du groupe hydroxyle proximal pour conduire aux produits souhaités avec des rendements compris entre 55% et 88% (Schéma III.20).



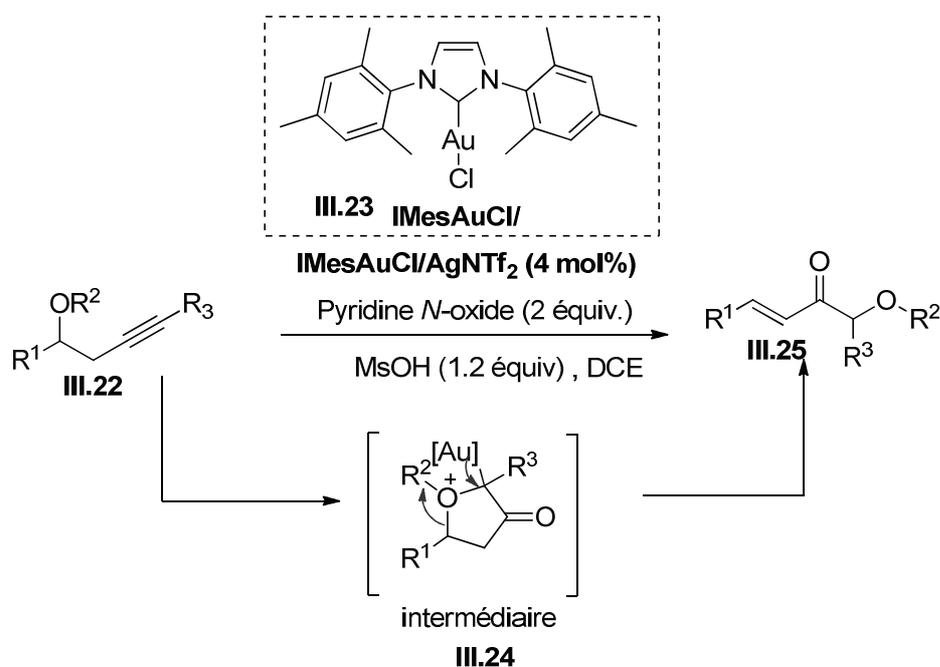
**Schéma III.20:** Synthèse de furan-3-ones par catalyse oxydante à l'or(I)

<sup>169</sup> Y. Longwu, L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3258-3259.

Cette réaction procède en deux temps. L'oxydation intermoléculaire de l'alcyne est suivie d'une addition nucléophile intramoléculaire.

Dans cet exemple, le nucléophile utilisé est le groupement hydroxyle. Durant ce travail les auteurs ont bien souligné que l'ajout d'un acide (1.2 équiv.) est nécessaire pour améliorer le rendement de la réaction, en supposant que la pyridine libérée lors de la réaction pourrait désactiver le catalyseur à base d'or,  $i\text{PrAuNTf}_2$ . Ils ont également montré que plus l'acide est fort, plus la réaction est rapide.

Une nouvelle approche a été décrite par Chuan-Ying et ses collaborateurs<sup>170</sup> qui consiste à transformer, dans des conditions douces et en présence d'un acide (MsOH), un éther homopropargylique en un composé carbonylé  $\alpha,\beta$ -insaturé (schéma III.21). Plusieurs groupes fonctionnels sont tolérés et les produits souhaités sont obtenus avec une excellente sélectivité (*E*).



**Schéma III.21:** Réarrangement oxydant d'éther homopropargylique *via* des ylures d'oxonium

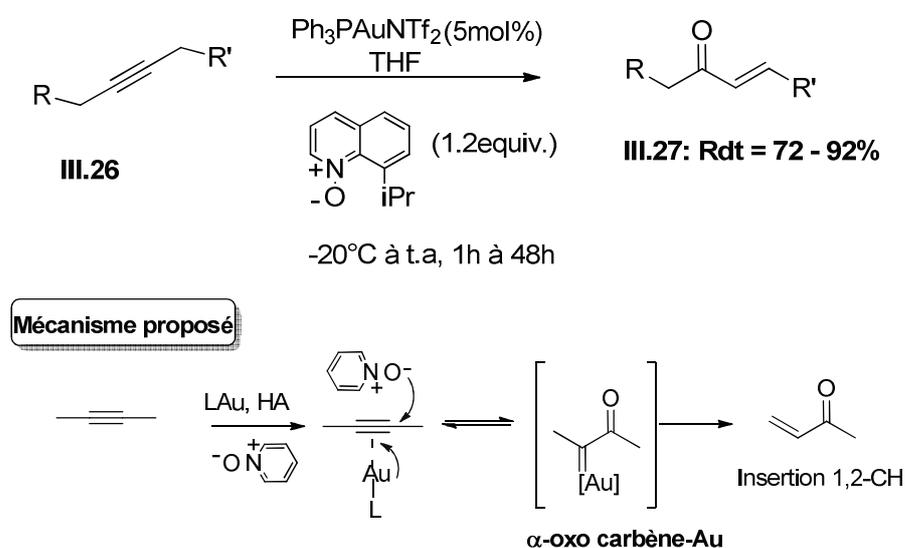
L'ylure d'oxonium est proposé comme intermédiaire clé, qui serait généré par réaction d'un éther homopropargylique en présence du catalyseur  $\text{IMesAuNTf}_2$  et de pyridine *N*-oxyde.

Lorsque le substrat utilisé renferme un noyau aromatique enrichie en électron ( $\text{R}^1$ ) la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée pourrait être accompagnée du produit de cyclisation (cyclobutanone).

<sup>170</sup> X. Mei, R. Tian-Tian, L. Chuan-Ying, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4902.

- **Etude de la régiosélectivité de la réaction d'oxydation**

En 2010,<sup>171</sup> le même groupe de recherche a développé des réactions d'oxydation hautement régiosélectives intermoléculaires d'alcynes catalysées par le complexe d'or  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , dans des conditions douces, en utilisant comme oxydants des 8-alkylquinolines *N*-oxydes. Signalons que dans cette réaction, l'ajout d'un acide dans le milieu réactionnel ne s'est pas avéré nécessaire (Schéma III.22). Cette méthode a permis un accès facile et varié à des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées avec des rendements de bons à excellents (compris entre 72 % à 92 %), quelques soient les groupes fonctionnels présents (tels que  $\text{N}_3$ , OTBS, *N*-Boc...).



**Schéma III.22** : Oxydation d'alcyne avec le catalyseur  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  pour l'accès à des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées

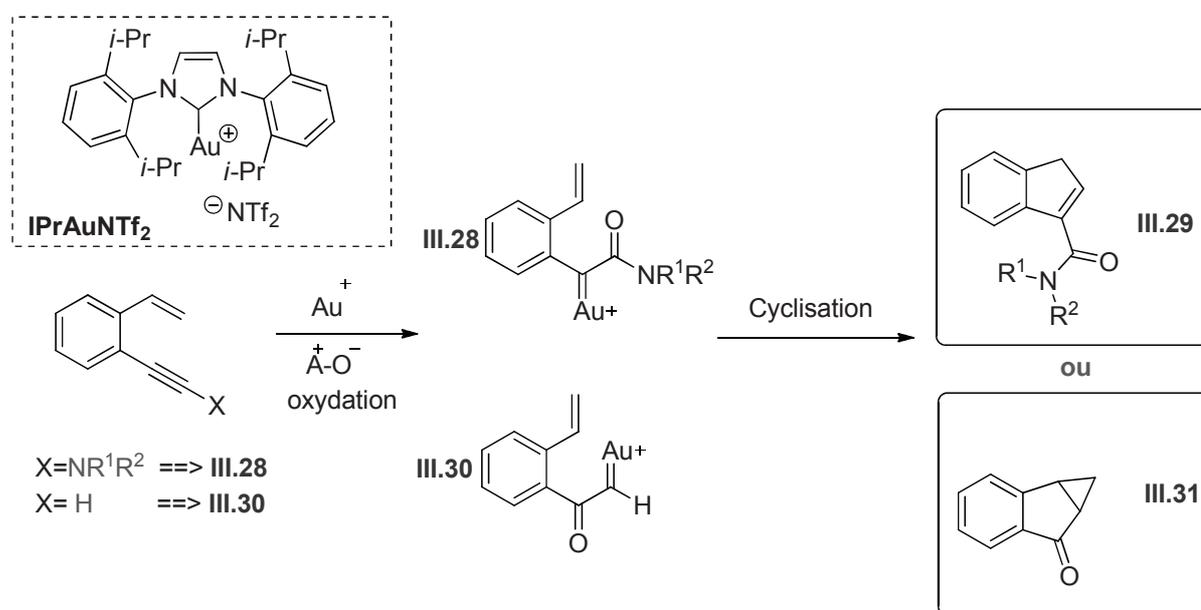
Le mécanisme proposé consiste à générer dans un premier temps un intermédiaire  $\alpha$ -oxo carbène-Au, qui pourra subir par la suite facilement une insertion 1,2 C-H, tout en évitant une oxydation supplémentaire pour former uniquement les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées souhaitées.

En 2011, Liu et ses collaborateurs<sup>172</sup> ont décrit deux cyclisations oxydantes de 1,5-énynes catalysées par des complexes d'or, tel que:  $\text{IPrAuNTf}_2$ , en utilisant la 8-méthylquinoléine *N*-oxyde comme oxydant (schéma III.23).

<sup>171</sup> L. Biao, L. Chaoqun, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070.

<sup>172</sup> V. Dhananjayan, H. Hsiao-hua, B. Sabyasachi, S. A. Gawade, D. Arindam, L. Rai-Shung, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6911-6914.

Pour les composés 1,5-éthyne portant un substituant aminoalcynyle, les réactions ont donné des dérivés du 3-carbonyl-1*H*-indène **III.29** avec d'excellents rendements. Les mêmes réactions catalytiques appliquées à des 2-éthynyl styrènes et leurs analogues non aromatiques ont par ailleurs produit sélectivement des cyclopropyl indanones **III.31**.



**Schéma III.23:** Cyclisation oxydante d'éthyne 1,5

Une étude mécanistique a été réalisée et le mécanisme proposé met en jeu, dans une première étape, une oxydation de l'alcynyle assistée par le catalyseur d'or pour former un intermédiaire  $\alpha$ -oxo carbénoïde d'or de type **III.28** et **III.30**, suivie d'une réaction de carbocyclisation intramoléculaire (Schéma III.23).

Notons que les alcynes terminaux favorisent une oxydation en  $\text{C}_2$  alors que les aminoalcynes favorisent une oxydation en  $\text{C}_1$ .

En conclusion, nous pouvons noter que d'après ces études bibliographiques, les effets qui influencent les réactions de cyclisation sont généralement dépendants de la nature de substrat mis en jeu (entre autres, les propriétés électroniques de l'alcynyle), de la nature du solvant de la réaction, de la température, de la nature de l'oxydant et également de l'ajout ou non d'un additif acide.

Un autre paramètre très important qui pourra influencer notablement ce type de réaction, réside dans le choix du catalyseur et plus précisément des ligands du complexe de l'or.

### III.3.4. Résultats - Cyclisation des produits de Mannich en série propargyl

En s'appuyant sur l'ensemble de ces résultats bibliographiques, nous nous sommes donc intéressés à appliquer quelques unes de ces méthodes synthétiques sur les adduits de Mannich issus d'une réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique directe des cétones obtenus dans le Chapitre II, en utilisant des complexes métalliques à base d'or. D'autres types de catalyseurs métalliques, notamment à base de platine ( $\text{PtCl}_2$ ) et d'argent ( $\text{AgSbF}_6$ ), qui possèdent également des propriétés acides de Lewis carbophiles, seront aussi testés pour activer des systèmes carbonés insaturés vis-à-vis de l'addition d'un nucléophile.

#### III.3.4.1. Avec le substrat dérivé de la cyclohexanone

Le succès de la réaction de cycloisomérisation visée reste toujours lié à la capacité de la cétone présente dans le produit de Mannich à s'énoliser vis-à-vis du complexe [Au]-alcyne. Dans un premier temps, nous avons donc choisi de tester le substrat **40** incorporant la cyclohexanone, qui était la cétone modèle, de réactivité intermédiaire, dans notre étude de la réaction d'amidoalkylation (chapitre II).

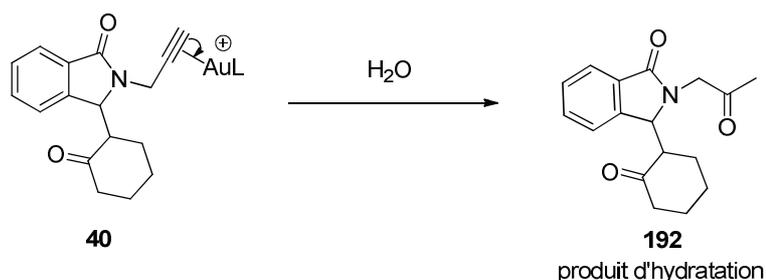
Dans notre étude, quelques paramètres tels que la nature du solvant, la température, la présence ou non d'additif (oxydant et/ou acide), et le choix du catalyseur métallique (or, platine, argent) seront bien évidemment examinés. Il est important de signaler ici que le substrat **40**, préparé par notre méthode d'amidoalkylation directe de la cyclohexanone, est utilisé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

En se référant aux travaux réalisés par le groupe de recherche de Davies<sup>167</sup>, une série de réactions a, tout d'abord, été réalisée avec le catalyseur de Gagosz<sup>173</sup> ( $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ ) en charge de 5 mol % au reflux du dichlorométhane (entrée 1, Tableau III.2).

---

<sup>173</sup> Mezailles. N, Ricard. L.; F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133.





**Schéma III.24** : Réaction d'hydratation du produit **40**

Suite à cet échec, nous avons changé le solvant de la réaction en utilisant le DCE. Une augmentation de la température de 40°C à 60°C, avec le même catalyseur, n'a malheureusement pas permis d'améliorer le résultat précédent et, après 24 heures de réaction, seuls le produit d'hydratation et le produit de départ ont été récupérés (entrée 2, Tableau III.2). Ainsi, ni la température, ni le solvant de la réaction ne semble influencer positivement la réaction de cyclisation visée (entrées 1-2, Tableau III.2).

Afin de pallier au manque de réactivité de la cétone dans la cyclisation visée, l'utilisation d'un co-catalyseur acide, l'acide méthane sulfonique, MsOH, a ensuite été envisagée (pour favoriser la forme énol). Cependant, dans les conditions testées, aucune contribution de l'acide n'a été observée et, à nouveau, seul le produit d'hydratation a été obtenu après 15 heures de chauffage à 80°C dans le dichloroéthane (entrée 3, tableau III.2).

Nous avons ensuite réalisé d'autres essais, avec d'autres types de catalyseurs, tel que le catalyseur **193**, développé par Echavarren<sup>175</sup> [XPhos AuNTf<sub>2</sub>] (entrée 5, Tableau III.2), en chauffant à 110°C dans le toluène. Malheureusement, dans ces conditions, aucune trace de produit cyclique n'a été décelée.

Suite à ces résultats décevants nous avons décidé de tester d'autres types de catalyseurs, notamment à base de platine, en se basant sur le fait que les complexes de platine possèdent une réactivité vis-à-vis des énynes similaire à celle observée avec les complexes d'or.

La réaction de cycloisomérisation à partir du produit **40** a donc été testée en utilisant le dichlorure de platine PtCl<sub>2</sub> en chauffant 16 h à 60°C dans le dichloroéthane (entrée 4, Tableau III.2). En suivant la réaction par chromatographie sur couche mince (CCM), nous avons remarqué la disparition totale du substrat de départ et l'apparition de deux composés plus polaires, malheureusement le

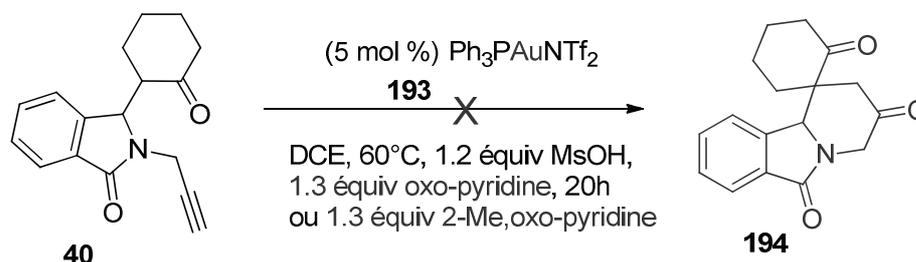
<sup>175</sup> Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.

spectre RMN<sup>1</sup>H de brut réactionnel est très compliqué et n'a pas permis l'identification des produits obtenus.

Les résultats précédents ont montré la difficulté de la cyclisation visée, du fait soit de la faible nucléophilie de la cétone ou encore de la rigidité du squelette du substrat utilisé. Seule la formation parasite du produit d'hydratation a été observée. C'est pourquoi, sur la base des travaux effectués par Zhang et ses coll., nous avons ensuite envisagé de favoriser cette réaction d'hydratation compétitive ou de réaliser une réaction de cyclisation oxydante en ajoutant un oxydant de type oxo-pyridine (1.3 équiv.) (voir paragraphe III.4.3.2).<sup>169</sup>

Des essais de réaction avec du *N*-oxyde de la pyridine (1.3 équiv.) et de la 2-méthylpyridine (3 équiv.), en présence de 1.2 équivalent d'acide méthane sulfonique (MsOH), ont été réalisés (Schéma III.25).

Pour rappel, dans ces réactions, l'utilisation de l'acide est destinée à neutraliser la pyridine libérée dans le milieu réactionnel pouvant inhiber le catalyseur. Malheureusement, ces essais se sont soldés par un échec puisqu'après 20 heures à 60°C dans le dichloroéthane, aucune trace du produit de cyclisation oxydante **40** n'a été obtenue.



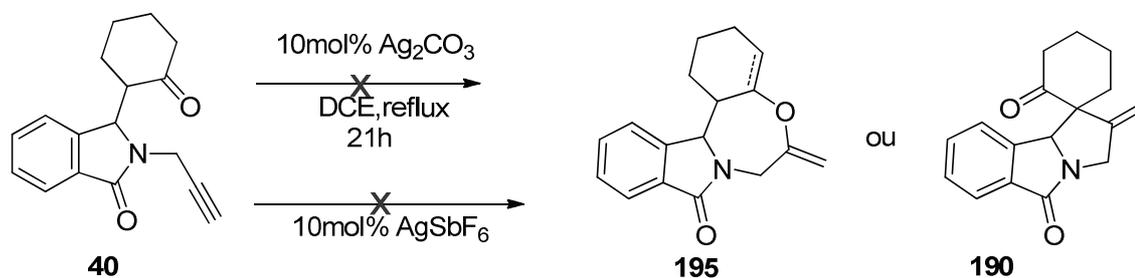
**Schéma III.25** : Essais de cyclisation oxydante à partir de l'adduit de Mannich **40**

L'acidité de Lewis de l'argent lui permet également d'activer les systèmes  $\pi$  des insaturations carbonées en vue d'une addition nucléophile. Néanmoins, dans la plupart des cas, il s'agit de réactions d'additions intramoléculaires d'hétéronucléophiles. De nombreux exemples de cyclisation de groupements azotés et oxygénés sur des alcynes, des allènes ou des alcènes catalysés à l'argent(I) ont été rapportés.<sup>176</sup> Ces réactions intramoléculaires permettent la formation d'hétérocycles d'un grand intérêt synthétique. Les groupements oxygénés, comme les alcools, les acides carboxyliques et les cétones, sont des nucléophiles particulièrement adaptés à ce type

<sup>176</sup> Pour des revues sur les formations d'hétérocycles catalysées par l'argent, voir: a) Alvarez-Corral, M. ; Munoz-Dorado, M. ; Rodriguez-Garcia, I. Chem. Rev. **2008**, *108*, 3174 ; b) Weibel, J.-M. ; Blanc, A. ; Pale, P. Chem. Rev. **2008**, *108*, 3149.

d'additions. Toutefois, les exemples d'hétérocyclisations catalysées par des sels d'argent(I) impliquant des alcynes et des cétones, sont rares et mettent en jeu des systèmes bien spécifiques.<sup>177</sup>

Nous avons cependant essayé de réaliser une réaction de cyclisation de la cyclohexanone amidoalkylée **40** en utilisant 10 mol % de sel d'argent comme catalyseur. Souvent, des sels d'argent dont le contre-ion est basique sont utilisés pour catalyser ce type de réaction. (Schéma III.26). Néanmoins, quel que soit le type de contre-ion associé à l'argent Ag(I) ( $\text{CO}_3^{2-}$  ou  $\text{SbF}_6^-$ ), aucun produit d'oxacyclisation, ni de carbocyclisation, n'a pu être obtenu après un temps prolongé de réaction au reflux du dichloroéthane. Seule la dégradation du substrat a été observée, par suivi CCM, après 21 heures.



**Schéma III.26:** Essais de cyclisation du substrat **40** catalysés par des sels d'argent (I)

### III.3.4.2. Avec la 2-tétralone

Afin de tester si l'utilisation d'autres produits de Mannich incorporant des cétones plus réactives que la cyclohexanone pourrait permettre une réaction de cyclisation dans les conditions déjà testées précédemment, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de la 2-tétralone amidoalkylée **80**. Une bonne réactivité nucléophile de cette cétone est en effet attendue pour cette cétone, par analogie avec les résultats obtenus dans le chapitre II.

Plusieurs essais ont été réalisés à partir du produit **80** (sous forme de mélange de diastéréoisomères), en utilisant 5 mol % du catalyseur de Gagosz  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , en présence ou non

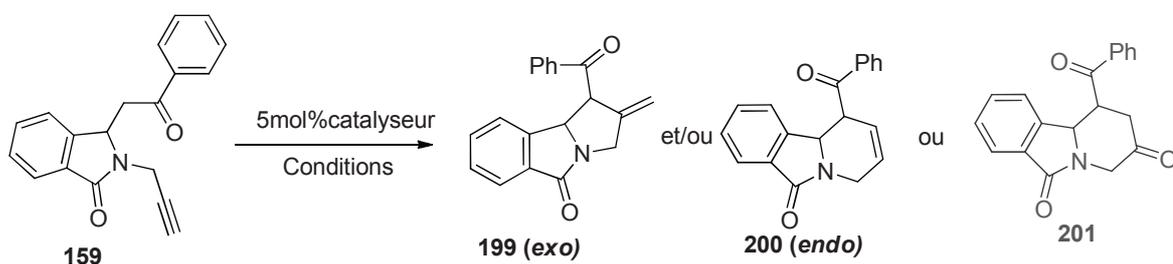
<sup>177</sup> Pour un exemple d'oxacyclisation catalysée par un sel d'argent(I), voir : Patil, N. T. ; Pahadi, N. K. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10096.



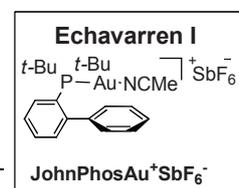
### III.3.4.3. avec l'acétophénone :

Afin de faciliter la cyclisation, en diminuant la rigidité du système et l'encombrement stérique à proximité du motif cétone, nous avons envisagé d'évaluer la faisabilité de la cyclisation du produit de Mannich **159** issu de l'acétophénone. En outre, nous espérons que l'utilisation de ce substrat, qui ne comporte qu'un seul centre stéréogène, pourrait simplifier l'analyse des bruts réactionnels. En effet, dans le cas des essais réalisés à partir des substrats **40** et **80**, la complexité des spectres RMN obtenus pourrait être liée à la présence des deux diastéréoisomères des substrats de départ, à laquelle s'ajoute la possibilité de former plusieurs produits et régioisomères possibles, dans le cas où une cyclisation aurait lieu.

Les résultats obtenus avec l'acétophénone amidoalkylée **159** sont rassemblés dans le Tableau III.4 ci-dessous. Quel que soit la nature du complexe d'or, le solvant, la température et également l'ajout d'oxydant, il est à noter que nous n'avons pu détecter aucune trace du produit souhaité de carbocyclisation (**199** ou **200**) ou de cyclisation oxydante (**201**).



Entrées	catalyseur	Conditions	temps (h)	Résultats RMN <sup>1</sup> H
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	DCM, 40°C	24	100% (Z3)
2	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	ACN, 60°C, 1.3 équiv oxo-pyridine	1 nuit	—
3	AuCl <sub>3</sub>	DCE, t.a	20	—
4	Echavarren I	Toluène, 110°C	18	—
5	iPrAuNTf <sub>2</sub>	Toluène, 110°C	19	—



**Tableau III.4:** Essais de cyclisation par différents complexes d'or à partir de l'adduit de Mannich

Seule la formation du produit d'hydratation de l'alcyne (cétone méthylée) est observée dans la réaction en présence du catalyseur  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  (entrée 1, Tableau III.4) en examinant le spectre RMN<sup>1</sup>H (apparition d'un singulet vers 2.15 ppm). En ajoutant le N-oxyde de la pyridine, le produit d'hydratation est à nouveau formé et des produits non identifiés ont été remarqués en examinant le spectre RMN du proton du brut réactionnel (entrée 2, Tableau III.4).

Nous avons essayé d'évaluer la réactivité du produit **159** en présence de 5 mol % de  $\text{AuCl}_3$  au reflux du dichlorométhane (entrées 3, Tableau 3). Une évolution a été observée à température ambiante en suivant la réaction par CCM, mais, malheureusement après 20 heures, l'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H de brut réactionnel n'était pas suffisamment clair pour permettre de voir si la cyclisation a eu lieu.

Nous avons également testé la même réaction en utilisant 5 mol % du catalyseur d'Echavarren ( $\text{JohnPhosAuSbF}_6$ ) et 5 mol % d' $\text{IPrAuNTf}_2$ , au reflux du toluène (entrées 4 et 5, Tableau III.4), mais, une nouvelle fois, nous n'avons pu isoler en fin de réaction que le produit d'hydratation.

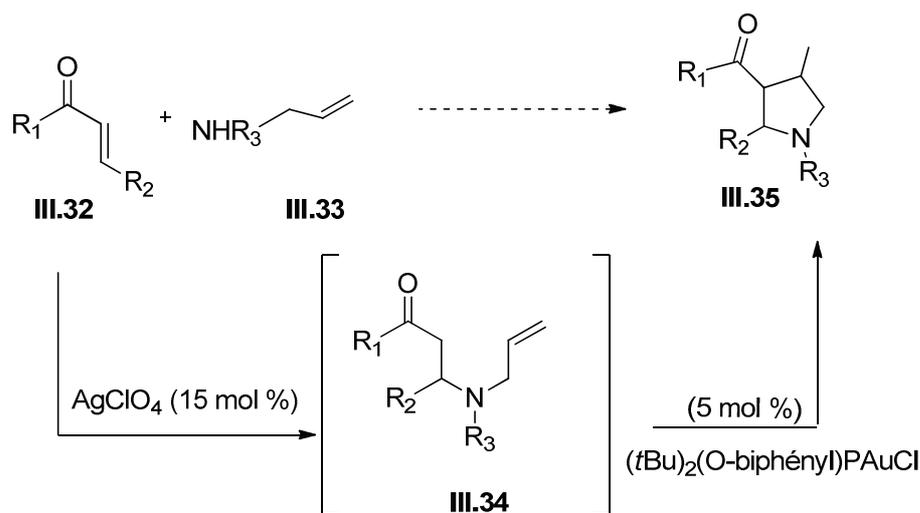
Suite à cette série d'échecs, il a été décidé d'abandonner les essais de cyclisation en série propargylique et nous nous sommes orientés vers l'évaluation de cétones amidoalkylées portant un groupement allyl sur l'atome d'azote.

Une brève étude bibliographique, qui porte sur les réactions de carbocyclisation mettant en jeu une réaction catalytique d'hydroalkylation intramoléculaire d'alcènes non activés avec des cétones, sera donc examinée dans le prochain paragraphe.

### III.3.5. Etude bibliographique - Cyclisation en série allyle

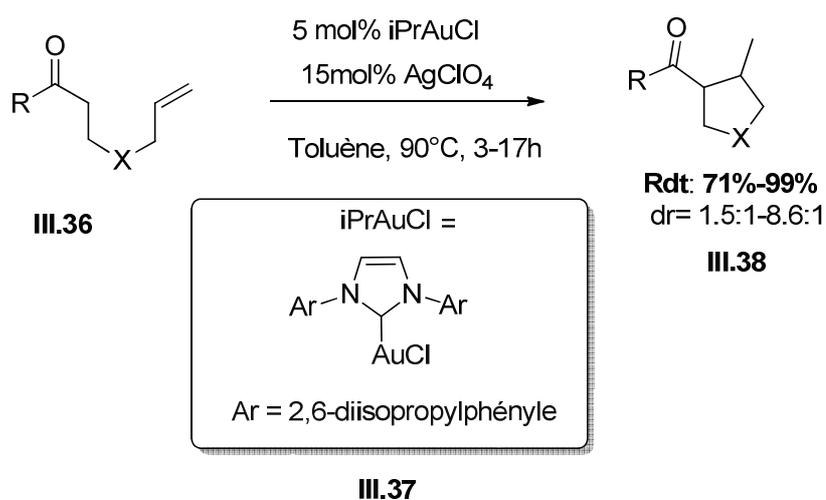
Xiao et ses collaborateurs,<sup>178</sup> ont développé une réaction en cascade simple et efficace, qui associe une addition d'aza-Mickael intermoléculaire d'allyle amines substituées **III.32** avec des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées **III.33**, catalysée par 15 mol % de  $\text{AgClO}_4$ , suivie d'une réaction d'hydroalkylation de l'intermédiaire **III.34**, catalysée par 5 mol % du complexe d'Or  $[(t\text{-Bu})_2(o\text{-diphenyl})\text{PAuCl}]$ . Cette séquence tandem conduit à la formation de composés cycliques de type **III.35**. (Schéma III.27).

<sup>178</sup> Xiao, Y-P. Liu, X-Y. Che, M-C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1100.



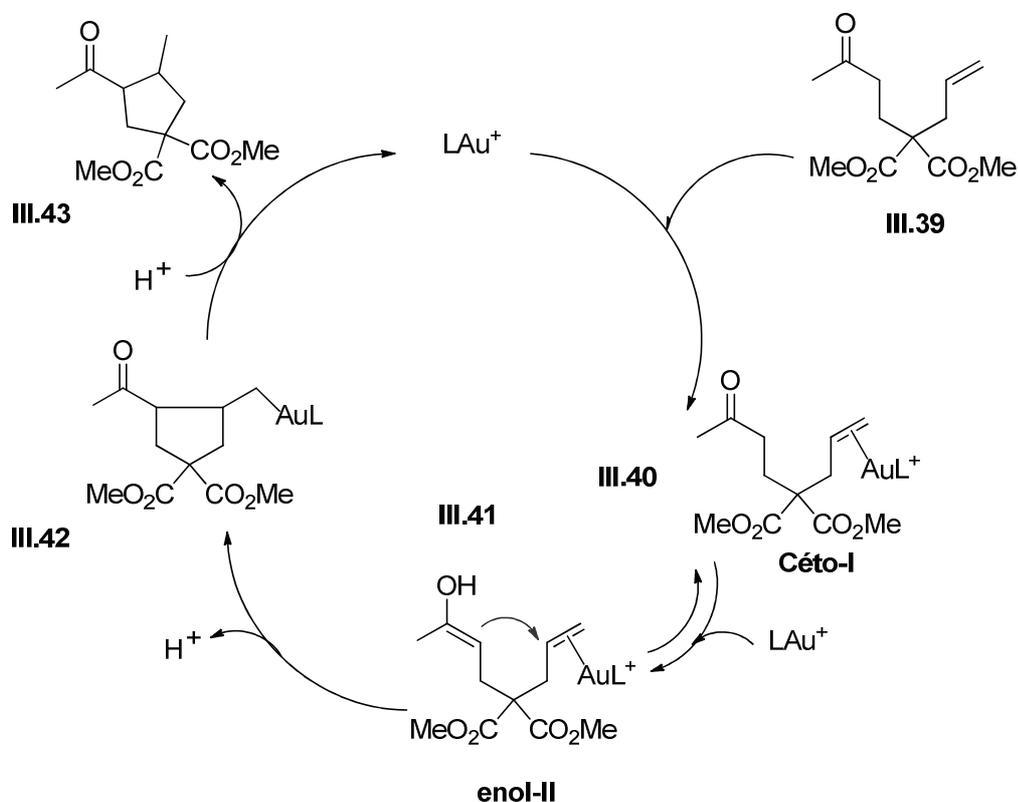
**Schéma III.27:** Réaction cascade (addition *Aza-Michael*/hydroalkylation) à partir d'énones utilisant une catalyse duelle Argent/Or

Ce protocole utilisant un système catalytique mixte: complexe d'or (I) / sel d'argent (I), a permis d'obtenir une nouvelle variété des composés pyrrolidiniques trisubstitués avec des rendements et des diastéréosélectivités, de moyens à excellents. Dans le même contexte, Che et ses collaborateurs<sup>178</sup> ont développé une nouvelle réaction d'hydroalkylation intramoléculaire directe catalysée par le système *iPrAuCl* (5 mol %) / *AgClO<sub>4</sub>* (15 mol %) au départ de cétones ω-insaturées. La réaction mise en jeu est une cyclisation *exo-trig*, conduisant très efficacement à la formation des cycles à 5 centres **III.38** avec des rendements compris entre 71% et 99 % et de bonnes diastéréosélectivités (Schéma III.28).



**Schéma III.28:** Synthèse de nouveaux composés cycliques par hydroalkylation catalysée par l'or(I)

Sur la base de la réactivité établie entre le complexe [Au]-alcène vis-à-vis de divers nucléophiles,<sup>179</sup> le même groupe de recherche a proposé un mécanisme réactionnel d' $\alpha$ -addition de cétones sur des alcènes non activés (Schéma III.29).<sup>180</sup>



**Schéma III.29:** Cycle catalytique proposé pour l' $\alpha$ -addition de cétones sur des alcènes

Le mécanisme proposé (Schéma III.29) implique une coordination initiale de la double liaison du composé **III.39** avec le complexe  $LAu^+$ , qui conduit à la formation de l'intermédiaire **Céto-I**.<sup>181</sup> Par la suite, l'attaque nucléophile de la forme **énol II** (dérivée de la cétone) sur l'alcène activé par le complexe d'or (I) conduit à la formation de l'intermédiaire alkyl or **III.42**, qui donne, après protonation, le produit final **III.43**. L'énolisation de l'intermédiaire **Céto-I** serait en outre facilitée par le complexe d'or.

<sup>179</sup> (a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 2779. (b) T.J. Brown, M. G. Dickens, R. A. Widenhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6350. (c) T.N. Hooper, M. Green, J. E. McGrady, J. R. Patel, C. A. Russell, *Chem. Commun.* **2009**, 3877. (d) T.J. Brown, M. G. Dickens, R. A. Widenhofer, *Chem. Commun.* **2009**, 6451.

<sup>180</sup> Xiao, Y-P. Liu, X-Y. Che, M-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4937.

<sup>181</sup> Revues: (a) C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328. (b) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. (c) V. Michelet, P. Y. Toullec, J-P. Genet, *Angew. Chem, Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

Ce protocole constitue non seulement une méthode simple d'hydroalkylation catalytique, mais offre également l'opportunité d'ouvrir des perspectives pour de nouvelles transformations organiques en catalyse à l'or.

Sur la base de ces travaux, nous avons étudié la réaction d'hydroalkylation des adduits de Mannich, portant des cétones moyennement réactives (cyclohexanone, phényle acétone, phényle acétophénone, 4-Trans-phényl-butèn-2-one, 2-indanone..), synthétisés dans le Chapitre II, et porteurs d'un groupement allyle sur l'atome d'azote.

### III.3.6. Résultats – Cyclisation en série allyle

#### III.3.6.1. Cyclisation avec l'adduit de Mannich (10)

Une étude modèle de la réaction d'hydroalkylation a tout d'abord été conduite sur la cyclohexanone amidoalkylée **10**. Rappelons que ce composé **10** a été obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, dans un rapport de 54/46, et sera utilisé tel quel.

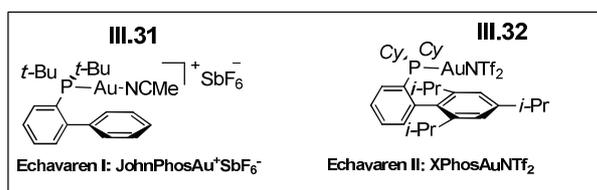
Nous avons tout d'abord testé les deux catalyseurs développés par Echavarren, l'Echavarren I (JohnPhosAuSbF<sub>6</sub>) et l'Echavarren II(XPhosAuNTf<sub>2</sub>)<sup>175</sup> compte tenu de leur bonne réactivité reconnue sur les alcènes.

Dans un premier temps, la réaction a été effectuée en présence de 5 mol % de catalyseur d'Echavarren I, au reflux du toluène. Dans ces conditions et après 18 heures de réaction, une analyse par RMN<sup>1</sup>H du brut réactionnel a révélé une diminution notable du diastéroisomère minoritaire du substrat et la formation du produit de cyclisation *exo* **202**. Les proportions en substrat (*d.r.* = 63/37) et en produit ont également pu être estimées à 58% et 42%, respectivement. Le diastéroisomère minoritaire d2 du substrat (le plus consommé dans le milieu réactionnel) semble donc majoritairement contribuer à la formation du produit de cyclisation *5-exo-trig* **202** (Entrée 1, Tableau III.5). Il est à noter que l'examen du spectre RMN<sup>1</sup>H du brut n'a en revanche pas permis de déterminer si le produit cyclique *5-exo* **202** est obtenu sous la forme d'un seul diastéroisomère. Il semble néanmoins qu'aucune trace de régioisomère issu d'une cyclisation *6-endo-trig* n'ait été formée.

Notons qu'aucune amélioration de la conversion n'a été observée au-delà de 26 heures de réaction et seule une dégradation du substrat a été observée.

Entrées	Catalyseur		Temps (h)	<b>202</b> (%)	<b>203</b> (%)
1	Echavarren I	Toluène, 110°C	26 (suivi 18h)	42%*	58%*
2	Echavarren I		36	62%	29%
3	Echavarren (II)	Toluène, 110°C	19 (suivi 5h)	37%	17%
4	Echavarren I	Toluène, 110°C	48	25%	—
5	Echavarren I 10 mol%	Toluène, 110°C	24	65%*	35%*
6	Sans catalyseur	Toluène, 110°C	24	—	100%*

\*proportion déterminée à partir du RMN<sup>1</sup>H de brut réactionnel



**Tableau III.5** : Cyclisation à partir de l'adduit de Mannich **10**

Dans le but d'isoler une quantité raisonnable du produit cyclisé **202** avec un bon rendement, nous avons reproduit la même réaction à une échelle de 100 mg (entrée 2, Tableau III.4). L'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel, après 36 heures de réaction, montre l'obtention majoritaire du produit cyclisé **202** avec un rendement de 62% et la présence d'une proportion non négligeable de substrat de départ qui n'a pas réagi.

Afin d'améliorer le rendement de la réaction, l'utilisation du catalyseur d'Echavarren II a ensuite été testée (entrée 3, Tableau 4). L'évolution de la réaction a été suivie par RMN<sup>1</sup>H toutes les 5 heures, révélant une évolution très lente : seulement 10 % du produit cyclique **202** a été formé après 5 heures de réaction (entrée 3, Tableau 4). Après 19 heures de réaction, le produit cyclique **20** a pu être isolé avec un rendement de 37%. Dans cette réaction, seul le diastéréoisomère minoritaire de l'adduit de Mannich de départ **10** semble à nouveau avoir été consommé pour former le produit cyclique, et le diastéréoisomère majoritaire qui n'a pas réagi a pu être récupéré.

Ces premiers résultats montrent que le catalyseur d'Echavarren I est plus efficace que le catalyseur d'Echavarren II pour promouvoir la cyclisation souhaitée (entrée 2 vs entrée 3, Tableau III.5).

Nous avons alors décidé de tester si l'hydroalkylation du diastéréoisomère majoritaire de l'adduit de Mannich **10**, préalablement isolé, était réalisable dans les conditions testées. Après 48 heures de réaction, en présence de 5 mol % d'Echavarren I, au reflux de toluène, le produit cyclisé **202** a pu être isolé avec un rendement cependant faible de 25% (entrée 4, Tableau 5). Ce résultat confirme que le diastéréoisomère minoritaire de l'adduit de Mannich est plus enclin à donner le produit cyclisé et réagit plus vite que l'autre diastéréoisomère. Ceci nous laisse penser qu'une prolongation du temps de réaction (> 19h: durée optimale pour cycliser le diastéréoisomère minoritaire), ou également un doublement de la charge de catalyseur, devrait permettre de cycliser les deux diastéréoisomères.

Aussi, nous avons poursuivi notre étude en utilisant 10 mol % de catalyseur d'Echavarren I, et conformément à nos attentes, une amélioration du rendement isolé a été obtenue puisque, dans ces conditions le composé **202** a été isolé avec 65% de rendement (au lieu de 42%, entrée 1 vs entrée 5, Tableau III.5). Une proportion de 35% du diastéréoisomère majoritaire du substrat **10**, n'ayant pas réagi, a été quantifiée par RMN<sup>1</sup>H du brut réactionnel. Ce résultat confirme l'observation précédente qui suggère une réactivité amoindrie du diastéréoisomère majoritaire de **10** par rapport au diastéréoisomère minoritaire vis-à-vis du processus d'hydroalkylation. Une isomérisation lente dans les conditions de la réaction ne peut cependant être exclue.

Nous avons par ailleurs testé la réaction sans ajout de complexe d'or, au reflux de toluène, afin de confirmer la nécessité de l'utilisation d'un catalyseur. Comme attendu, aucune trace du produit cyclique **202** n'a été décelée (entrée 6, Tableau III.5).

Ces résultats préliminaires nous ont conduits, dans la suite de ce travail, à étudier la cyclisation d'autres substrats potentiellement plus flexibles et qui portent des motifs cétones potentiellement plus réactifs.

### III.3.6.2. Etude de la réaction d'hydroalkylation à partir des substrats **142**, **81**, **72**

Nous avons étudié la réaction d'hydroalkylation à partir des adduits de Mannich **142**, **81**, **72** portant des cétones moyennement réactives, telles que l'acétophénone, la 1-indanone et la 2-indanone, dans les conditions optimales de la réaction (5 mol % Echavarren I, toluène, 110°C). Les résultats obtenus montrent que le succès de la réaction d'hydroalkylation est substrat dépendante.

Dans le cas de l'adduit de Mannich porteur du motif acétophénone **142**, aucune trace du produit cyclique souhaité n'a été obtenue malgré un temps de réaction prolongé de 48 heures, et le produit de départ a été entièrement récupéré (Schéma III.30, eq. 1).

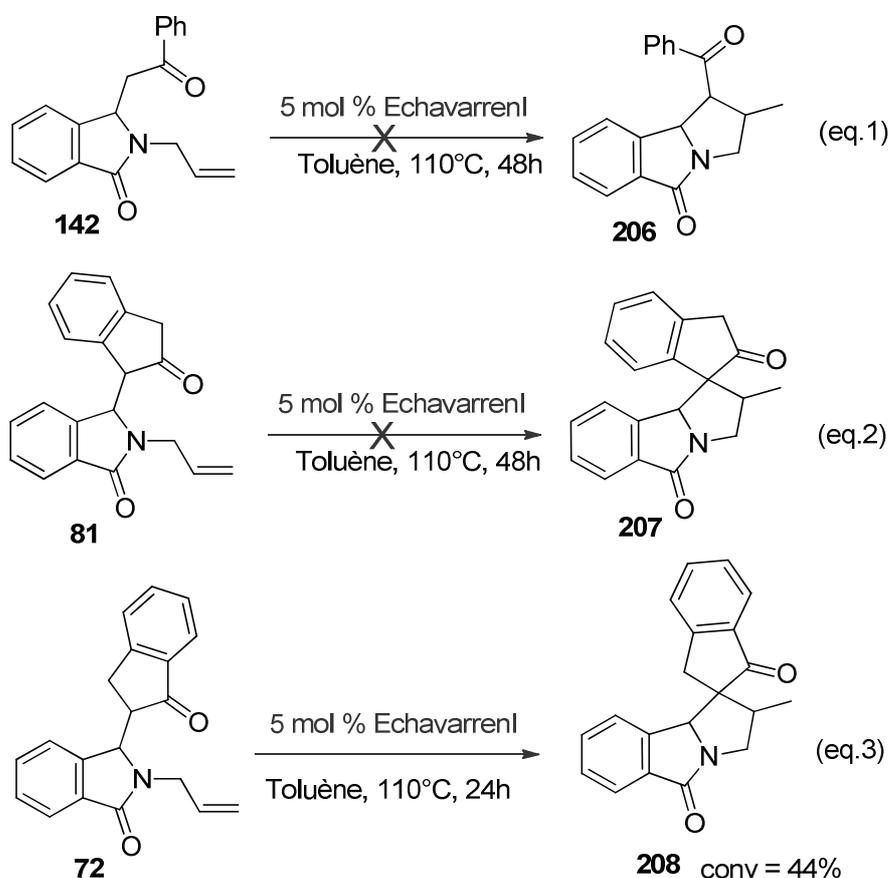


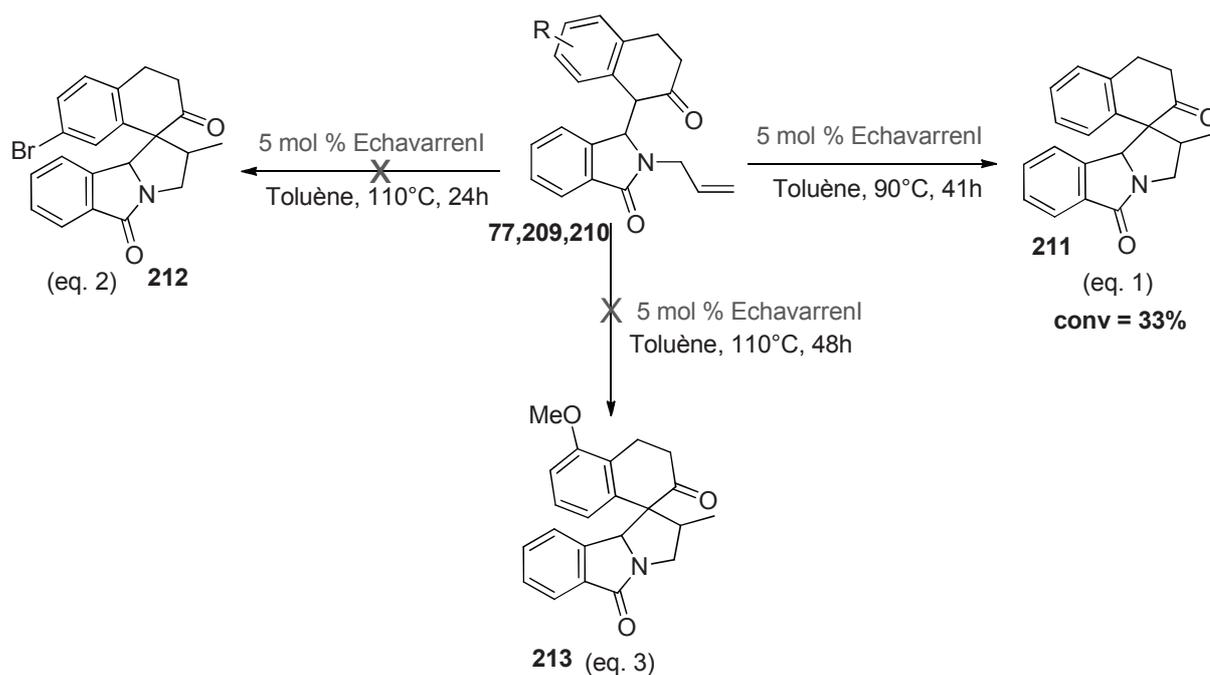
Schéma III.30: Réactions de cyclisation des adduits de Mannich **142**, **81**, **72**

La réaction d'hydroalkylation de l'adduit de Mannich **81** s'est en revanche soldée par un échec, et, compte tenu de la complexité du spectre RMN<sup>1</sup>H correspondant, il n'a pas été possible de conclure sur la faisabilité de la cyclisation testée (eq. 2).

Dans les mêmes conditions, une conversion moyenne de 44% a été obtenue lors de la réaction d'hydroalkylation du composé **72** (substrat de Mannich porteur du motif 2-indanone), après 24 heures de réaction (eq. 3). L'adduit de Mannich **72** semble donc posséder une réactivité similaire à l'adduit de Mannich **10** (porteur du motif cyclohexanone, entrée 1, Tableau III.4) vis-à-vis de la réaction d'hydroalkylation.

### III.3.6.3. Réactions d'hydroalkylation à partir des produits portant des cétones réactives

Nous avons poursuivi notre étude en testant la réaction d'hydroalkylation des adduits de Mannich **77**, **209** et **210** obtenus respectivement par amidoalkylation de la 2-tétralone, la 7-bromotétralone et la 5-méthoxytétralone. Nous attendions une bonne réactivité nucléophile de ces substrats compte tenu de leur capacité à s'énoliser plus facilement. Cette bonne réactivité pourrait cependant être limitée par l'encombrement stérique de la position réactive.



**Schéma III.31:** Réactions de cyclisation par catalyseur d'Echavaren(I) des adduits de Mannich **77**, **209**, **210**

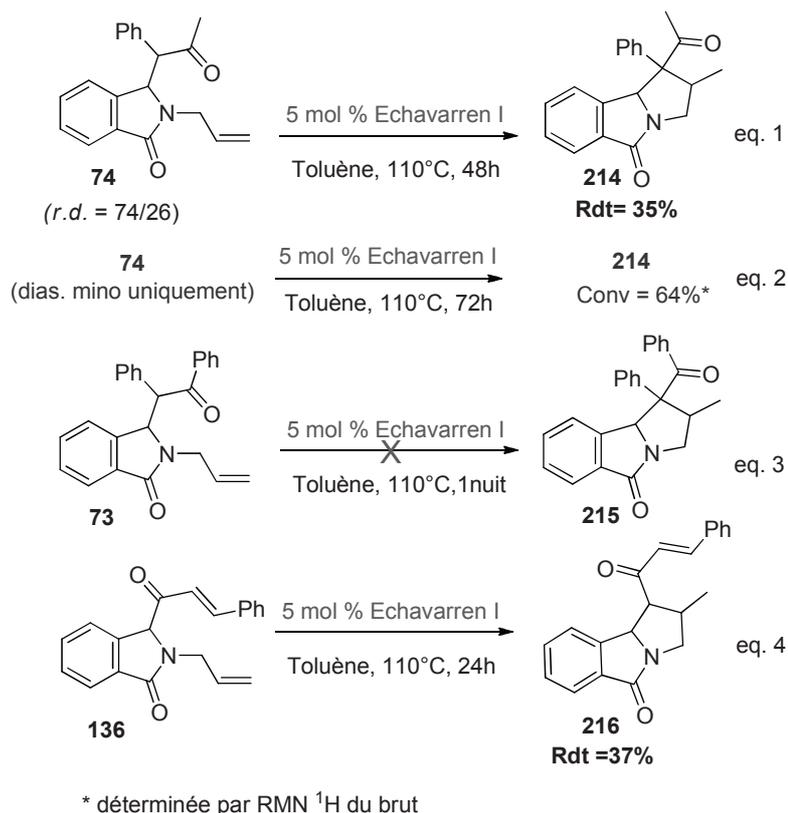
Dans les conditions optimales, et contrairement à nos attentes, une faible conversion de 33%, quantifiée par RMN<sup>1</sup>H du brut réactionnel, a été obtenue avec le substrat **77** après 41 heures de réaction. Malheureusement, le produit souhaité s'est avéré instable et n'a pu être isolé (Schéma III.31, eq. 1).

L'adduit de Mannich incorporant le motif 2-tétralone bromé **209** n'a pas non plus permis de former le produit cyclisé attendu, après 24 heures de réaction au reflux de toluène, et seul un mélange complexe de produits non identifiés a été obtenu (eq. 2).

Enfin, la réaction d'hydroalkylation de l'adduit de Mannich **210** s'est également avérée problématique puisqu'après 48 heures de réaction, le substrat de départ a été intégralement récupéré (eq. 3).

### III.3.6.4. Réactions d'hydroalkylation à partir de cétones acycliques

Afin d'évaluer la portée de cette réaction d'hydroalkylation, notre étude a été poursuivie avec les adduits de Mannich **73**, **74** et **136** incorporant des cétones acycliques moyennement réactives. Des conditions d'hydroalkylation identiques aux conditions précédemment utilisées (5 mol % d'Echavarren I, toluène, 110 °C) ont donc été appliquées (schéma III.32).



**Schéma III.32:** Cyclisation à partir des adduits de Mannich **74**, **73** et **136** par 5 mol% d'Echavarren I

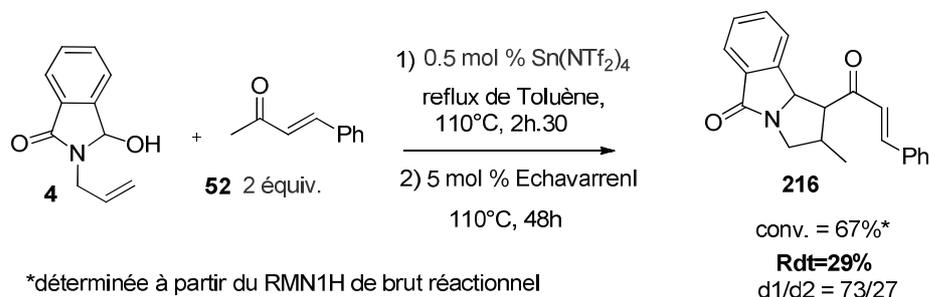
Signalons que l'adduit de Mannich **74** porteur du motif 2-phénylacétone est utilisé dans cette étude sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, dans un rapport de 74/26.

Après 48 heures dans les conditions optimales de la réaction, seule une conversion partielle du substrat a été obtenue et le produit **214** cyclisé a été isolé avec un rendement de 35%. Par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel, une modification du rapport diastéréoisomérique du substrat **74** qui n'a pas été converti dans les conditions réactionnelles a été observée (d.r. = 59/41 au lieu de 74/26 en début de réaction). Ceci montre, cette fois, que le produit cyclique serait majoritairement formé à partir du diastéréoisomère majoritaire de la cétone amidoalkylée de départ (schéma III.32, eq1).

Nous avons par conséquent étudié la réaction d'hydroalkylation du diastéréoisomère minoritaire de l'adduit de Mannich **74**, préalablement isolé. Une réaction lente a été observée (72 heures) conduisant cependant à une conversion très prometteuse de 64%, en faveur du produit souhaité (schéma III.32, eq2).

La réaction d'hydroalkylation de l'adduit de Mannich **73** (schéma III.32, eq3) n'a en revanche par permis de former le produit de cyclisation **215** correspondant, malgré une nuit au reflux du toluène, et le substrat de départ **73** a été intégralement récupéré. Enfin, la réaction d'hydroalkylation de l'adduit de Mannich **136**, après 24 heures au reflux du toluène, a permis d'isoler le produit cyclique **216** avec un rendement de 37% (schéma III.32, eq. 4).

Encouragés par ce dernier résultat, nous avons rapidement testé la faisabilité d'une séquence «one pot» qui devrait permettre de cycliser les adduits de Mannich directement après leur formation. Ainsi, dans une première étape, une réaction d'amidoalkylation de l'hydroxylactame **4** a été réalisée avec 2 équivalents de *trans*-but-3-èn-2-one, en présence d'une faible quantité de catalyseur (0.5 mol %) de Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, au reflux du toluène. Après conversion complète du substrat (2,5 heures), 5 mol % du catalyseur d'Echavarren **I** ont été ajoutés pour promouvoir l'hydroalkylation de la cétone intermédiaire (Schéma III.33).



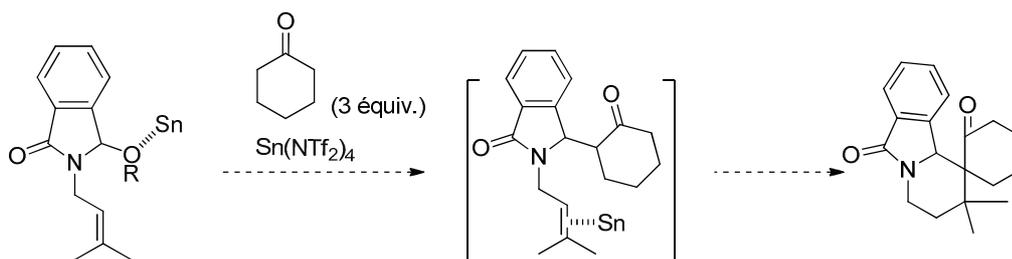
**Schéma III.33:** Méthode «one pot» pour accéder au produit cyclique **216**

La réaction est maintenue durant 48 heures au reflux du toluène et le produit souhaité **216** a été isolé, après plusieurs purifications, avec un faible rendement de 29% sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (*d.r.* = 73/27) (Schéma III.33).

Faute de temps, ce résultat encourageant n'a pu être optimisé. Toutefois, ce premier résultat, bien que modeste, démontre la faisabilité d'une telle séquence en mode « one-pot ».

### III.4 : Cyclisation des adduits de Mannich en série *N*-isoprényl: Cycloisomérisations par l'étain ou l'or

Dans une dernière partie de l'étude, nous avons voulu tester si le triflimidate d'étain (IV), utilisé pour promouvoir les réactions d'amidoalkylations directes des cétones, pourrait également catalyser une réaction de carbocyclisation impliquant des cétones. Ceci serait en effet particulièrement avantageux pour le développement de séquences tandem utilisant les cétones comme bi-nucléophiles (schéma III.34).

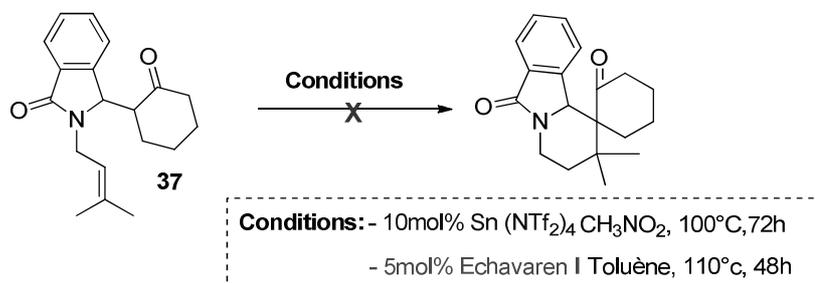


**Schéma III.34:** Approche tandem catalysée par  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$

Ce sel métallique a d'ores et déjà démontré une bonne efficacité dans des réactions de cycloisomérisations de diènes 1,6 riches en électrons (chapitre II, §II.4). Un essai de cycloisomérisation a donc été réalisé au départ de la cyclohexanone amidoalkylée **10**, possédant un substituant *N*-isoprényle.

Sur la base des résultats précédemment obtenus, nous anticipons une cyclisation difficile. L'utilisation de 10 mol% de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  a donc été testée au reflux du nitrométhane (101 °C). Cependant, malgré un temps de réaction prolongé de 72 heures, aucune trace du produit de cyclisation attendu n'a pu être formée.

Afin d'évaluer la réactivité du substrat **37** employé, nous avons également testé une réaction d'hydroalkylation, dans les conditions précédemment utilisées (5 mol% Echavarren I, toluène, 110 °C, cf § III.3.6).



**Schéma III.35:** Essais de cyclisation de l'adduit de Mannich **37**

Malheureusement, quelque soit le catalyseur utilisé, aucune conversion du substrat de départ n'a été observée, confirmant la difficulté de la cyclisation visée (Schéma III.35). Avant de conclure sur l'incapacité du Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> à promouvoir ce type de transformation, il faudrait bien évidemment poursuivre cette étude préliminaire en modulant notamment la taille du cycle formé pour faciliter la cyclisation.

### III.5. Conclusion

Les propriétés intrinsèques de l'or lui confèrent des propriétés particulièrement intéressantes en chimie organique. De nombreuses transformations catalysées par ces complexes ont été développées.

La plupart de ces transformations utilisent l'activation électrophile d'une insaturation carbonée afin d'y additionner une espèce nucléophile.

Dans ce chapitre, nous avons voulu démontrer le potentiel des adduits de Mannich précédemment obtenus en testant la faisabilité d'une réaction de carbocyclisation mettant en jeu le motif cétone comme nucléophile interne.

Les cyclisations visées se sont avérées particulièrement difficiles et, parmi, les différents motifs testés, seuls quelques composés *N*-allylés ont conduit à la formation des produits d'hydroalkylation intramoléculaire correspondants.

Enfin, un premier exemple de séquence « one pot » d'amidoalkylation directe/hydroalkylation intramoléculaire a pu être réalisé à partir de la *trans*-4-phényle-3-butène-2-one, grâce à l'utilisation d'un système catalytique mixte ( $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$ , Echavarren I).



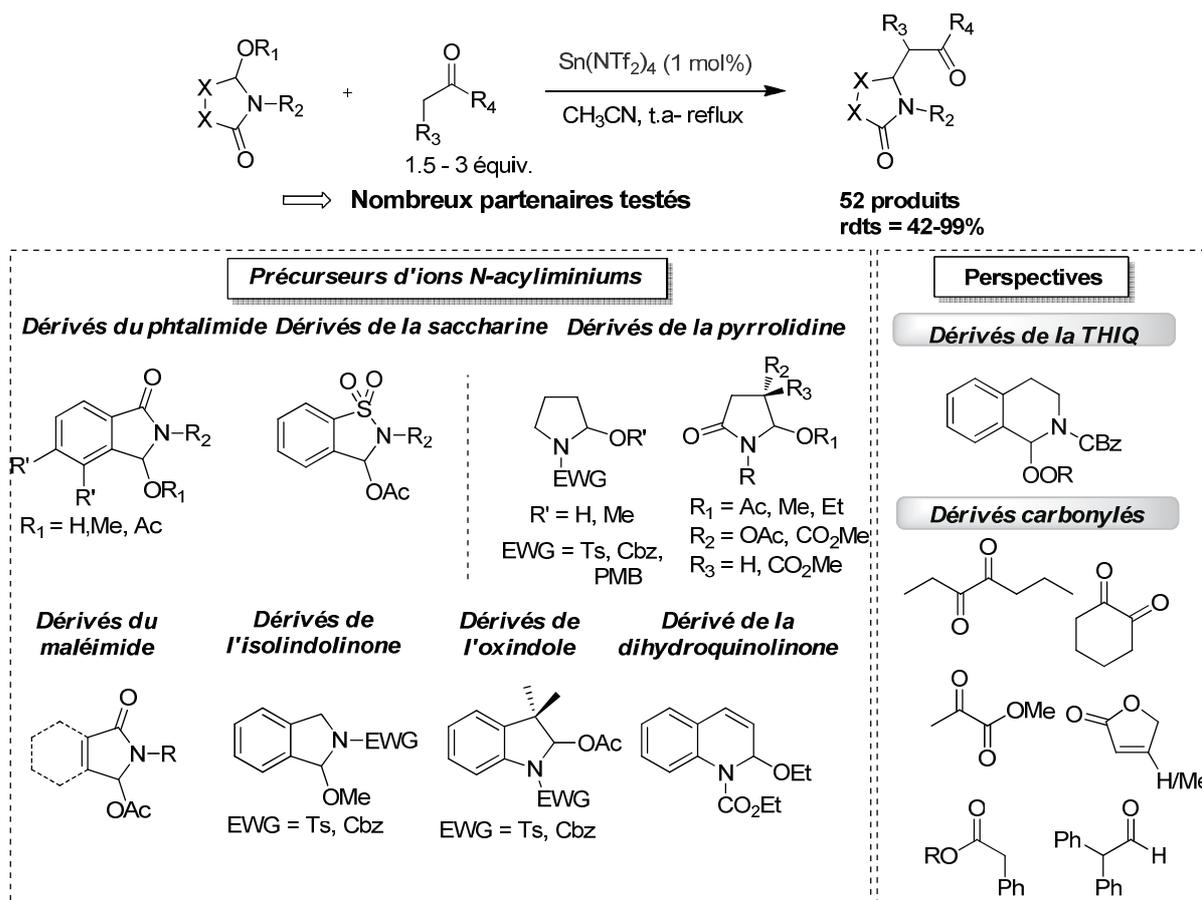
## Conclusion générale et Perspectives

Les résultats décrits dans ce manuscrit ont permis le développement d'une méthode performante et générale pour l'amidoalkylation catalytique directe de différentes cétones par des ions *N*-acyliminiums endocycliques. L'utilisation du super acide de Lewis, Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, s'est avérée extrêmement efficace, permettant de surmonter la faible nucléophilie intrinsèque d'une large gamme de cétones.

Après avoir évalué différents paramètres réactionnels (solvant, catalyseur, substituant porté par l'azote des dérivés du phthalimide, ...), deux variantes de cette réaction d'amidoalkylation directe de cétones, catalysée par 1 mol% de triflimidate d'étain (IV), ont pu être développées: la première est réalisée à température ambiante. Cette étude a abouti à l'établissement d'une cartographie des partenaires réactionnels électrophiles (dérivés du phthalimide) et nucléophiles (cétones), qui a ensuite permis de repousser les limites de la réaction. La deuxième variante de la réaction, basée sur l'utilisation de conditions thermiques (reflux du CH<sub>3</sub>CN), a permis de combiner efficacement une large gamme de partenaires électrophiles et nucléophiles présentant pourtant des réactivités intrinsèques variables. De nombreux exemples mettant en jeu les substrats les plus simples (hémiaminaux et cétones) ont ainsi pu être obtenus. Outre son efficacité, il est important de souligner que cette variante constitue une des méthodes les plus économiques en atomes et en étapes, puisque la pré-activation des substrats n'est pas ici nécessaire.

Ces procédures ont été testées sur différents précurseurs d'ions *N*-acyliminiums, tels que des dérivés de la saccharine, de la pyrrolidine, du maléimide ou encore de l'oxindole ou de la dihydroquinolinone, démontrant une bonne efficacité dans de nombreux cas.

Il serait par la suite intéressant de compléter la gamme des partenaires réactionnels utilisables dans cette réaction. Nous souhaiterions en particulier généraliser l'utilisation des aldéhydes (un seul exemple pour l'instant) et étendre cette méthodologie à l'utilisation d'un panel plus large de nucléophiles carbonylés, tels que des 1,2-dicétones ou des  $\alpha$ -cétoesters. En termes de partenaires électrophiles, il serait intéressant d'évaluer la réactivité des substrats péroxo *N,O*-acétaliques développés par Klussman, dans nos conditions réactionnelles. Un schéma global présentant les structures des composés déjà testés ou qui pourraient être prochainement évalués est présenté ci-dessous (schéma 2).



**Schéma 2.** Réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytiques directe de cétones :

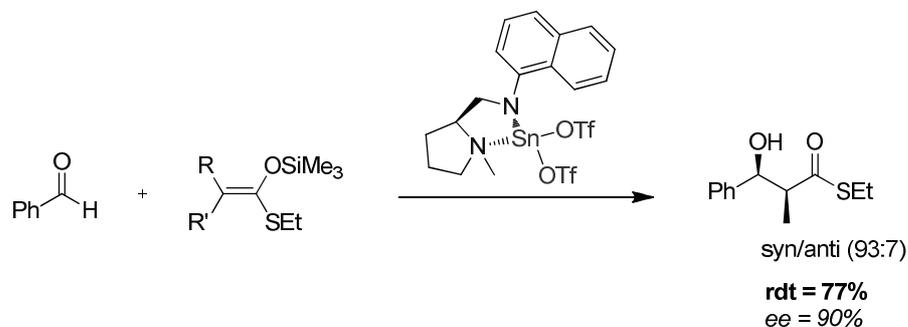
### Bilan et perspectives

Le potentiel synthétique de quelques produits d'amidoalkylation judicieusement fonctionnalisés a par ailleurs été étudié au travers de réactions de cyclisation métallo-catalysées. Une réaction de fermeture de cycle par métathèse, d'une part, et une réaction d'hydroalkylation intramoléculaire, d'autre part, ont ainsi permis de former des structures polycycliques originales.

La possibilité de combiner une réaction d'amidoalkylation directe catalysée par le super acide de Lewis  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  et une réaction d'hydroalkylation catalysée par un complexe de l'or (I) a ensuite brièvement été explorée. (Schéma 3).

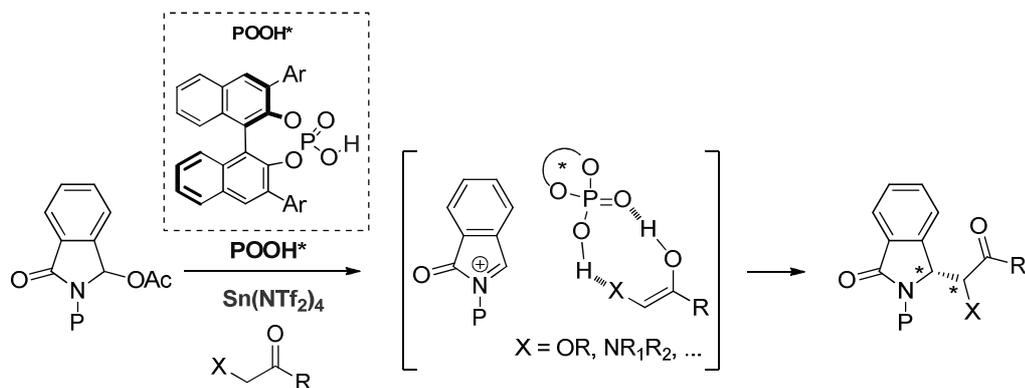


Le développement d'une version asymétrique de la réaction d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytique directe de cétones est sans conteste la perspective la plus ambitieuse qui découle du travail présenté dans ce manuscrit. Par analogie avec les travaux de Kobayashi sur le développement d'une réaction d'aldolisation énantiosélective (Schéma 5),<sup>182</sup> l'utilisation d'un acide de Lewis chiral pourrait être envisagée.



**Schéma 5** : Réaction d'aldolisation énantiosélective développée par Kobayashi *et coll.*

Une stratégie basée sur l'utilisation d'un système de catalyse coopérative, visant à activer simultanément tous les partenaires (électrophile et nucléophile) de la réaction, pourrait par ailleurs être considérée. Dans le contexte de notre étude, il serait particulièrement intéressant d'étudier la capacité d'acides phosphoriques chiraux à stabiliser la forme énol de cétones pour favoriser l'activation nucléophile de ces substrats et faciliter leur addition stéréosélective directe sur des ions *N*-acyliminiums, formés par activation acide de Lewis ou de Brønsted de *N,O*-acétals (schéma 6).



**Schéma 6** : Stratégie de catalyse coopérative appliquée à l'amidoalkylation directe de cétones

Cette approche inédite offrirait un nouvel outil pour l'activation nucléophile des carbonyles en synthèse asymétrique, tout en illustrant la polyvalence des acides phosphoriques chiraux.

<sup>182</sup> Kobayashi, S. ; Fujishta, Y. ; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.*, **1990**, 1455.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**



# EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER II

## Table of contents

### 1. General remarks

a. General experimental procedures

b. General characterization procedures

### 2. Preparation of starting material

General procedure for Phtalimide

General procedure for N-alkyphtalimide reduction

General procedure for acetylation of hydroxylactams **4-6, 16-21**

### 3. Direct $\alpha$ -amidoalkylation of Ketones catalyzed by Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

General procedure at reflux of acetonitril A

General procedure at reflux of acétonitrile with acyclic ketone B

General procedure at room temperature C

### 1. General remarks

#### a. General experimental procedures:

All reactions were carried out under air atmosphere in oven-dried glassware with magnetic stirring. Solvents used in extraction and purification were distilled prior to use. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 with fluorescent indicator UV<sub>254</sub> TLC plates. The spots were visualized with UV light (254 nm), and stained with a solution of *p*-anisaldehyde, followed by heat. Flash column chromatography was performed using silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm).

#### b. General characterization procedures:

*FT-IR spectra* were recorded with a Perkin-Elmer PARAGON 1000.

*NMR spectra* were measured at room temperature on a Bruker Avance 300 spectrometer on a Varian VNMR System 600 Spectrometer.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at 300 MHz or 600 MHz. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in ppm using residual solvent peaks as reference ( $\text{CHCl}_3$ :  $\delta$  7.26). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, qui: quintuplet, m: multiplet), coupling constant ( $J$  in Hz) and integration.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 75 MHz or 150 MHz using broadband proton decoupling and chemicals shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77.2).

Carbon multiplicities were assigned by DEPT techniques. 2D NMR spectra (COSY, HSQC, HMBC) were recorded to complete signal assignments.

*Melting points* were measured on using open capillary tubes on a Stuart Scientific analyzer and are uncorrected.

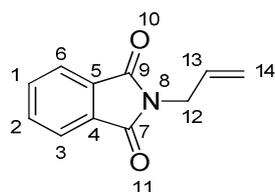
*GC-MS* measurements were recorded on a Varian Saturn 2000R mass spectrometer coupled with a gas chromatographe.

**Remark: molecules numbering does not correspond to nomenclature**

## 2. Preparation of starting material

General procedure for Phtalimide

### 2-allylisindoline-1,3-dione (1)<sup>183</sup>

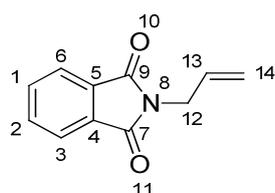


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 187.19 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.83–7.68 (m, 4H, H<sub>aro</sub>), 5.91–5.79 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 5.23–5.17 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H<sub>12</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>183</sup>

### 2-Benzylisindoline-1,3-dione (2)<sup>184</sup>



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 187.19 g.mol<sup>-1</sup>

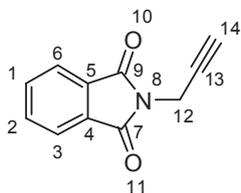
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.83–7.68 (m, 4H, H<sub>aro</sub>), 5.91–5.79 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 5.23–5.17 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H<sub>12</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>184</sup>

<sup>183</sup> Bower, J. F.; Jumnah, R.; Williams, A. C.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1997, 1411-1420.

<sup>184</sup> Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2652-2654.

**2-(Prop-2-yn-1-yl) isoindoline-1,3-dione (3)**<sup>185</sup>

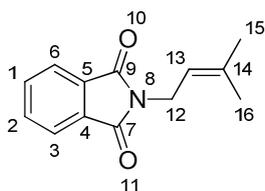


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 185.18 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) 7.82–7.63 (m, 4H, H<sub>aro</sub>), 4.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 2.16 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sub>14</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>185</sup>

**2-(3-Methylbut-2-en-1-yl) isoindoline-1,3-dione (13)**<sup>186</sup>



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 215.24 g.mol<sup>-1</sup>

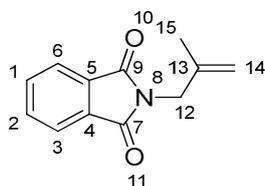
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.87–7.79 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.73–7.66 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 5.35–5.18 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 4.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 1.83 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>16</sub>), 1.71 (s, 3H, H<sub>15</sub> or H<sub>16</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>186</sup>

<sup>185</sup> Müller, P.; Imogai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4419-4428.

<sup>186</sup> Takahashi, M.; McLaughlin, M.; Micalizio, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3648-3652.

**2-(2-Methylallyl) isoindoline-1,3-dione (15)<sup>187</sup>**

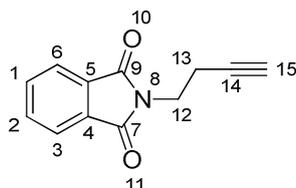


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 201.22 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.69–7.42 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 4.90 (s, 1H, H<sub>14</sub>), 4.84 (s, 1H, H<sub>14</sub>), 4.28 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 1.73 (s, 3H, H<sub>15</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>187</sup>

**2-But-3-yn-1-yl) isoindoline-1,3-dione (22)<sup>188</sup>**



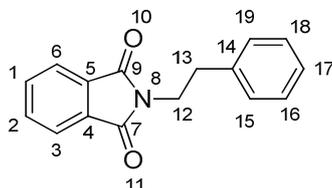
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 199.21 g.mol<sup>-1</sup>

Colourless oil.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) 7.91–7.68 (m, 4H, H<sub>aro</sub>), 3.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 2.62 (td, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H<sub>15</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>188</sup>

**2-Phenethylisoindoline-1,3-dione (25)<sup>189</sup>**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 251.28 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.82–7.78 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.69–7.65 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.30–7.22 (m, 5H, H<sub>aro</sub>), 3.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 2.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>13</sub>) ppm.

<sup>187</sup> Köhling, P.; Schmidt, A. M.; Eilbracht, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213-3216.

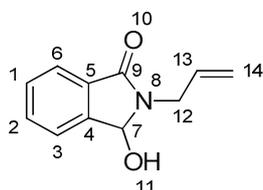
<sup>188</sup> Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3447-3458.

<sup>189</sup> Hudlicky, T.; Endoma, M. A. A.; Butora, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1996, 2187-2192.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>189</sup>

### General procedure for N-alkylphtalimide reduction

#### 2-Allyl-3-hydroxyisoindolin-1-one (4)<sup>190</sup>

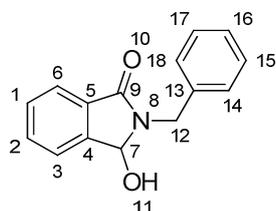


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 189.21 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.63–7.51 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 7.48–7.42 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 5.84–5.70 (m, 2H, H<sub>7</sub> and H<sub>13</sub>), 5.23–5.15 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.17–4.09 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 3.76 (dd, *J* = 15.5, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 3.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H<sub>11</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>190</sup>

#### 2-Benzyl-3-hydroxyisoindolin-1-one (5)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 239.27 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0.26 (cyclohexane:ethyl acetate, 60:40), **mp** 141°C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.63–7.42 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 7.31–7.26 (m, 5H, H<sub>aro</sub>), 5.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 4.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.7 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 3.16 (s, 1H) ppm

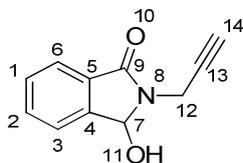
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 167.4 (C<sub>9</sub>), 144.0 (C<sub>4</sub>), 137.0 (C<sub>13</sub>), 132.6 (C<sub>2</sub>), 131.5 (C<sub>5</sub>), 130.1, 128.9, 128.6, 127.8, 123.6 (C<sub>3</sub> or C<sub>6</sub>), 123.6 (C<sub>3</sub> or C<sub>6</sub>), 81.2 (C<sub>7</sub>), 42.9 (C<sub>12</sub>) ppm

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) ν 1686 cm<sup>-1</sup>

**LRMS** (EI, 70eV) *m/z* 238 (M<sup>+</sup>–1, 10), 133 (8), 105 (100), 91 (44), 77 (17).

<sup>190</sup> Hitchings, G. J.; Helliwell, M.; Vernon, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin, Trans I* **1990**, 83-87.

### 3-Hydroxy-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-one (6)



Chemical Formula:  $C_{11}H_9NO_2$   
Molecular Weight:  $187.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.33$  (cyclohexane:ethyl acetate, 40:60), **mp** 150-152°C

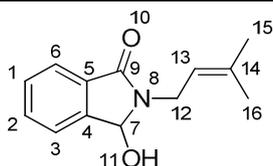
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293K)  $\delta$  7.72 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.66–7.59 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.54–7.47 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.98 (d,  $J = 10.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.48 (dd,  $J = 17.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 3.99 (dd,  $J = 17.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 3.09 (d,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.23 (t,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{14}$ ) ppm

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293K)  $\delta$  166.8 ( $\text{C}_9$ ), 143.8 ( $\text{C}_4$ ), 132.9 ( $\text{C}_1$  or  $\text{C}_2$ ), 131.2 ( $\text{C}_5$ ), 130.2 ( $\text{C}_1$  or  $\text{C}_2$ ), 123.7 ( $\text{C}_3$  or  $\text{C}_6$ ), 123.7 ( $\text{C}_3$  or  $\text{C}_6$ ), 81.3 ( $\text{C}_7$ ), 78.2 ( $\text{C}_{14}$ ), 72.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 28.8 ( $\text{C}_{12}$ ) ppm

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  1705  $\text{cm}^{-1}$

**LRMS** (EI, 70eV)  $m/z$  186 ( $\text{M}^{+•}-1$ , 100), 144 (34), 132 (49), 129 (49), 104 (95), 77 (55).

### 3-Hydroxy-2-(3-methylbut-2-en-1-yl) isoindolin-1-one (16)



Chemical Formula:  $C_{13}H_{15}NO_2$   
Molecular Weight:  $217.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0.32$  (cyclohexane:ethyl acetate, 60:40), **mp** 120°C

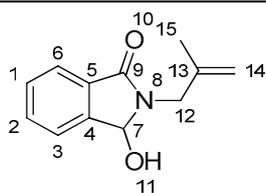
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293K)  $\delta$  7.67–7.49 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 7.44 (td,  $J = 7.2, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{aro}}$ ), 5.70 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.25–5.07 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 4.15 (dd,  $J = 14.9 \text{ Hz}$ ,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 3.83 (dd,  $J = 14.8 \text{ Hz}$ ,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 3.03 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{H}_{15}$  or  $\text{H}_{16}$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{H}_{15}$  or  $\text{H}_{16}$ ) ppm

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293K)  $\delta$  167.3 ( $\text{C}_9$ ), 144.3 ( $\text{C}_4$ ), 137.4 ( $\text{C}_{14}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 131.5 ( $\text{C}_5$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.5 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 123.1 ( $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 118.9 ( $\text{C}_{13}$ ), 81.2 ( $\text{C}_7$ ), 36.6 ( $\text{C}_{12}$ ), 25.8 ( $\text{C}_{15}$  or  $\text{C}_{16}$ ), 18.0 ( $\text{C}_{15}$  or  $\text{C}_{16}$ ) ppm

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  1684  $\text{cm}^{-1}$

**LRMS** (EI, 70eV)  $m/z$  216 ( $\text{M}^{+•}-1$ , 20), 132 (49), 104 (56), 83 (100), 76 (31).

### 3-Hydroxy-2-(2-methylallyl) isoindolin-1-one (18)<sup>191</sup>



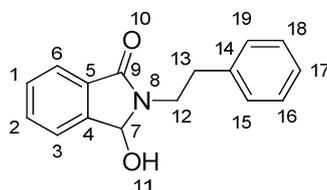
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 203.24 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.65–7.55 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.53–7.43 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 5.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.90 (s, 1H, H<sub>14</sub>), 4.82 (s, 1H, H<sub>14</sub>), 4.19 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 3.79 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 3.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 1.70 (s, 3H, H<sub>15</sub>) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 167.4 (C<sub>9</sub>), 143.9 (C<sub>4</sub>), 140.8 (C<sub>13</sub>), 132.5 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub> or C<sub>5</sub>), 131.6 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub> or C<sub>5</sub>), 130.1 (C<sub>1</sub> or C<sub>2</sub> or C<sub>5</sub>), 123.7 (C<sub>3</sub> or C<sub>6</sub>), 123.6 (C<sub>3</sub> or C<sub>6</sub>), 113.0 (C<sub>14</sub>), 81.5 (C<sub>7</sub>), 45.0 (C<sub>12</sub>), 20.4 (C<sub>15</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>191</sup>

### 3-Hydroxy-2-phenethylisoindolin-1-one (28)<sup>103</sup>



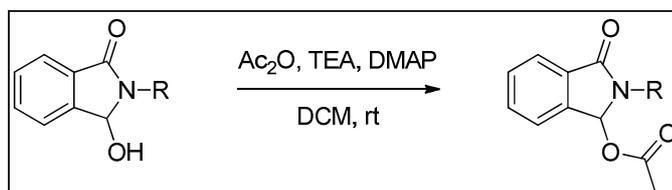
Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 253.30 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.55–7.52 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 7.49–7.42 (m, 1H, H<sub>aro</sub>), 7.33–7.16 (m, 5H, H<sub>aro</sub>), 5.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.78 (dt, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 3.68–3.52 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2.96 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 2.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.0 Hz, 1H, H<sub>11</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>103</sup>

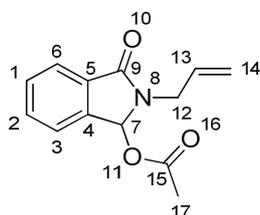
<sup>191</sup> Kanaoka, Y.; Migita, Y.; Koyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1193-1196.

## General procedure for acetylation of hydroxylactams



Triethylamine (1.05 equiv) was added dropwise to a solution of the hydroxylactam (1 equiv) and DMAP (0.05 equiv) in DCM (4 mL per 1 mmol of hydroxy lactam **4**). Then acetic anhydride (1.05 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and the completion of the reaction was monitored by TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate (same volume of DCM). The suspension was filtered over a pad of Celite<sup>®</sup>. After evaporation of the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography to afford quantitatively the acetate derivative **7** as a white solid.

### 2-Allyl-3-oxoisindolin-1-yl acetate (**7**)<sup>103</sup>

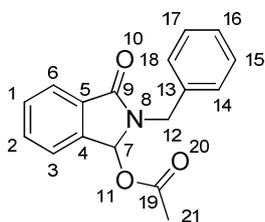


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 231.25 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.85–7.82 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.60–7.51 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 7.01 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 5.85 (dddd, *J*<sub>HH</sub> = 16.8, 11.7, 10.2 and 6.3 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 5.25–5.19 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.38 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.9 Hz, *J*<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 3.95 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.14 (s, 3H, H<sub>17</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>103</sup>

### 2-Benzyl-3-oxoisindolin-1-yl acetate (8)<sup>103</sup>

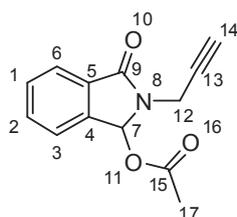


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 281.31 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.84–7.81 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.53–7.43 (m, 3H, H<sub>1</sub>-H<sub>3</sub>), 7.27–7.22 (m, 5H, H<sub>14</sub>-H<sub>18</sub>), 6.88 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 4.87 (d, *J* = 15Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 4.54 (d, *J* = 15Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 1.90 (s, 3H, H<sub>21</sub>) ppm.

Data are in accordance with previously reported results.<sup>103</sup>

### 3-Oxo-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-yl acetate (9)



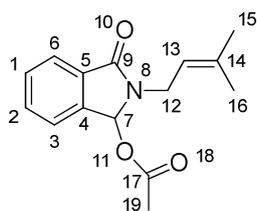
Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 229.23 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0.50 (cyclohexane:ethyl acetate, 70:30), mp 97°C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 7.85–7.82 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.61–7.52 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 4.64 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 4.10 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.26 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 2.18 (s, 3H, H<sub>17</sub>) ppm

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K) δ 171.2 (C<sub>15</sub>), 167.2 (C<sub>9</sub>), 141.2 (C<sub>4</sub>), 133.0 (CH<sub>aro</sub>), 131.5 (C<sub>5</sub>), 130.6 (CH<sub>aro</sub>), 124.3 (CH<sub>aro</sub>), 124.0 (CH<sub>aro</sub>), 80.9 (C<sub>7</sub>), 77.8 (C<sub>14</sub>), 72.4 (C<sub>13</sub>), 30.0 (C<sub>12</sub>), 21.2 (C<sub>17</sub>) ppm

### 2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)-3-oxoisindolin-1-yl acetate (19)



Chemical Formula:  $C_{15}H_{17}NO_3$   
Molecular Weight: 259.30  $g \cdot mol^{-1}$

$R_f = 0.53$  (cyclohexane:ethyl acetate, 70:30), **mp** 80°C

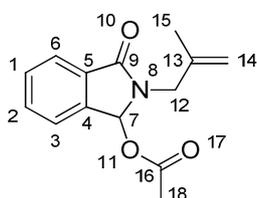
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293K)  $\delta$  7.83–7.78 (m, 1H,  $H_{aro}$ ), 7.56–7.49 (m, 3H,  $H_{aro}$ ), 6.96 (s, 1H,  $H_7$ ), 5.26–5.13 (m, 1H,  $H_{13}$ ), 4.40 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $H_{12}$ ), 3.88 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $H_{12}$ ), 2.14 (s, 3H,  $H_{19}$ ), 1.73 (s, 6H,  $H_{15}$  and  $H_{16}$ ) ppm

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ , 293K)  $\delta$  171.2 ( $C_{17}$ ), 167.6 ( $C_9$ ), 141.2 ( $C_4$ ), 137.6 ( $C_{14}$ ), 132.4 ( $CH_{aro}$ ), 132.3 ( $C_5$ ), 130.4 ( $CH_{aro}$ ), 124.0 ( $CH_{aro}$ ), 123.7 ( $CH_{aro}$ ), 118.7 ( $C_{13}$ ), 81.1 ( $C_7$ ), 37.9 ( $C_{12}$ ), 25.9 ( $C_{15}$  or  $C_{16}$ ), 21.2 ( $C_{21}$ ), 17.9 ( $C_{15}$  or  $C_{16}$ ) ppm

**IR** ( $CHCl_3$ )  $\nu$  1706, 1237  $cm^{-1}$

**LRMS (EI, 70eV)**  $m/z$  258 ( $M^{+} - 1$ , 4), 198 (91), 183 (56), 169 (10), 144 (18), 131 (100), 104 (23), 83 (26), 76 (33).

### 2-(2-Methylallyl)-3-oxoisindolin-1-yl acetate (21)



Chemical Formula:  $C_{14}H_{15}NO_3$   
Molecular Weight: 245.27  $g \cdot mol^{-1}$

$R_f = 0.33$  (cyclohexane: ethyl acetate, 70:30), **mp** 25°C

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293K)  $\delta$  7.92 (s, 1H,  $H_{aro}$ ), 7.54 (s, 3H,  $H_{aro}$ ), 6.96 (s, 1H,  $H_7$ ), 4.89 (s, 1H,  $H_{14}$ ), 4.82 (s, 1H,  $H_{14}$ ), 4.27 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $H_{12}$ ), 3.91 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H,  $H_{12}$ ), 1.73 (s, 3H,  $H_{18}$ ) ppm

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ , 293K)  $\delta$  171.1 ( $C_{16}$ ), 168.0 ( $C_9$ ), 141.2 ( $C_4$ ), 140.7 ( $C_{13}$ ), 132.6 ( $CH_{aro}$ ), 131.9 ( $C_5$ ), 130.5 ( $CH_{aro}$ ), 124.0 ( $CH_{aro}$ ), 123.9 ( $CH_{aro}$ ), 113.0 ( $C_{14}$ ), 81.2 ( $C_7$ ), 46.5 ( $C_{12}$ ), 21.1 ( $C_{18}$ ), 20.2 ( $C_{15}$ ) ppm

**IR** ( $CHCl_3$ )  $\nu$  1713, 1234  $cm^{-1}$

**LRMS (EI, 70eV)**  $m/z$  198 (100), 183 (76), 131 (99), 129 (22), 104 (52), 89 (29), 84 (62).

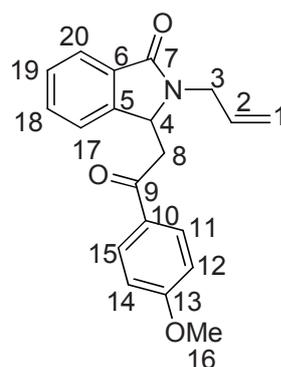
### 3. Direct $\alpha$ -amidoalkylation of Ketones catalyzed by Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

General procedure at reflux of acetonitril A

To (2-allyl-1-oxoisindolin-3-yl acetate) (50 mg, 0.216 mmoles, 1 equiv) in 0.4 mL of anhydrous acetonitrile, of para-methoxyphenyl ketone (64.8 mg, 0.432 mmoles, 2 equiv) and then Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (3 mg, 0.002 mmoles, 0.01 equiv), were sequentially added under argon. Then, the mixture was refluxed for 6 hours. When conversion of the starting material was complete (conversion monitored by TLC analysis), the solvent was removed under reduced pressure.

The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with cyclohexane /EtOAc: 70/30).

#### 2-allyl-3-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl) isoindolin-1-one (149)



**Chemical formula:** C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

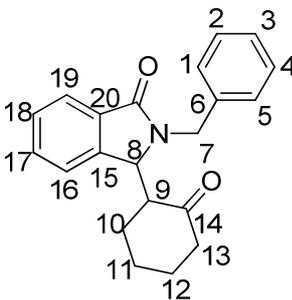
**Molecular Weight:** 321.36 g/mol

Colorless viscous oil (61mg, 88%), *R<sub>f</sub>* = 0.25 (cyclohexane/EtOAc = 70/30).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  3.10 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, 17.5 Hz, H<sub>8</sub>), 3.45 (dd, 1H, *J* = 5.1 Hz, 17.5 Hz, H<sub>8</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 3.92 (dd, 1H, *J* = 6.4 Hz, 15.8 Hz, H<sub>3</sub>), 4.49 (dd, 1H, *J* = 5.1 Hz, 15.8 Hz, H<sub>3</sub>), 5.10 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5.32 (dd, 1H, *J* = 5.1 Hz, 7.7 Hz, H<sub>4</sub>), 5.70-5.82 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.31-7.45 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.78-7.95 (m, 3H, H<sub>arom</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  41.6 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH), 113.9 (2CH), 117.7 (CH<sub>2</sub>), 122.9 (CH), 123.7 (CH), 128.3 (CH), 129.5 (Cq), 130.4 (2CH), 131.7 (CH), 131.8 (Cq), 133.1 (CH), 146.0 (Cq), 164.0 (Cq), 168.1 (CO), 195.6 (CO);

**2-benzyl-3-(2-oxocyclohexyl)isoindolin-1-one (42)**



The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-hydroxy isoindolin-1-one (40 mg, 0.167mmoles, 1 equiv) in 0.5 mL of anhydrous acetonitrile, 52  $\mu$ L of cyclohexanone (52  $\mu$ L, 0.502 mmoles, 3 equiv.) and 2.6 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (0.002 g, 0.001 mmoles, 0.01 equiv.), were sequentially added under argon, the mixture was refluxed for 2h.30. When conversion of starting material was complete (conversion monitored by TLC analysis), the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with cyclohexane /EtOAc: 70/30)

**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 319.39 g/mol. White

solid (52mg, 98%), **mp** = 137°C. mixture of two diastereoisomers, dr. 64:36. **R<sub>f</sub>** = 0.34 (cyclohexane/EtOAc = 70/30).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>): 1677; 1528.

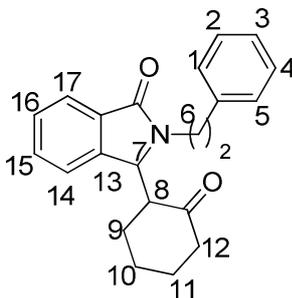
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  0.62-0.78 (m, 1H, H<sub>10</sub>, d<sub>1</sub>, 64%), 0.99-2.52 (m, 15H, H<sub>10</sub>+H<sub>11</sub>+H<sub>12</sub>+H<sub>13</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.75 (m, 1H, H<sub>9</sub>, d<sub>2</sub>, 36%), 2.90 (m, 1H, H<sub>9</sub>, d<sub>1</sub>), 4.46 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>), 4.50 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>2</sub>), 4.87 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>2</sub>), 5.06 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>), 5.21 (s, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>), 5.46 (s, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>2</sub>), 7.28 -7.55 (m, 16H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.87-7.99 (m, 2H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  24.2 (2CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 25.4 (2CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 50.3 (CH, d<sub>1</sub>), 53.8 (CH, d<sub>2</sub>), 57.9 (CH, d<sub>2</sub>), 58.8 (CH, d<sub>1</sub>), 121.2 (CH, d<sub>2</sub>), 123.6 (CH, d<sub>1</sub>), 123.8 (CH, d<sub>2</sub>), 124.5 (CH, d<sub>1</sub>), 127.3 (CH, d<sub>2</sub>), 127.7 (CH, d<sub>1</sub>), 127.9 (2CH, d<sub>1</sub>), 128.2 (2CH, d<sub>2</sub>), 128.2 (CH, d<sub>2</sub>), 128.3 (CH, d<sub>1</sub>), 128.8 (2CH, d<sub>1</sub>), 128.9 (2CH, d<sub>2</sub>), 131.6 (CH, d<sub>1</sub>), 131.8 (CH, d<sub>2</sub>), 132.6 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 137.0 (Cq, d<sub>1</sub>), 137.7 (Cq, d<sub>2</sub>), 143.6 (Cq, d<sub>1</sub>), 145.2 (Cq, d<sub>2</sub>), 169.1 (CO, d<sub>1</sub>), 169.9 (CO, d<sub>2</sub>), 209.0 (CO, d<sub>2</sub>), 210.6 (CO, d<sub>1</sub>);

**LRMS (EI, 70eV)** *m/z* 319 (M<sup>+</sup>, 1), 222 (48), 228 (100).

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 342.1465; found: 342.1464.

**2-benzyl-3-(2-oxocyclohexyl) isoindolin-1-one (43)**



The typical procedure was applied on (1-oxo-2-phenethylisoindolin-3-yl-acetate) (40 mg, 0.135 mmol, 1 equiv.), 49.2  $\mu$ L of cyclohexanone (49.2  $\mu$ L, 0.472 mmol, 3 equiv.) and 2 mg of Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (2mg, 0.002 mmol, 0.01 equiv.) in 0.3 mL of anhydrous acetonitrile (0.3mL).

**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 333.43 g/mol.

Transparant viscous liquid (37mg, 82%), mixture of two diastereoisomers, dr.60:40. *R<sub>f</sub>* = 0.23 (cyclohexane/EtOAc) = (70/30).

**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1773; 1676.

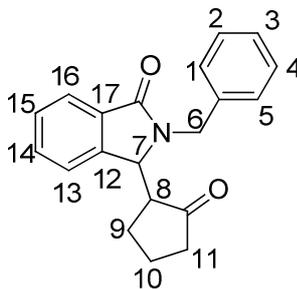
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  0.55-2.61 (m, 22H, H<sub>9</sub>+H<sub>10</sub>+H<sub>11</sub>+H<sub>12</sub>+H<sub>6</sub>+H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.98-3.14 (m, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>2</sub>, 40%), 3.15-3.32 (m, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>, 60%), 4.04-4.22 (m, 2H, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.15 (s, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>), 5.42 (s, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>2</sub>), 7.13-7.83 (m, 18H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  24.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 50.2 (CH, d<sub>1</sub>), 53.8 (CH, d<sub>2</sub>), 56.3 (CH, d<sub>2</sub>), 58.6 (CH, d<sub>1</sub>), 121.3 (CH, d<sub>2</sub>), 123.4 (CH, d<sub>1</sub>), 123.6 (CH, d<sub>2</sub>), 124.4 (CH, d<sub>1</sub>), 126.3 (CH, d<sub>2</sub>), 126.6 (CH, d<sub>1</sub>), 128.1 (CH, d<sub>1</sub>), 128.3 (CH, d<sub>2</sub>), 128.4 (2CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 128.7 (4CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 129.1 (2CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 131.4 (CH, d<sub>1</sub>), 131.6 (CH, d<sub>2</sub>), 132.8 (Cq, d<sub>2</sub>), 132.9 (Cq, d<sub>1</sub>), 138.6 (Cq, d<sub>1</sub>), 138.8 (Cq, d<sub>2</sub>), 143.5 (Cq, d<sub>1</sub>), 144.8 (Cq, d<sub>2</sub>), 168.9 (2CO, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 209.8 (CO, d<sub>2</sub>), 210.6 (CO, d<sub>1</sub>);

**LRMS** m/z 333 (M<sup>+</sup>, 8), 228 (6), 236(16), 242 (100).

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 356.1621; found: 356.1623; [M+H]<sup>+</sup>: 334.1729 found: 334.1903.

**2-benzyl-3-(2-oxocyclopentyl) isoindolin-1-one (139)**



The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-hydroxy isoindolin-1-one (40 mg, 0.167mmoles, 1equiv.) , 44.45  $\mu$ L of cyclopentanone (44.45  $\mu$ L, 0.501mmol, 3 equiv) and 2.6 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> in 0.5 mL of anhydrous acetonitrile (0.5mL).

**Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 305.38 g/mol.

White solid (50mg, 98%), mixture of two diastereoisomers, rd.70:30. **mp**= 123°C. **R<sub>f</sub>** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

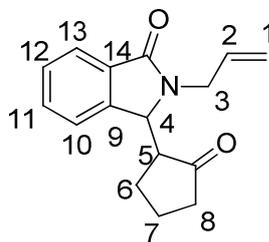
**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 3449; 1677.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  0.91-2.48 (m, 12H, H<sub>9</sub>-H<sub>10</sub>-H<sub>11</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.66-2.74 (m, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>2</sub>, 30%), 2.90-2.30 (m, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>, 70%), 4.27 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>), 4.29 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>2</sub>), 4.86 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>2</sub>), 4.99 (d, *J* = 3.9 Hz, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>), 5.14 (s, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>2</sub>), 5.23 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>), 7.10-7.50 (m, 16 H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.83-7.98 (m, 2H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>) ;

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  19.9 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 45.9 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 50.0 (CH, d<sub>1</sub>), 52.8 (CH, d<sub>2</sub>), 58.5 (CH, d<sub>2</sub>), 58.8 (CH, d<sub>1</sub>), 121.0 (CH, d<sub>2</sub>), 122.9 (CH, d<sub>1</sub>), 123.9 (2CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 127.4 (CH, d<sub>2</sub>), 127.8 (CH, d<sub>1</sub>), 128.0 (2CH, d<sub>1</sub>), 128.4 (CH, d<sub>2</sub>), 128.5 (2CH, d<sub>2</sub>), 128.6 (CH, d<sub>1</sub>), 128.8 (2CH, d<sub>1</sub>), 131.8 (CH, d<sub>1</sub>), 132.0 (CH, d<sub>2</sub>), 132.8 (2CH, d<sub>2</sub>), 136.7 (2C<sub>q</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 137.0 (2C<sub>q</sub>, d<sub>2</sub>), 142.6 (2C<sub>q</sub>, d<sub>1</sub>), 168.2 (CO, d<sub>1</sub>), 169.8 (CO, d<sub>2</sub>), 218.0 (CO, d<sub>2</sub>), 218.8 (CO, d<sub>1</sub>) ;

**LRMS** m/z 305 (M<sup>+</sup>, 12 ), 214 (18), 222 (100).

**2-allyl-3-(2-oxocyclopentyl)isoindolin-1-one (71)**



The typical procedure was applied on 2-allyl-3-hydroxyisoindolin-1-one (60 mg, 0.317 mmol, 1 equiv.), 84.29  $\mu$ L of cyclopentanone (84.29  $\mu$ L, 0.952 mmol, 3 equiv.) and 5 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>) in anhydrous acetonitrile (0.5 mL).

**Chemical Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 255.32 g/mol.

Yellow viscous liquid (76 mg, 94%, mixture of two diastereoisomers, rd.70:30), *R<sub>f</sub>* = 0.27 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1793; 1640.

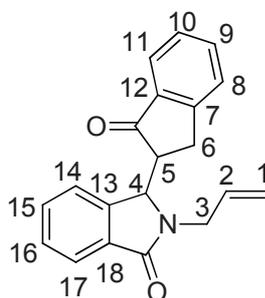
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  0.81-2.48 (m, 12H, H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub>+H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.67 -2.74 (m, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>2</sub>, 30%), 2.92-2.99 (m, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>, 70%), 3.42 (dd, *J* = 6.3 Hz, 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 2.73 (dd, *J* = 7.2 Hz, 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 4.52 (dd, *J* = 5.7 Hz, 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 4.68 (dd, *J* = 4.8 Hz, 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 5.13-5.30 (m, 6H, H<sub>4</sub>+H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.73-5.95 (m, 2H, H<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.22 -7.97 (m, 8H, H<sub>arm</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  20.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 49.9 (CH, d<sub>1</sub>), 52.7 (CH, d<sub>2</sub>), 57.7 (CH, d<sub>2</sub>), 58.8 (CH, d<sub>1</sub>), 118.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 118.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 121.4 (CH, d<sub>2</sub>), 122.8 (CH, d<sub>1</sub>), 123.8 (2CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 128.4 (CH, d<sub>2</sub>), 128.6 (CH, d<sub>1</sub>), 131.7 (CH, d<sub>1</sub>), 131.9 (CH, d<sub>2</sub>), 132.3 (CH, d<sub>2</sub>), 132.9 (CH, d<sub>1</sub>), 142.6 (2C<sub>q</sub>, d<sub>1</sub>), 145.1 (2C<sub>q</sub>, d<sub>2</sub>), 167.9 (CO, d<sub>1</sub>), 169.1 (CO, d<sub>2</sub>), 218.0 (CO, d<sub>2</sub>), 219.0 (CO, d<sub>1</sub>);

**LRMS** *m/z* :255 (M<sup>+</sup>, 5), 214(8), 172(100).

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 278.1151, found: 278.1157.

**2-allyl-3-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-2-yl)isoindolin-1-one (72)**



The typical procedure was applied on 2-allyl-3-hydroxyisoindolin-1-one (60 mg, 0.317 mmol, 1 equiv.), 125 mg of indanone (125 mg, 0.952 mmol, 3 equiv.) and 5 mg of  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  (5 mg, 0.003 mmol, 0.01 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.5 mL).

**Chemical Formula:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ .

**Molecular Weight:** 303.36 g/mol.

Viscous liquid (88 mg, 92%), mixture of two diastereoisomers, rd. 56:44),  $R_f = 0.35$  (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

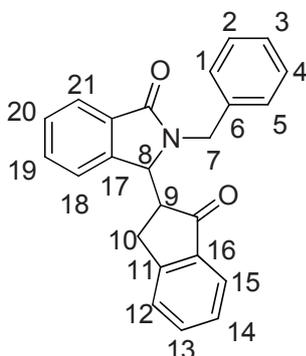
**IR** ( $\nu(\text{cm}^{-1})$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 1686, 1609;

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  2.05 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $d_1$ , 56%), 2.50 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $d_2$ , 44%), 2.75 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 17.7 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $d_2$ ), 2.92 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 17.7 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $d_1$ ), 3.19 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 15.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $d_2$ ), 3.32-3.39 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $d_2$ ), 3.46-3.53 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $d_1$ ), 3.98 (dd,  $J = 6.3$  Hz, 15.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $d_1$ ), 4.35 (dd,  $J = 6.31$  Hz, 15.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $d_2$ ), 4.65 (dd,  $J = 5.7$  Hz, 15.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $d_1$ ), 4.98-5.04 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $d_2$ ), 5.25-5.34 (m, 3H,  $\text{H}_4+\text{H}_1$ ,  $d_1$ ), 5.45 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $d_2$ ), 5.55-5.65 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $d_2$ ), 5.85-5.95 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $d_1$ ), 6.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $d_1$ ), 7.21-7.90 (m, 15  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $d_1+d_2$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  24.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_1$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_1$ ), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_2$ ), 46.8 (CH,  $d_1$ ), 49.5 (CH,  $d_2$ ), 57.6 (CH,  $d_2$ ), 58.9 (CH,  $d_1$ ), 117.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_2$ ), 117.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_1$ ), 120.8 (CH,  $d_2$ ), 121.7 (CH,  $d_1$ ), 122.6 (CH,  $d_1$ ), 122.8 (CH,  $d_1$ ), 122.9 (CH,  $d_2$ ), 123.0 (CH,  $d_2$ ), 125.64 (CH,  $d_1$ ), 125.8 (CH,  $d_2$ ), 126.6 (CH,  $d_1$ ), 126.8 (CH,  $d_2$ ), 127.6 (CH,  $d_2$ ), 127.6 (CH,  $d_1$ ), 130.6 (CH,  $d_1$ ), 130.8 (CH,  $d_2$ ), 131.0 (CH,  $d_2$ ), 131.7 (2Cq,  $d_1+d_2$ ), 131.97 (CH,  $d_1$ ), 134.2 (CH,  $d_1$ ), 134.4 (CH,  $d_2$ ), 135.2 (Cq,  $d_2$ ), 135.9 (Cq,  $d_1$ ), 140.5 (Cq,  $d_1$ ), 143.7 (Cq,  $d_2$ ), 152.4 (Cq,  $d_2$ ), 152.7 (Cq,  $d_1$ ), 167.1 (CO,  $d_1$ ), 168.1 (CO,  $d_2$ ), 204.2 (CO,  $d_2$ ), 204.7 (CO,  $d_1$ );

**LRMS**  $m/z$  303 ( $\text{M}^+$ , 12), 104 (47), 132 (100).

**2-benzyl-3-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-2-yl)isoindolin-1-one (140)**



The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-hydroxy isoindolin-1-one (40 mg, 0.167 mmoles, 1 equiv.), 66 mg of indanone (66 mg, 0.502 mmoles, 3 equiv.) and 2.6 mg of catalyst Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (2.6 mg, 0.001 mmoles, 0.01 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.5mL).

**Chemical Formula:** C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 353.42 g/mol.

Yellow viscous liquid (57mg, 96%, mixture of two diastereoisomers, rd.62:38), *R<sub>f</sub>* = 0.35: (cyclohexane/EtOAc) (70:30).

**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1637, 1519;

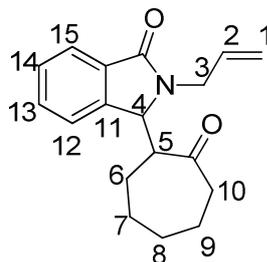
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  2.20 (dd, *J* = 3.9 Hz, 17.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, d<sub>1</sub>, 62%), 2.49 (dd, *J* = 4.5 Hz, 17.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, d<sub>2</sub>, 38%), 2.63 (dd, *J* = 7.8 Hz, 17.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, d<sub>1</sub>), 2.73 (dd, *J* = 8.10 Hz, 17.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, d<sub>2</sub>), 3.25-3.37 (m, 1H, H<sub>9</sub>, d<sub>2</sub>), 3.41-3.44 (m, 1H, H<sub>9</sub>, d<sub>1</sub>), 3.85 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>2</sub>), 4.62 (d, *J* = 15.3 Hz, 1.61H, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>), 4.92 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>2</sub>), 5.13 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>), 5.24 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>), 5.39 (s, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>2</sub>), 6.9-7.95 (m, 26H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  25.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 48.0 (CH, d<sub>1</sub>), 50.6 (CH, d<sub>2</sub>), 58.9 (CH, d<sub>2</sub>), 60.2 (CH, d<sub>1</sub>), 121.8 (CH, d<sub>2</sub>), 122.7 (CH, d<sub>1</sub>), 123.8 (2CH, d<sub>1</sub>), 124.0 (CH, d<sub>2</sub>), 124.1 (CH, d<sub>2</sub>), 126.6 (CH, d<sub>1</sub>), 126.7 (CH, d<sub>2</sub>), 127.4 (3CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 127.6 (CH, d<sub>1</sub>), 127.7 (CH, d<sub>1</sub>), 127.8 (CH, d<sub>1</sub>), 128.1 (2CH, d<sub>1</sub>), 128.2 (2CH, d<sub>2</sub>), 128.6 (CH, d<sub>2</sub>), 128.7 (CH, d<sub>2</sub>), 128.9 (2CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 131.7 (CH, d<sub>2</sub>), 135.2 (CH, d<sub>1</sub>), 135.3 (CH, d<sub>1</sub>), 136.1 (CH, d<sub>2</sub>), 136.9 (2Cq, d<sub>2</sub>), 137.0 (2Cq, d<sub>2</sub>), 141.5 (2Cq, d<sub>1</sub>), 144.9 (2Cq, d<sub>2</sub>), 153.2 (2Cq, d<sub>2</sub>), 168.5 (CO, d<sub>1</sub>), 169.6 (CO, d<sub>2</sub>), 205.1 (CO, d<sub>2</sub>), 205.7 (CO, d<sub>1</sub>);

**LRMS** *m/z* 353.42 (M<sup>+</sup>, 1), 131 (22), 262 (100).

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 376.1308; found: 376.1289;

**2-allyl-3-(2-oxocycloheptyl) isoindolin-1-one (144)**



The typical procedure was applied on 2-allyl-3-hydroxyisoindolin-1-one (50mg, 0.264 mmoles, 1 equiv.), 93.5 $\mu$ L of cycloheptanone (93.5  $\mu$ L, 0.792 mmoles, 3 equiv.) and 4mg of Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (4 mg, 0.002 mmoles, 0.01 equiv.) in anhydrous toluene (0.5mL).

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 283.38g/mol.

Colorless viscous oil (72mg, 96%, mixture of two diastereoisomers, rd.60:40). *R<sub>f</sub>* = 0.42 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1772, 1615;

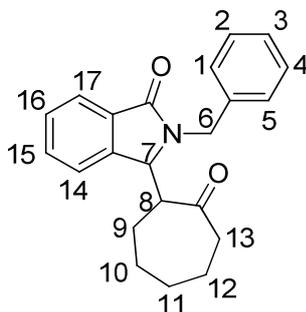
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  0.72-2.80 (m, 16H, H<sub>6</sub>+H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub>+H<sub>9</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.45-2.75 (m, 4H, H<sub>10</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.72.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>2</sub>, 40%), 3.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>, 60%), 3.59 (dd, *J* = 6.0 Hz, 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 3.89 (dd, *J* = 5.7 Hz, 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 4.48-4.51 (m, 2H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.13-5.32 (m, 6H, H<sub>1</sub> + H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.78-5.95 (m, 2H, H<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.21-7.98 (m, 8H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  21.9 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 51.0 (CH, d<sub>1</sub>), 54.7 (CH, d<sub>2</sub>), 58.9 (CH, d<sub>2</sub>), 59.6 (CH, d<sub>1</sub>), 116.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 117.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 120.5 (CH, d<sub>2</sub>), 122.5 (CH, d<sub>1</sub>), 122.7 (CH, d<sub>2</sub>), 122.8 (CH, d<sub>1</sub>), 127.2 (CH, d<sub>1</sub>), 127.36 (CH, d<sub>2</sub>), 130.47(CH, d<sub>1</sub>), 130.78(CH, d<sub>2</sub>), 131.7 (CH, d<sub>1</sub>), 131.8 (CH, d<sub>2</sub>), 142.2 (2Cq, d<sub>1</sub>), 144.0 (2Cq, d<sub>2</sub>), 167.8 (CO, d<sub>1</sub>), 168.1 (CO, d<sub>2</sub>), 212.2 (CO, d<sub>2</sub>), 213.3 (CO, d<sub>1</sub>);

**LRMS** m/z 283 (M<sup>+</sup>, 0.7), 242 (48), 172 (100).

**HRMS (ESI)** [M+Na]<sup>+</sup>: calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 306.1465 found: 306.1464.

**2-benzyl-3-(2-oxocycloheptyl) isoindolin-1-one (145)**



The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-hydroxy isoindolin-1-one (50mg, 0.209 mmoles, 1 equiv.), 70.3 $\mu$ L of cycloheptanone (70.3  $\mu$ L, 0.627 mmoles, 3 equiv.) and 4mg of Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (4 mg, 0.002 mmoles, 0.01 equiv.) in anhydrous toluene (0.5mL).

**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 333.43 g/mol.

white Solide: (68mg, 97%, mixture of two diastereoisomers, rd. 82:18), **mp:** 136°C, **R<sub>f</sub>** = 0.34 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1681, 1520;

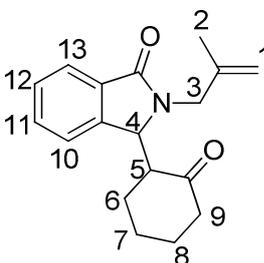
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  0.65-2.70 (m, 20H, H<sub>9</sub>+H<sub>10</sub>+H<sub>11</sub>+H<sub>12</sub>+H<sub>13</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.82-2.88 (m, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>2</sub>, 18%), 2.95-3.05 (m, 1H, H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>, 82%), 4.30 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>2</sub>), 4.60 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>), 4.91 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>), 5.10 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>2</sub>), 5.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>), 5.29 (s, 1H, H<sub>7</sub>, d<sub>2</sub>), 7.06-7.46 (m, 18 H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  23.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 45.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 52.1 (CH, d<sub>1</sub>), 55.8 (CH, d<sub>2</sub>), 60.4 (CH, d<sub>2</sub>), 61.2 (CH, d<sub>1</sub>), 121.6 (CH, d<sub>2</sub>), 123.7 (CH, d<sub>1</sub>), 123.8 (CH, d<sub>2</sub>), 123.9 (CH, d<sub>1</sub>), 127.3 (CH, d<sub>2</sub>), 127.7 (CH, d<sub>2</sub>), 128.0 (3CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 128.2 (3CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 128.3 (CH, d<sub>2</sub>), 128.4 (CH, d<sub>1</sub>), 128.8 (2CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 131.5 (CH, d<sub>1</sub>), 131.8 (CH, d<sub>2</sub>), 132.7 (Cq, d<sub>2</sub>), 132.8 (Cq, d<sub>1</sub>), 137.3 (Cq, d<sub>1</sub>), 137.4 (Cq, d<sub>2</sub>), 143.3 (Cq, d<sub>1</sub>), 145.2 (Cq, d<sub>2</sub>), 169.2 (CO, d<sub>1</sub>), 169.7 (CO, d<sub>2</sub>), 213.2 (CO, d<sub>2</sub>), 214.2 (CO, d<sub>1</sub>);

**LRMS** m/z 333 (M<sup>+</sup>, 10), 242 (42), 222 (100) .

**HRMS** m/z calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M+ Na]<sup>+</sup>: 356.1621, found: 356.1472.

**2-(2-methylallyl)-3-(2-oxocyclohexyl) isoindolin-1-one (38)**



The typical procedure was applied on 2-(2-methylallyl)-1-oxoisoindolin-3-yl acetate (50mg, 0.200 mmoles, 1 equiv.), 63.3 $\mu$ L of cyclohexanone (63.3  $\mu$ L, 0.600 mmol, 3 equiv.) and 3mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (3mg, 0.002 mmol, 0.01 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.5mL).

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 283.37 g/mol.

Colorless viscous liquid (54 mg, 94%, mixture of two diastereoisomers, rd. 54:46), *R<sub>f</sub>* = 0.45 (cyclohexane/EtOAc): (70/30).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1681, 1523;

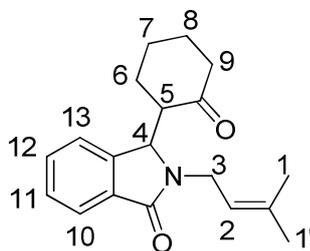
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  0.65-2.61 (m, 22H, H<sub>2</sub>+ H<sub>6</sub>+H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub>+H<sub>9</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.79-2.85 (m, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>, 54%), 2.98-3.02 (m, 1 H, H<sub>5</sub>, d<sub>2</sub>, 46%), 3.47 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 3.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 4.50 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 4.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 4.47-4.93 (m, 4 H, H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.25 (s, 1 H, H<sub>4</sub>, d<sub>2</sub>), 5.45 (s, 1 H, H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>), 7.34-7.91 (m, 8H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  19.9 (CH<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>,d<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 50.0 (CH, d<sub>2</sub>), 53.8 (CH, d<sub>1</sub>), 57.2 (CH, d<sub>1</sub>), 58.2 (CH, d<sub>2</sub>), 111.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 113.5 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 121.4 (CH, d<sub>1</sub>), 123.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 123.8 (CH, d<sub>1</sub>), 124.5 (CH, d<sub>2</sub>), 128.1 (CH, d<sub>2</sub>), 128.2 (CH, d<sub>1</sub>), 131.6 (CH, d<sub>2</sub>), 131.7 (CH, d<sub>1</sub>), 132.5 (Cq, d<sub>1</sub>), 132.6 (Cq, d<sub>2</sub>), 140.5 (Cq, d<sub>1</sub>), 140.8 (Cq, d<sub>2</sub>), 143.6 (Cq, d<sub>2</sub>), 145.1 (Cq, d<sub>1</sub>), 168.9 (CO, d<sub>2</sub>), 169.5 (CO, d<sub>1</sub>), 209.3 (CO, d<sub>1</sub>), 210.6 (CO, d<sub>2</sub>);

**LRMS** m/z 283 (M<sup>+</sup>, 12), 228 (26), 186 (100).

**HRMS** m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 306.1465 found: 306.1473.[M+H]<sup>+</sup>: 284.1572, found: 284.1646.

**2-(3-methylbut-2-enyl)-3-(2-oxocyclohexyl) isoindolin-1-one (37)**



The typical procedure was applied on 3-hydroxy-2-(3-methylbut-2-enyl) isoindolinone (50 mg, 0.230 mmol, 1 equiv.) , 71.6  $\mu\text{L}$  of cyclohexanone (71.6  $\mu\text{L}$ , 0.690 mmol, 3 equiv.) and 3,5 mg de  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  (3.5 mg, 0.002 mmol, 0.01 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.3mL).

**Chemical Formula:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ .

**Molecular Weight:** 297.40 g/mol.

Colorless viscous Liquid (48mg, 71%, mixture of two diastereoisomers, *rd* 67:43),  $R_f = 0.37$  (cyclohexane/EtOAc): (70/30).

**IR** ( $\nu(\text{cm}^{-1})$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 1773, 1678;

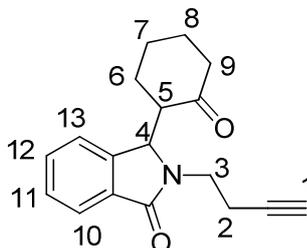
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  0,69-2,60 (m, 28H,  $\text{H}_1+\text{H}_1'+\text{H}_6-\text{H}_7-\text{H}_8-\text{H}_9$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ ), 2,76-2,82 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{d}_1$ , 67%), 2,76-3,10 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{d}_2$ , 43%), 3,70 (dd,  $J = 15,3$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{d}_1$ ), 3,80 (dd,  $J = 15,3$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{d}_2$ ), 4,43 (dd,  $J = 15,3$  Hz,  $J = 6,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{d}_1$ ), 4,52 (dd,  $J = 6,6$  Hz,  $J = 15,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{d}_2$ ), 5,21-5,32 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ ), 5,49 (s, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ ), 7,30-7,89 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ );

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  18,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{d}_1$ ), 18,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{d}_2$ ), 24,2 ( $2\text{CH}_2$ ,  $\text{d}_1$ ), 24,4 ( $2\text{CH}_2$ ,  $\text{d}_2$ ), 25,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{d}_2$ ), 25,7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{d}_1$ ), 25,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{d}_2$ ), 26,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{d}_1$ ), 38,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{d}_1$ ), 40,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{d}_2$ ), 41,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{d}_2$ ), 42,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{d}_1$ ), 50,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_1$ ), 53,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_2$ ), 57,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_2$ ), 58,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_1$ ), 119,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_1$ ), 119,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_2$ ), 121,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_2$ ), 123,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_1$ ), 123,5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_2$ ), 124,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_1$ ), 128,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_1$ ), 128,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_2$ ), 131,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_1$ ), 132,0 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{d}_1$ ), 132,9 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{d}_2$ ), 134,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{d}_2$ ), 135,5 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{d}_2$ ), 136,6 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{d}_1$ ), 143,5 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{d}_1$ ), 145,1 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{d}_2$ ), 168,54 ( $\text{CO}$ ,  $\text{d}_1$ ), 169,12 ( $\text{CO}$ ,  $\text{d}_2$ ), 209,08 ( $\text{CO}$ ,  $\text{d}_2$ ), 210,85 ( $\text{CO}$ ,  $\text{d}_1$ );

**LRMS**  $m/z$  297 ( $\text{M}^+$ , 13), 228 (25), 200(49), 132 (100).

**HRMS**  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 320.1621, found: 320.1758.

**2-(but-3-ynyl)-3-(2-oxocyclohexyl)isoindolin-1-one (41)**



The typical procedure was applied on 2-(but-3-ynyl)-1-oxoisoindolin-3-yl acetate (50 mg, 0.205 mmol, 1 equiv.), 64  $\mu$ L of cyclohexanone (64  $\mu$ L, 0.615 mmol, 3 equiv.) and 3.2 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (3.2mg, 0.002 mmol, 0.01 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.3mL).

**Chemical Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 281.36 g/mol.

Yellow viscous Liquid (32mg, 55%, mixture of two diastereoisomers, rd. 70:30), *R<sub>f</sub>* = 0.18 (cyclohexane/EtOAc): (80/20).

**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1681, 1520;

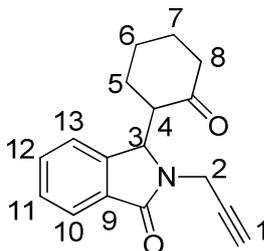
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  0,69-2,69 (m, 22H, H<sub>1</sub>+H<sub>2</sub>+H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub>-H<sub>8</sub>-H<sub>9</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2,80-2,91 (m, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>), 2,91-2,98 (m, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>, 70%), 3,02-3,12 (m, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>2</sub>, 30%), 3,29 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 13,5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 4,14 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 13,5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 4,29 (dt, 1H, *J* = 7,2 Hz, *J* = 13,5 Hz, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 5,47 (s, 1H, H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>), 5,51 (s, 1H, H<sub>4</sub>, d<sub>2</sub>), 7,33-7,85 (m, 8H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  17,6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 18,5 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 24,2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 24,4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 24,7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 25,2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 26,4 (2CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 39,1 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 40,0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 41,7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 42,1(CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 50,2 (CH, d<sub>2</sub>), 53,8 (CH, d<sub>1</sub>), 56,2 (CH, d<sub>1</sub>), 58,9 (CH, d<sub>2</sub>), 69,7 (CH, d<sub>1</sub>), 70,3 (CH, d<sub>2</sub>), 81,2 (Cq, d<sub>2</sub>), 81,4 (Cq, d<sub>1</sub>), 121,3 (CH, d<sub>1</sub>), 123,4 (CH, d<sub>2</sub>), 123,7 (CH, d<sub>1</sub>), 124,4 (CH, d<sub>2</sub>), 128,1 (CH, d<sub>2</sub>), 128,3 (CH, d<sub>1</sub>), 131,6 (CH, d<sub>2</sub>), 131,8 (CH, d<sub>1</sub>), 132,4 (Cq, d<sub>1</sub>), 132,5 (Cq, d<sub>2</sub>), 143,6 (Cq, d<sub>1</sub>), 144,8 (Cq, d<sub>2</sub>), 169,0 (CO, d<sub>1</sub>), 169,2 (CO, d<sub>2</sub>), 209,9 (CO, d<sub>2</sub>), 210,6 (CO, d<sub>1</sub>)

**LRMS** m/z 281 (M<sup>+</sup>, 6), 184 (12), 228 (38), 170 (100);

**HRMS** m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>:304.1308, found: 304.1291;

**3-(2-oxocyclohexyl)-2-(prop-2-ynyl)isoindolin-1-one (40)**



The typical procedure was applied on 3-hydroxy-2-prop-(2-ynyl) isoindolin-1-one (50 mg, 0.267 mmol, 1 equiv.), 64  $\mu$ L of cyclohexanone (64  $\mu$ L, 0.615 mmol, 3 equiv.) and 4 mg of  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  (4 mg, 0.002 mmol, 0.01 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.3mL).

**Chemical Formula:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ .

**Molecular Weight:** 267.33 g/mol.

Yellow viscous liquid (63mg, 88%, mixture of two diastereoisomers, *rd.* 56:44),  $R_f$  = 0.18 (cyclohexane/EtOAc): (70/30).

**IR** ( $\nu(\text{cm}^{-1})$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 1705, 1522;

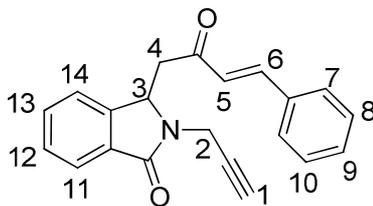
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  0,71-2,85 (m, 18H,  $\text{H}_5\text{-H}_6\text{-H}_7\text{-H}_8\text{+H}_1$ ,  $d_1+d_2$ ), 2,85-2,91 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $d_2$ , 44%), 3,25-3,36 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $d_1$ , 56%), 4,19 (d,  $J$  = 17,7 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $d_1$ ), 4,32 (d,  $J$  = 17,7 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $d_2$ ), 4,42 (d,  $J$  = 17,7 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $d_2$ ), 4,59 (d,  $J$  = 17,7 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $d_1$ ), 5,48 (s, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $d_1+d_2$ ), 7,22-8,15 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $d_1+d_2$ );

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  24,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_1$ ), 24,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_2$ ), 25,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_1$ ), 25,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_2$ ), 26,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_1$ ), 30,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_1$ ), 32,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_2$ ), 41,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $d_2$ ), 42,1 ( $2\text{CH}_2$ ,  $d_1+d_2$ ), 50,3 ( $\text{CH}$ ,  $d_1$ ), 53,8 ( $\text{CH}$ ,  $d_2$ ), 58,4 ( $\text{CH}$ ,  $d_2$ ), 59,1 ( $\text{CH}$ ,  $d_1$ ), 71,8 ( $\text{CH}$ ,  $d_2$ ), 72,4 ( $\text{CH}$ ,  $d_1$ ), 78,2 ( $\text{C}_q$ ,  $d_1$ ), 79,4 ( $\text{C}_q$ ,  $d_2$ ), 121,2 ( $\text{CH}$ ,  $d_2$ ), 123,7 ( $\text{CH}$ ,  $d_1$ ), 123,9 ( $\text{CH}$ ,  $d_2$ ), 124,6 ( $\text{CH}$ ,  $d_1$ ), 128,3 ( $\text{CH}$ ,  $d_1$ ), 128,4 ( $\text{CH}$ ,  $d_2$ ), 131,9 ( $\text{CH}$ ,  $d_1$ ), 132,1 ( $\text{CH}$ ,  $d_2$ ), 143,0 ( $2\text{C}_q$ ,  $d_1+d_2$ ), 145,0 ( $2\text{C}_q$ ,  $d_1+d_2$ ), 168,3 ( $\text{CO}$ ,  $d_1$ ), 169,2 ( $\text{CO}$ ,  $d_2$ ), 209,6 ( $\text{CO}$ ,  $d_2$ ), 210,6 ( $\text{CO}$ ,  $d_1$ );

**LRMS**  $m/z$  267 ( $\text{M}^+$ , 11), 228 (13), 170 (17), 242 (100).

**HRMS:**  $m/z$ : calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 290.1151, found: 292.2011.

**3-((E)-2-oxo-4-phenylbut-3-enyl)-2-(prop-2-ynyl)isoindolin-1-one (138)**



The typical procedure was applied on 2-prop-(2-ynyl) isoindolin-1-one (50 mg, 0.218 mmol, 1 equiv.), 95.6 mg of trans-4-phenyl-3-buten-2-one (95.6 mg, 0.654 mmol, 3 equiv.) and 3,4 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (3,4 mg, 0,002mmol, 0,01 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.3mL).

**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 315.13 g/mol.

Yellow viscous liquid (65mg, 95%), *R<sub>f</sub>* = 0.54 (cyclohexane/EtOAc): (70/30).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>), 1973, 1685;

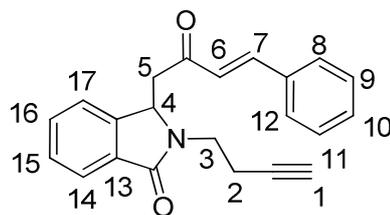
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  2,20 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 2,93 (dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 17,3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,35 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 17,3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4,13 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4,55 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5,25-5,29 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 6,69 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7,19-7,48 (m, 9H, H<sub>arom</sub> + H<sub>6</sub>), 7,75 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, H<sub>arom</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  30,3 (CH<sub>2</sub>), 43,8 (CH<sub>2</sub>), 55,9 (CH), 72,4 (CH), 78,5 (Cq), 122,9 (CH), 123,8 (CH), 125,6 (CH), 128,4 (2CH), 128,5 (CH), 129,0 (2CH), 130,9 (CH), 131,2 (Cq), 132,0 (CH), 134,0 (Cq), 143,9 (CH), 145,6 (Cq), 167,7 (CO), 196,7 (CO);

**LRMS** *m/z* 315 (M<sup>+</sup>, 7), 145 (40), 170 (100).

**HRMS:** *m/z*: calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 338.1151, found: 338.1123.

**2-(but-3-ynyl)-3-((E)-2-oxo-4-phenylbut-3-enyl) isoindolin-1-one (137)**



The typical procedure was applied on 2-(but-3-ynyl)-1-oxoisoindolin-3-yl acetate (100 mg, 0.411 mmol, 1 equiv.), 180 mg of *trans*-4-phenyl-3-buten-2-one (180 mg, 1.230 mmol, 3 equiv.) and 6 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (6 mg, 0.004 mmol, 0.01 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.3 mL).

**Chemical Formula:** C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 329.40 g/mol.

Yellow viscous liquid (67.7 mg, 50%), *R<sub>f</sub>* = 0.38 (cyclohexane/EtOAc): (70/30).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1637, 1520;

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  1.99-2.03 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.55-2.67 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3.01 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 17.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.29-3.42 (m, 2H, H<sub>5</sub>+H<sub>3</sub>), 4.05-4.24 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.39-5.43 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.31-7.69 (m, 9H, H<sub>arom</sub>+H<sub>7</sub>), 7.85 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H<sub>arom</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  18.3 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH), 70.2 (CH), 81.4 (Cq), 122.8 (CH), 123.7 (CH), 125.6 (CH), 128.5 (2CH), 129.1 (2CH), 131.0 (CH), 131.6 (CH), 131.8 (CH), 133.9 (Cq), 144.2 (CH), 145.7 (2Cq), 168.4 (CO), 196.9 (CO);

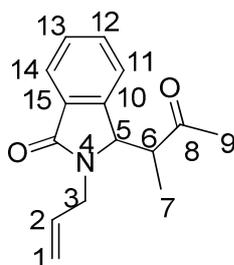
**LRMS** *m/z* 329 (M<sup>+</sup>, 5), 251 (21), 160 (100).

**HRMS** *m/z* calculated for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+ Na]<sup>+</sup>: 352.1308, found: 352.1311;

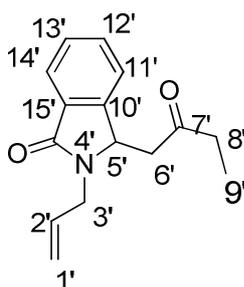
## General procedure at reflux of acétonitrile with acyclic ketone B

To a solution of 2-allyl-1-oxoisoindolin-3-yl acetate (60 mg, 0.259 mmoles, 1 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.5 mL), 70  $\mu$ L of butan-2-one (70  $\mu$ L, 0.777 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> 8DMSO, (4m g, 0.002 mmoles, 1mol%), were sequentially added under argon, the mixture was then heated overnight at reflux. When conversion of starting material was complete (conversion monitored by TLC analysis), the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with cyclohexane /EtOAc: 70/30).

R<sub>1</sub>: 2-allyl-3-(3-oxobutan-2-yl) isoindolin-1-one (156)



R<sub>2</sub>: 2-allyl-3-(2-oxobutyl)isoindolin-1-one (157)



**Chemical formula** : C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Weight** : M=243.31g/mol.

Transparent viscous oil (54 mg, 86%, mixture of two regioisomers R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>: 88/12, (R<sub>1</sub>: branched « mixture of two diastereoisomeres d<sub>1</sub>/d<sub>2</sub>= 63:37» and R<sub>2</sub> lineaire), **R<sub>f</sub>** = **0.27** (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

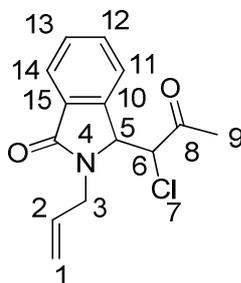
**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1704; 1676.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 0.67 (d, 3H, *J* = 7.2Hz, H<sub>7</sub> d<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>), 0.87 (d, 3H, *J* = 7.2Hz, H<sub>7</sub> d<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>), 1.09 (t, 3H, *J* = 7.2Hz, 14.5Hz, H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, H<sub>9</sub> d<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>), 2.31 (s, 3H, H<sub>9</sub> d<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>), 2.38-2.54 (m, 2H, H<sub>8</sub>, R<sub>2</sub>), 2.68 (q, 1H, *J* = 7.5Hz, 17.7 Hz, H<sub>6</sub>, R<sub>2</sub>), 2.99 (d, 1H, *J* = 7.5Hz, H<sub>6</sub>, R<sub>2</sub>), 3.06 (q, 1H, *J* = 7.2 Hz, 14.4 Hz, H<sub>6</sub> d<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>), 3.16 (2dd, 1H, *J* = 3.0Hz, 7.2Hz, 2.7Hz, 21.3Hz, H<sub>6</sub> d<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>), 3.57 (q, 1H, *J* = 6.9Hz, 15.6Hz, H<sub>3</sub> d<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>), 3.70 (q, 1H, *J* = 7.5Hz, 15.6Hz, H<sub>3</sub> d<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>), 3.91 (ddd, 1H, *J* = 6.3Hz, 16.2Hz, H<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>), 4.36-4.50 (m, 1H, *J* = 5.4Hz, 15.9Hz, H<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>), 4.65 (ddd, 2H, *J* = 4.8Hz, 14.4Hz, H<sub>3</sub> (d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), R<sub>1</sub>), 5.06-5.13 (m, 2H, H<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>), 5.15-5.34 (m, 7H, H<sub>1</sub>+H<sub>5</sub>(d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), R<sub>1</sub>+H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>), 5.71-5.96 (m, 3H, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>+H<sub>2</sub> d<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>+H<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>), 7.25-7.32 (m, 2H, Harom (d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>), 7.33-7.64 (m, 8H, Harom (d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>), 7.78-7.89 (m, 2H, Harom (d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), R<sub>1</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 7.6 (CH<sub>3</sub>), 8.1 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH), 48.9 (CH), 58.1 (CH), 58.3 (CH), 116.9 (CH<sub>2</sub>), 117.3 (CH<sub>2</sub>), 120.7 (CH), 121.5 (CH), 122.3 (CH), 122.4 (CH), 122.6 (CH), 122.7 (CH), 122.8 (CH), 123.0 (CH), 123.3 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.8 (CH), 130.5 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (CH), 131.3 (Cq), 131.7 (Cq), 131.9 (Cq), 132.0 (Cq), 132.2 (Cq), 133.1 (Cq), 141.4 (CO), 143.4 (CO), 167.5 (CO), 167.9 (CO), 207.6 (CO), 208.1 (CO);

**HRMS (ESI)**: calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 266.1151 found: 266.1156.

**R<sub>1</sub>: 2-allyl-3-(1-chloro-2-oxopropyl) isoindolin-1-one (154)**



The typical procedure was applied on hydroxy lactame (50mg, 0.264 mmoles, 1 equiv.), 1-chloropropan-2-one (70 $\mu$ L, 0.79 mmoles, 3equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (4mg, 0.002mmol, 0,01equiv.) in anhydrous toluene (0.4mL) to afford the title compound as a mixture of two seperable regioisomers *c.a*= 85:15).

**Chemical Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Cl

**Molecular Weigt:** 263.73 g/mol.

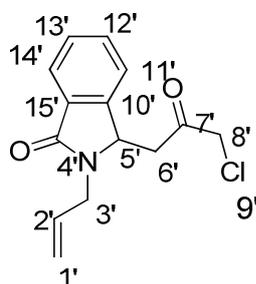
Yellow viscous oil (48mg, 69%, mixture of two diastereoisomeres rd. 65:35), *R<sub>f</sub>* = 0.32 (cyclohexane/EtOAc): (50:50).

**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1728; 1670.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  2.15 (s, 3H, H<sub>9</sub> d<sub>1</sub>, 65%), 2.38 (s, 3H, H<sub>9</sub>, d<sub>2</sub>, 35%), 3.54-3.81 (m, 2H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.52-4.70 (m, 2H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.75 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.06-5.31 (m, 6H, H<sub>6</sub>+H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.64-5.92 (m, 2H, H<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.07-7.17 (m, 1H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>), 7.37-7.48 (m, 4H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.51-7.52 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>2</sub>), 7.74-7.87 (m, 2H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  28.0 (CH<sub>3</sub>, d<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 43.0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 60.1 (CH, d<sub>2</sub>), 60.5 (CH, d<sub>1</sub>), 63.2 (CH, d<sub>1</sub>), 64.2 (CH, d<sub>2</sub>), 118.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 118.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 122.4 (CH, d<sub>2</sub>), 123.0 (CH, d<sub>1</sub>), 123.5 (CH, d<sub>2</sub>), 123.8 (CH, d<sub>1</sub>), 124.1 (CH, d<sub>2</sub>), 129.1 (CH, d<sub>1</sub>), 129.3 (CH, d<sub>2</sub>), 131.7 (CH, d<sub>1</sub>), 132.5 (CH, d<sub>2</sub>), 132.8 (CH, d<sub>1</sub>), 133.2 (C<sub>q</sub>, d<sub>1</sub>), 134.2 (C<sub>q</sub>, d<sub>2</sub>), 140.4 (C<sub>q</sub>, d<sub>1</sub>), 141.7 (C<sub>q</sub>, d<sub>2</sub>), 168.3 (CO, d<sub>1</sub>), 168.4 (CO, d<sub>2</sub>), 201.6 (CO, d<sub>2</sub>), 203.6(CO, d<sub>1</sub>);

**R<sub>2</sub> : 2-allyl-3-(3-chloro-2-oxopropyl)isoindolin-1-one (155)**



**Chemical Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Cl

**Molecular Weight:** 263.73 g/mol.

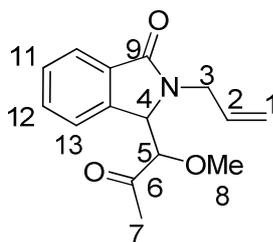
Yellow viscous oil (15.3mg, 22%, linear regioisomer), *R<sub>f</sub>* = 0.17 (cyclohexane/EtOAc): (50:50).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 2.90 (dd, 1H, *J* = 18 Hz, 7.1 Hz, H<sub>6'</sub>), 3.21 (dd, 1H, *J* = 18 Hz, 5.1 Hz, H<sub>6'</sub>), 3.94 (dd, 1H, *J* = 15.9 Hz, 6.2 Hz, H<sub>3'</sub>), 4.09 (s, 2H, H<sub>8'</sub>), 4.47 (dd, 1H, *J* = 15.9 Hz, 5.2 Hz, H<sub>3'</sub>), 5.07-5.25 (m, 3H, H<sub>1'</sub>+H<sub>5'</sub>), 5.73-5.92 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 7.39 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H<sub>10'</sub>), 7.48-7.58 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.87 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H<sub>14'</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 41.5 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH), 81.2 (CH<sub>2</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 123.4 (2CH), 129.8 (CH), 131.4 (C<sub>q</sub>), 123.3 (CH), 132.6 (CH), 143.7 (C<sub>q</sub>), 167.0 (CO), 208.2 (CO);

**HRMS** *m/z*: calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 264.0786, found: 264.0797.

**2-allyl-3-(1-methoxy-2-oxopropyl) isoindolin-1-one (major diastereoisomer) (158)**



The typical procedure was applied on Acetoxy lactame (50mg, 0.216 mmol, 1 equiv.), 1-methoxypropan-2-one (60 $\mu$ L, 0.640 mmol, 3 equiv.) and Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (3mg, 0.002mmol, 0.01equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.4mL) to afford the title compound as a mixture of two separable regioisomers *c.a*= 74:26).

**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** = 259.31g/mol.

Colorless oil (40mg, 72%, major diastereoisomer), *R<sub>f</sub>*=0.33(cyclohexane/EtOAc): (50:50).

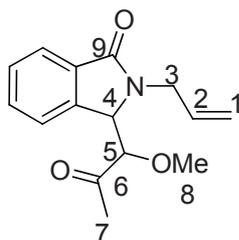
**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1692; 1616.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  1.84 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 3.40 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.73 (dd, 1H, *J* = 15.8 Hz, 7.8 Hz, H<sub>3</sub>), 4.07 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H<sub>5</sub>), 4.81 (dd, 1H, *J* = 15.8 Hz, 4.4 Hz, H<sub>3</sub>), 4.95 (d, 1H, *J* = 4.2Hz, H<sub>4</sub>), 5.19-5.29 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5.71-5.94 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7.43-7.59 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.65 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.85 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H<sub>arom</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  27.0 (CH<sub>3</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 59.3 (CH), 59.7 (CH), 85.9 (CH<sub>3</sub>), 118.2 (CH<sub>2</sub>), 123.7 (CH), 123.8 (CH), 128.8 (CH), 131.4 (CH), 132.4 (Cq), 133.0 (CH), 142.0 (Cq), 168.2 (CO), 207.7 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 282.1105; found: 282.1088.

**2-allyl-3-(1-methoxy-2-oxopropyl) isoindolin-1-one (minor diastereoisomer)**



**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** = 259.31g/mol.

Colorless oil ( 2mg, 2%, minor diastereoisomer), *R<sub>f</sub>*=0.25(cyclohexane/EtOAc): (50:50).

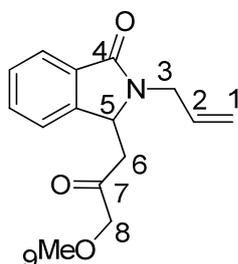
For reason of small scale of this reaction, we have not enough product to furnish full description of this product.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 2.06 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 3.35 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.77 (dd, 1H, *J* = 15.6 Hz, 7.3 Hz, H<sub>3</sub>), 4.08 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H<sub>5</sub>), 4.70 (dd, 1H, *J* = 15.6 Hz, 4.3 Hz, H<sub>3</sub>), 4.96(d, 1H, *J*= 1.8 Hz, H<sub>4</sub>), 5.12-5.23 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5.76-5.85 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7.12-7.18 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.36-7.52 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H<sub>arom</sub>) ;

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 27.9 (CH<sub>3</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 59.9 (CH), 61.1 (CH), 85.9 (CH<sub>3</sub>), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 122.4 (CH), 123.9 (CH), 128.7 (CH), 131.5 (CH), 132.9 (CH), 141.1 (2Cq), 168.5 (CO), 208.8 (CO) ;

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 282.1105; found: 282.1109.

**R<sub>2</sub>: 2-allyl-3-(3-methoxy-2-oxopropyl) isoindolin-1-one (linear regioisomer) (158<sup>6</sup>)**



**Chemical Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** = 259.31g/mol.

Colorless oil ( 14mg, 25%, linear regioisomer),  $R_f = 0.17$  (cyclohexane/EtOAc): (50:50).

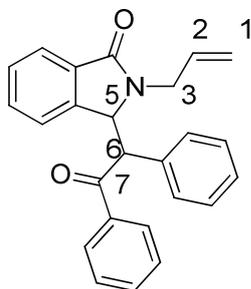
**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1715; 1687.

**NMR** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  2.69 (dd, 1H,  $J = 17.9$  Hz, 7.4 Hz, H<sub>6</sub>), 3.02 (dd, 1H,  $J = 5.0$  Hz, 17.9 Hz, H<sub>6</sub>), 3.33 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 3.81 (dd, 1H,  $J = 6.3$  Hz, 15.8 Hz, H<sub>3</sub>), 3.92 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 4.41 (dd, 1H,  $J = 4.9$  Hz, 15.8 Hz, H<sub>3</sub>), 5.01-5.20 (m, 3H, H<sub>5</sub>+H<sub>2</sub>), 5.63-5.83 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7.31 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.48 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.78 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H<sub>arom</sub>);

**RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  42.1 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH), 59.4 (CH<sub>3</sub>), 77.9 (CH<sub>2</sub>), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 122.6 (CH), 123.8 (CH), 128.5 (CH), 131.8 (CH), 133.1 (CH), 145.4 (2C<sub>q</sub>), 168.9 (CO), 206.1 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 282.1105; found: 282.1107.

**2-allyl-3-(2-oxo-1,2-diphenylethyl)isoindolin-1-one (major diastereoisomer) (68)**



The typical procedure was applied on Acetoxy lactame (50mg, 0.216 mmoles, 1 equiv.), a deoxybenzoin (127.2mg, 0.648 mmoles, 3 equiv.) and Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (3mg, 0.002mmol, 0.01equiv.) in

anhydrous acetonitrile (0.4mL) to afford the title compound as a mixture of two seperable diastereoisomers.

**Chemical formula:** C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Wight:** M=367.45g/mol.

White solid (54mg, 68%, major. diastereoisomer), **mp** = 134°C, **R<sub>f</sub>** = 0.27 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

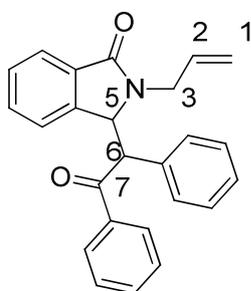
**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1689; 1597.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  2.57 (dd, 1H, *J* = 15.7 Hz, 7.6 Hz, H<sub>3</sub>), 4.50 (dd, 1H, *J* = 15.7 Hz, 4.1 Hz, H<sub>3</sub>), 4.74 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H<sub>6</sub>), 4.85 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H<sub>1</sub>), 5.08 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H<sub>1</sub>), 5.45-5.68 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>5</sub>), 7.23 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.32-7.56 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 7.83-7.96 (m, 3H, H<sub>arom</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  44.4 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH), 61.1 (CH), 117.7 (CH<sub>2</sub>), 123.3 (CH), 123.9 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (2CH), 128.8 (2CH), 129.2 (2CH), 129.3 (2CH), 131.7 (CH), 131.98 (Cq), 132.9 (CH), 133.5 (CH), 135.1 (Cq), 136.1 (Cq), 145.5 (Cq), 169.5 (CO), 204.2 (CO);

**HRMS: (ESI)** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 390.1469; found: 390.1475.

**2-allyl-3-(2-oxo-1,2-diphenylethyl)isoindolin-1-one (minor diastereoisomer)**



**Chemical formula:** C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Wight:** M=367.45g/mol

With solid (25mg, 32%, minor. diastereoisomer), **mp** = 156°C, **R<sub>f</sub>** = 0.48 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

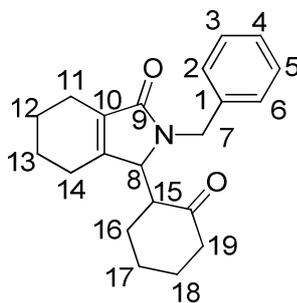
**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1670; 1619.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  3.85 (dd, 1H, *J* = 15.9 Hz, 6.4 Hz, H<sub>3</sub>), 4.71 (dd, 1H, *J* = 15.9 Hz, 4.8 Hz, H<sub>3</sub>), 4.74 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, H<sub>6</sub>), 5.09-5.25 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5.54 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, H<sub>5</sub>), 5.76-5.92 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 6.61 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.01-7.11 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.16-7.22 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.32-7.55 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.71 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H<sub>arom</sub>);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  43.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.9 ( $\text{CH}$ ), 60.8 ( $\text{CH}$ ), 117.9 ( $\text{CH}_2$ ), 123.3 ( $\text{CH}$ ), 124.9 ( $\text{CH}$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ), 128.1 ( $\text{CH}$ ), 128.7 (2 $\text{CH}$ ), 128.8 (2 $\text{CH}$ ), 128.9 (2 $\text{CH}$ ), 129.5 (2 $\text{CH}$ ), 130.6 ( $\text{CH}$ ), 132.8 ( $\text{CH}$ ), 133.5 ( $\text{CH}$ ), 134.2 (Cq), 135.8 (Cq), 143.3 (Cq), 143.6 (Cq), 168.3 (CO), 214.6 (CO);

**HRMS: (ESI)** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 390.1469; found: 391.1474.

**2-benzyl-3-(2-oxocyclohexyl)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-isoindol-1-one (172)**



The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-isoindol-1-one (50mg, 0.205 mmoles, 1 equiv.), 63.7  $\mu\text{L}$  of cyclohexanone (63.7  $\mu\text{L}$ , 0.610mmoles, 3 equiv.) and  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  (4mg, 0.004mmol, 0.01equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.4mL).

**Chemical formula:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ .

**Molecular Weight:** 323.44 g/mol.

Yellow viscous oil (65mg, 99%, mixture of two inseparable diastereoisomers, rd. 50:50),  $R_f$  = 0.38 (cyclohexane/EtOAc): (60:40).

**IR** ( $\nu(\text{cm}^{-1})$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 1698; 1670.

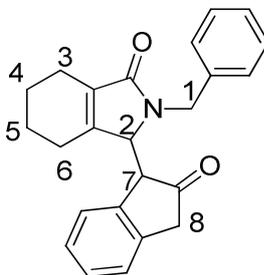
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.87-2.53 (m, 34H,  $\text{H}_{11}+\text{H}_{12}+\text{H}_{13}+\text{H}_{14}+\text{H}_{16}+\text{H}_{17}+\text{H}_{18}+\text{H}_{19}+\text{H}_{15}$ ,  $d_1+d_2$ ), 4.32 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz,  $\text{H}_7$ ,  $d_1$ , 50%), 4.43 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $d_2$ , 50%), 4.58 (d, 2H, 15.4 Hz,  $\text{H}_7$ ,  $d_1+d_2$ ), 4.75-4.90 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ,  $d_1+d_2$ ), 7.26-7.35 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $d_1+d_2$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  20.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0( $\text{CH}_2$ ), 41.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.7 ( $\text{CH}$ ), 50.2 ( $\text{CH}$ ), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 128.1 (2 $\text{CH}$ ), 128.9 (2 $\text{CH}$ ), 132.7 (Cq), 138.4 (Cq), 152.5 (Cq), 173.2 (CO), 209.6 (2CO), 209.8 (2CO);

**HRMS: (ESI)** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 324.1885; found: 324.19

2-benzyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-isoindol-1-one

(106)



The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-isoindol-1-one (50mg, 0.205 mmoles, 1 equiv.), 81mg of  $\beta$ -indanone (81mg, 0.615mmoles, 3 equiv.) and 4 mg de Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>. 4DMSO (4mg, 0.004 mmoles, 0.01equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.4mL).

**Chemical formula:** C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Wight:** 357.46 g/mol.

Yellow viscous oil (72mg, 98%, mixture of two inseperable diastereoisomers, rd. 50:50), **R<sub>f</sub>** = 0.24 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

**IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1749; 1665.

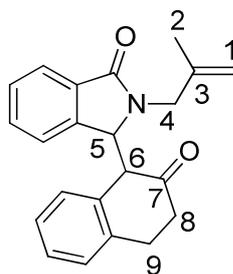
revérification des spectres

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  1.13-1.92 (m, 12H, H<sub>3</sub>+H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.12-2.28 (m, 2H, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.32-2.45 (m, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>, 50%), 2.96 (ds, 1H, *J* = 24.0 Hz, H<sub>6</sub>, d<sub>2</sub>, 50%), 3.42 (d, 1H, *J* = 24.0 Hz, H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>), 3.58 (d, 2H, *J* = 18.0 Hz, H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>), 3.71 (d, 1H, *J* = 18.0 Hz, H<sub>8</sub>, d<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.04-4.17 (dd, 2H, *J* = 15.4 Hz, 3.6 Hz, H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.47 (ds, 2H, *J* = 21.0 Hz, H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.67 (s, 1H, H<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 5.21 (d, 1H, *J* = 18.0 Hz, H<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 6.85-6.92 (m, 2H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.01(d, 1H, *J* = 9.0Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>), 7.12 (t, 3H, *J* = 6.0Hz, 12.0Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.16-7.26 (m, 6H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.30-7.37(m, 6H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  20.1 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH), 52.6 (CH), 62.6 (CH), 62.9 (CH), 124.0 (CH), 124.7 (CH), 124.8 (CH), 125.0(CH), 125.1 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (2CH), 133.2 (Cq), 133.4 (Cq), 136.2 (Cq), 136.4 (Cq), 136.9 (CH), 137.2 (Cq), 151.7 (Cq), 152.2 (Cq), 172.2 (Cq), 172.5 (Cq), 214.0 (2CO), 214.7 (2CO) ;

**HRMS: (ESI)** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 358.1729, found: 358.1822.

**2-(2-methylallyl)-3-(2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalen-1-yl) isoindolin-1-one (78)**



The typical procedure was applied on 2-(2-methylallyl)-1-oxoisoindolin-3-yl (50mg, 0.246 mmoles, 1 equiv), a  $\beta$ -tetralone (99  $\mu$ L, 0.738mmoles, 3 equiv.) and Sn (NTF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>. 4DMSO (4 mg, 0.004 mmoles, 0.01 equiv) in anhydrous acetonitrile (0.4mL).

**Chemical formula:** C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 331.42g/mol.

Orange viscous oil (65mg, 80%, mixture of two inseperable diastereoisomers, rd. 49:51), **R<sub>f</sub>** = 0.50 (cyclohexane/EtOAc): (50:50).

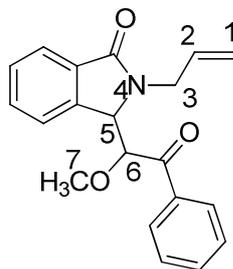
**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), CHCl<sub>3</sub>) 1720, 1688, 1600;

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  1.44 (s, 6H, H<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 1.68-2.03 (m, 2H, H<sub>9</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.64-2.83 (m, 1H, H<sub>9</sub>, d<sub>1</sub>), 2.87-3.01 (m, 6H, 1H<sub>9</sub> d<sub>2</sub>+4H<sub>8</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.71 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>), 3.71 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>, 49%), 4.13 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H<sub>6</sub>, d<sub>2</sub>, 51%), 4.22 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>), 4.78-5.12 (m, 7H, H<sub>1</sub>+H<sub>5</sub>+H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.59 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>), 6.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>, d<sub>2</sub>), 6.78-7.49 (m, 13H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>, d<sub>2</sub>), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>, d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  28.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 39.90 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>3</sub>), 51.2 (CH<sub>3</sub>), 60.9 (2CH), 61.9 (2CH), 118.5 (CH<sub>2</sub>), 118.6 (CH<sub>2</sub>), 122.2 (CH), 122.7 (CH), 123.5 (CH), 124.0 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (2CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 131.1 (CH), 131.2 (CH), 131.8 (2Cq), 132.5 (CH), 132.9 (Cq), 133.3 (CH), 133.4 (Cq), 136.2 (Cq), 136.6 (Cq), 136.6 (Cq), 143.0 (Cq), 145.0 (Cq), 149.0 (Cq), 167.6 (CO), 168.6 (CO), 211.8 (CO), 212.0 (CO) ;

**HRMS: (ESI)** calculated for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 332.1572 g/mol, found: 332.1648 g/mol.

**2-allyl-3-(1-methoxy-2-oxo-2-phenylethyl) isoindolin-1-one (141)**



The typical procedure was applied on hydroxylactam (50mg, 0.264 mmoles, 1 equiv.), a 2-methoxy-1-phenylethanone (109  $\mu$ l, 0.792 mmoles, 3 equiv.) and 4 mg of Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub> · 4DMSO (4mg, 0.004 mmoles, 0.01equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:** C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>.

**Molecular Weight:** 321.37 g/mol.

Colorless viscous oil (68mg, 80%, mixture of two inseparable diastereoisomers, rd. 56:44), **R<sub>f</sub>** = 0.38 (cyclohexane/EtOAc): (50:50).

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 1772, 1711, 1616;

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  2.23 (s, 3H, H<sub>7</sub> d<sub>2</sub>, 44%), 3.31 (d, 3H, *J* = 8.2 Hz, H<sub>7</sub> d<sub>1</sub>, 56%), 3.86 (q, 2H, *J* = 3.9Hz, 6.2Hz, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.25 (ddd, 2H, *J* = 4.6Hz, 11.8Hz, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.02-5.11 (m, 4H, H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.12- 5.23 (m, 4H, H<sub>2</sub>+H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.75-6.00 (m, 2H, H<sub>5</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.25(d, 1H, *J* = 5.2Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.36 (d, 2H, *J* = 7.2Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.38-7.50 (m, 6H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.52 (t, 3H, *J* = 7.5Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.69-7.73 (m, 2H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>) 7.84 (q, 4H, *J* = 7.5Hz, 15.5Hz H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  43.6 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>3</sub>), 58.9 (CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH), 61.2 (CH), 64.1(CH), 82.5 (CH), 85.6 (CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 118.2 (CH<sub>2</sub>), 123.2(CH), 123.4 (CH), 123.7 (2CH), 124.6 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (2CH), 128.5 (CH), 128.6 (Cq), 128.7 (2CH), 128.8 (CH), 130.0 (CH), 130.4 (CH), 131.3 (CH), 131.4 (CH), 132.3 (Cq), 132.5 (Cq), 132.9 (CH), 133.5 (CH), 133.8 (CH), 135.9 (Cq), 136.1 (Cq), 140.9 (Cq), 141.3 (CO), 168.6 (CO), 197.8 (CO), 198.0 (CO);

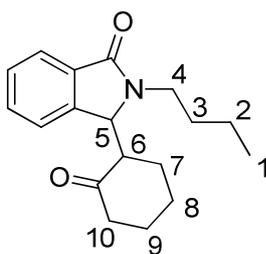
**HRMS: (ESI)** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 322.1365; found: 322.1446;

## General procedure at room temperature C

Under an argon atmosphere, to a solution of acetoxylactam or hydroxylactam (1 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.4 ml), a ketone (3.0 equiv.) and  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  8DMSO (1mol %) were sequentially added. Then, the mixture was stirred at room temperature. When conversion of the starting material was complete (conversion monitored by TLC analysis), the reaction mixture was diluted with solvent and filtered through Celite. After addition of  $\text{NaHCO}_3$  (4ml) + EtOAc (4ml) the layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2×4ml).

The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with cyclohexane/EtOAc).jusqu'à ici ça arrête la première correction.

### 2-butyl-3-(2-oxocyclohexyl) isoindolin-1-one (46)



The typical procedure was applied on 2-butyl-3-oxoisoindolin-1-yl acetate (60mg, 0.242 mmoles, 1 equiv.), a cyclohexanone (77  $\mu\text{l}$ , 0.730 mmoles, 3 equiv.) and 3.6 mg of  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  3DMSO (3mg, 0.003 mmoles, 1mol %), in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ .

**Molecular Weight:** 385.38 g/mol.

Yellow viscous oil (74 mg, 97%, mixture of two inseparable diastereoisomers, rd. 50:50),  $R_f = 0.25$  (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

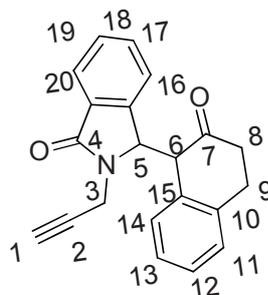
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 3289; 1771; 1668.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  0.92-0.99 (m, 6H,  $\text{H}_7+\text{H}_8+\text{H}_9+\text{H}_{10}, \text{d}_1+\text{d}_2$ ), 1.21-2.23 (m, 18H,  $\text{H}_7+\text{H}_8+\text{H}_9+\text{H}_{10}+\text{H}_6$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ ), 2.25-2.74 (m, 6H,  $\text{H}_2+\text{H}_1$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ ), 2.80-3.24 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ ), 3.30-3.40 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{d}_2$ , 50%), 3.54-3.68 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{d}_1$ , 50%), 3.94-4.08 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ ), 5.46 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{d}_2$ ), 5.80 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{d}_1$ ), 7.34 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $\text{d}_1$ ), 7.52-7.67 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ ), 7.78-7.8 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $\text{d}_1+\text{d}_2$ );

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 28.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 50.8 (CH, d<sub>1</sub>), 51.8 (CH, d<sub>2</sub>), 61.1 (CH, d<sub>2</sub>), 62.4 (CH, d<sub>1</sub>), 72.9 (CH, d<sub>1</sub>), 73.4 (CH, d<sub>2</sub>), 77.2 (Cq, d<sub>1</sub>), 78.2 (Cq, d<sub>2</sub>), 122.4 (CH, d<sub>2</sub>), 122.9 (CH, d<sub>1</sub>), 123.6 (CH, d<sub>2</sub>), 123.7 (CH, d<sub>1</sub>), 124.1 (CH, d<sub>1</sub>), 126.8 (CH, d<sub>2</sub>), 127.4 (CH, d<sub>1</sub>), 127.9 (CH, d<sub>1</sub>), 128.2 (CH, d<sub>2</sub>), 128.3 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 128.5 (CH, d<sub>2</sub>), 128.6 (CH, d<sub>1</sub>), 128.8 (CH, d<sub>1</sub>), 128.9 (CH, d<sub>1</sub>), 131.5 (CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 132.4 (CH, d<sub>2</sub>), 133.6 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 136.7 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 142.1 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 167.0 (CO, d<sub>1</sub>), 176.9 (CO, d<sub>2</sub>), 207.4 (CO, d<sub>1</sub>), 209.8 (CO, d<sub>2</sub>);

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 286.1729; found: 286.1809;

**3-(2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-one (80)**



The typical procedure was applied on 3-oxo-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-yl acetate (50mg, 0.218 mmoles, 1 equiv.), 2-tetralone (89 µl, 0.650 mmoles, 3 equiv.), finally we added 3 mg of catalyst Sn (NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.4DMSO, (3mg, 0.002 mmoles, 1mol %), in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:** C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 315.36 g/mol.

Yellow viscous oil (50 mg, 72%, mixture of two diastereoisomers, rd. 64:36), **R<sub>f</sub>** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

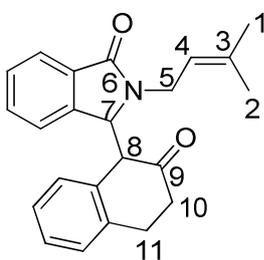
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 3289; 1771; 1675.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.70-2.00 (m, 2H, H<sub>9</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.30-2.45 (m, 3H, H<sub>1</sub>d<sub>1</sub>+H<sub>1</sub>d<sub>2</sub>+H<sub>9</sub> d<sub>2</sub>), 2.7-3.20 (m, 5H, H<sub>9</sub> d<sub>1</sub>+2H<sub>8</sub> d<sub>1</sub>+2H<sub>8</sub> d<sub>2</sub>), 4.15-4.25 (m, 2H, H<sub>3</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.30-4.40 (m, 2H, H<sub>6</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.96 (dd, *J* = 18 Hz, 2.3Hz, 1H, H<sub>3</sub> d<sub>2</sub>, 36%), 5.13 (dd, *J* = 18Hz, 2.3Hz, 1H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>, 64%), 5.35 (d, 1H, *J* = 4.9Hz, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>), 5.86 (d, 1H, *J* = 3.3Hz, H<sub>5</sub>, d<sub>2</sub>), 6.48 (d, 1H, *J* = 6.6Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>), 6.85 (d, 1H, *J* = 6.3Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>2</sub>), 6.9-7.10 (m, 3H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.14 (d, 1H, *J* = 6.6Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>2</sub>), 7.25-7.50 (m, 8H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.66 (d, 1H, *J* = 7.2Hz, H<sub>20</sub> d<sub>2</sub>), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.5Hz, H<sub>20</sub> d<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 28.2 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 50.8 (CH, d<sub>1</sub>), 51.8 (CH, d<sub>2</sub>), 61.1 (CH, d<sub>2</sub>), 62.4 (CH, d<sub>1</sub>), 72.9 (CH, d<sub>1</sub>), 73.4 (CH, d<sub>2</sub>), 78.2 (Cq, d<sub>2</sub>+d<sub>2</sub>), 122.4 (CH, d<sub>2</sub>), 122.9 (CH, d<sub>1</sub>), 123.6 (CH, d<sub>2</sub>), 123.7 (CH, d<sub>2</sub>), 124.1 (CH, d<sub>1</sub>), 126.8 (CH, d<sub>2</sub>), 127.4 (CH, d<sub>1</sub>), 127.9 (CH, d<sub>1</sub>), 128.1 (CH, d<sub>2</sub>), 128.2 (CH, d<sub>2</sub>), 128.4 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 128.5 (CH, d<sub>1</sub>), 128.8 (CH, d<sub>1</sub>), 128.9 (CH, d<sub>1</sub>), 131.5 (CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 132.4 (CH, d<sub>2</sub>), 133.6 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 136.7 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 142.1 (Cq, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 167.0 (CO, d<sub>1</sub>), 176.9 (CO, d<sub>2</sub>), 207.4 (CO, d<sub>1</sub>), 209.8 (CO, d<sub>2</sub>);

HRMS (ESI) calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 316.1259; found: 316.1339.

**2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)isoindolin-1-one (79)**



The typical procedure was applied on 3-hydroxy-2-(3-methylbut-2-en-1-yl) isoindolin-1-one (50mg, 0.230 mmoles, 1 equiv.), 2-tetralone (93 µl, 0.690 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>DMSO (3 mg, 0.002 mmoles, 1mol %), in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 345.45g /mol.

Brown viscous oil (78mg, 98%, mixture of two diastereoisomers, rd. 64:36), **R<sub>f</sub>** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc): (60:40).

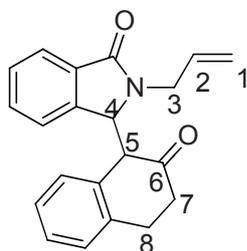
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 1770; 1707;1666;.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.75-1.82 (m, 12H, H<sub>1</sub> H<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 1.87-2.06 (m, 1H, H<sub>11</sub> d<sub>2</sub>), 2.25-2.47 (m, 1H, H<sub>11</sub> d<sub>1</sub>), 2.67-3.16 (m, 6H, H<sub>10</sub>+H<sub>11</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.81-4.00 (m, 2H, H<sub>5</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.08-4.17 (m, 2H, H<sub>8</sub>d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.63-4.91(m, 2H, H<sub>5</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.17 (d, 1H, *J* = 4.3Hz, H<sub>7</sub> d<sub>1</sub>, 36%), 5.25-5.33 (m, 2H, H<sub>4</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.63 (d, 1H, *J* = 2.8Hz, H<sub>7</sub> d<sub>2</sub>, 64%), 6.55 (d, 1H, *J* = 7.5Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 6.81-6.86 (m, 1H, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 6.94-6.97 (m, 1H, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.00-7.06 (m, 2H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub> +d<sub>2</sub>), 7.16 (d, 1H, *J* = 7.2Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.21-7.44 (m, 8H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub> +d<sub>2</sub>), 7.60 (d, 1H, *J* = 7.2Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.81 (d, 1H, *J* = 7.4Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>);

<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 20.0 (4CH<sub>3</sub>), 28.0, (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH), 60.7 (CH), 62.1 (CH), 113.7 (CH), 122.2 (CH), 122.7 (CH), 123.3 (CH), 123.6 (CH), 123.6 (CH), 124.1 (CH), 126.7 (2CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.8(CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 127.7(CH), 131.1 (Cq), 131.3 (CH), 132.2 (CH), 136.1 (CH), 140.3 (CH), 140.7 (Cq), 141.2 (Cq), 143.0(Cq), 164.7 (2Cq), 166.9 (Cq), 169.3 (Cq), 170.7(Cq), 184.4(Cq), 198.2(CO), 204.8(CO), 210.0(CO), 215.1 (CO);

HRMS (ESI) calculated for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 346.1729; found: 346.1818.

**2-allyl-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)isoindolin-1-one (77)**



The typical procedure was applied on acetoxy lactam (50mg, 0.216 mmoles, 1 equiv.), and 2-tetralone (87 μl, 0.640 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.3DMSO (3 mg, 0.002 mmoles, 1mol %), in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 317.39g/mol.

Orange viscous oil (59mg, 86%, mixture of two diastereoisomers, rd. 56:44), **R<sub>f</sub>** = 0.34 (cyclohexane/EtOAc): (60:40).

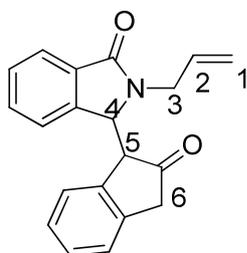
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 1617; 1679.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.93-2.08 (m, 1H, d<sub>1</sub>), 2.32-2.48 (m, 1H, d<sub>1</sub>), 2.65-3.03 (m, 6H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.70-3.90 (m, 2H, d<sub>1</sub>), 4.13 (d, 1H, *J* = 3.3Hz, d<sub>1</sub>, 58%), 4.2 (d, 1H, *J* = 4.3Hz, d<sub>2</sub>, 42%), 3.73-3.88 (m, 2H, d<sub>2</sub>), 5.22-5.40 (m, 5H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.66 (d, 1H, *J* = 3.2Hz, d<sub>1</sub>), 5.80-5.99 (m, 2H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 6.59 (d, 1H, *J* = 7.5Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 6.79-6.85 (m, 1H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 6.95-7.00 (m, 1H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.01-7.10 (m, 3H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.18 (d, 2H, *J* = 7.3Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.30-7.49 (m, 6H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.64 (d, 1H, *J* = 7.1Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.4Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 51.1( $\text{CH}$ ), 51.2 ( $\text{CH}$ ), 60.9 ( $\text{CH}$ ), 61.9 ( $\text{CH}$ ), 118.4 ( $\text{CH}_2$ ), 118.6 ( $\text{CH}_2$ ), 122.2 ( $\text{CH}$ ), 122.7 ( $\text{CH}$ ), 123.5 ( $\text{CH}$ ), 124.0 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ), 127.2 ( $\text{CH}$ ), 127.3 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.1 ( $2\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ), 128.7 ( $\text{CH}$ ), 128.8 ( $\text{CH}$ ), 131.1 ( $\text{CH}$ ), 131.2 ( $\text{CH}$ ), 131.8 (Cq), 132.5 ( $\text{CH}$ ), 132.9 (Cq), 133.3 ( $\text{CH}$ ), 133.4 (Cq), 135.3 (Cq), 136.1 (Cq), 136.6 (Cq), 142.7 (Cq), 143.0(Cq), 167.6 (CO), 168.6 (CO), 207.3 (CO), 209.9 (CO);

HRMS (ESI) calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 318.1416, found: 318.1491;

**2-allyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)isoindolin-1-one (81)**



The typical procedure was applied on acetoxy lactam (50mg, 0.216 mmoles, 1 equiv.) and 86 mg of 2-indanone (86mg, 0.640mmoles, 3 equiv.) and 3.2 mg of  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4 \cdot 3\text{DMSO}$  (3 mg, 0.003 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ .

**Molecular Weight:** 303.36 g/mol.

Yellow viscous oil (65mg, 99%, mixture of two diastereoisomers, rd. 53:47),  $R_f = 0.30$  (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

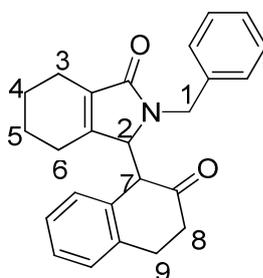
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 1616; 1681; 1746.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  3.24 (d, 1H,  $J = 23.0\text{Hz}$ ,  $\text{H}_6$  d<sub>2</sub>, 47%), 3.44-3.62 (m, 3H, ( $\text{H}_3 + \text{H}_6$ ) d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.70 (d, 1H,  $J = 23.0\text{Hz}$ ,  $\text{H}_6$  d<sub>1</sub>, 53%), 3.86 (dd, 1H,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 15.5Hz,  $\text{H}_3$  d<sub>1</sub>), 4.15 (s, 1H,  $\text{H}_5$  d<sub>2</sub>), 4.25 (d, 1H,  $J = 3.4\text{Hz}$ ,  $\text{H}_5$ d<sub>1</sub>), 4.57 (dd, 1H,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 16.0Hz,  $\text{H}_3$  d<sub>2</sub>), 4.95 (dd, 1H,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 15.5Hz,  $\text{H}_3$  d<sub>1</sub>), 5.11-5.21 (m, 2H,  $\text{H}_1$  d<sub>2</sub>), 5.24 (d, 1H,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{H}_4$ d<sub>2</sub>), 5.26-5.39 (m, 3H, ( $\text{H}_1 + \text{H}_4$ ) d<sub>1</sub>), 5.64-5.81 (m, 1H,  $\text{H}_2$  d<sub>2</sub>), 5.85-6.04 (m, 1H,  $\text{H}_2$  d<sub>1</sub>), 6.59 (d, 1H,  $J = 7.47\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>2</sub>), 6.85-6.97 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.00-7.10 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.11-7.23 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.29-7.38 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.42-7.52 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>1</sub>), 7.70-7.74 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>1</sub>), 7.90 (d, 1H,  $J = 6.9\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  26.9 (Cq), 43.21 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ), 52.7(CH), 53.7 (CH), 60.0 ( $\text{CH}_2$ ), 60.2 (CH), 118.0 (CH), 118.9 (Cq), 121.5 ( $\text{CH}_2$ ), 121.9 ( $\text{CH}_2$ ), 123.7 (CH), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 124.7 (CH), 125.1 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 131.6 (CH), 131.7 (CH), 132.4 (CH), 132.6 (2CH), 134.1 (Cq), 136.1 (CH), 136.4 (CH), 136.8 (Cq), 137.3 (Cq), 142.1 (Cq), 143.0 (Cq), 168.2(CO), 168.5 (CO), 213.0 (CO), 215.2 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 304.1259, found: 304.1342;

**2-benzyl-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-isoindol-1-one (107)**



The typical procedure was applied on acetoxy lactam (50mg, 0.216 mmoles, 1 equiv.), 87  $\mu\text{l}$  of 2-tetralone (77  $\mu\text{l}$ , 0.640mmoles, 3 equiv.) and 3.2 mg of  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  3DMSO (3 mg, 0.003 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ .

**Molecular Weight:** 371.48 g/mol.

Yellow viscous oil (69mg, 86%, mixture of two diastereoisomers, rd. 75:25),  $R_f = 0.25$  (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

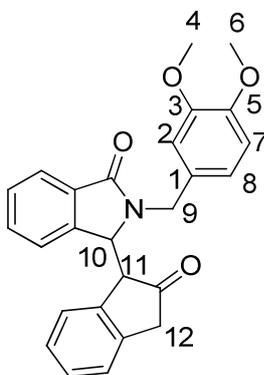
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 1707; 1655; 1602.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  1.56-1.73 (m, 8H,  $\text{H}_4+\text{H}_5$   $d_1+d_2$ ), 1.86-2.29 (m, 8H,  $\text{H}_3+\text{H}_6$   $d_1+d_2$ ), 2.66 (t, 3H,  $\text{H}_9$   $d_1+d_2$ ), 2.95-3.26 (m, 5H,  $\text{H}_8+\text{H}_9$   $d_1+d_2$ ), 3.80 (d, 1H,  $J = 15.1\text{Hz}$ ,  $\text{H}_1$   $d_2$ ), 3.87-3.92 (m, 2H,  $\text{H}_7$   $d_1+d_2$ ), 4.00 (d, 1H,  $J = 15.5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_1$   $d_1$ ), 4.56-4.77 (m, 2H,  $\text{H}_2$   $d_1+d_2$ ), 5.03 (d, 1H,  $J = 15.5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_7$   $d_1$ , 25%), 5.20 (d, 1H,  $J = 15.1\text{Hz}$ ,  $\text{H}_7$   $d_2$ , 75%), 6.79 (d, 1H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$   $d_1$ ), 6.84-7.06 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$   $d_2$ ), 7.07-7.20 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$   $d_1+d_2$ ), 7.21-7.24 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{arom}}$   $d_1+d_2$ ), 7.25-7.43 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$   $d_1+d_2$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $2\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $2\text{CH}_2$ ), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.7 ( $\text{CH}_2$ ), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 50.0 ( $2\text{CH}_2$ ), 63.5 ( $\text{CH}_2$ ), 127.2 ( $2\text{CH}$ ), 127.4 ( $\text{CH}$ ), 127.5 ( $2\text{CH}$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ), 128.1 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $2\text{CH}$ ), 128.4 ( $2\text{CH}$ ), 128.5 ( $2\text{CH}$ ), 128.5 ( $2\text{CH}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}$ ), 128.7 ( $\text{CH}$ ), 130.2 ( $\text{Cq}$ ), 130.4 ( $\text{Cq}$ ), 130.5 ( $\text{Cq}$ ), 132.5 ( $\text{Cq}$ ), 133.6 ( $\text{Cq}$ ), 133.7 ( $\text{Cq}$ ), 133.9 ( $2\text{Cq}$ ), 153.6 ( $\text{CH}$ ), 153.7 ( $\text{Cq}$ ), 165.0 ( $\text{CH}$ ), 165.7 ( $\text{CH}$ ), 173.1 ( $\text{CO}$ ), 177.6 ( $\text{CO}$ ), 208.1 ( $\text{CO}$ ), 213.1 ( $\text{CO}$ );

**HRMS (ESI)** calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 372.1885, found: 372.1969.

**2-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)isoindolin-1-one (82)**



The typical procedure was applied on 2-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-oxoisindolin-1-yl acetate (30 mg, 0.087 mmol, 1 equiv.), 35 mg of 2-indanone (35 mg, 0.350 mmol, 3 equiv.) and 1.6 mg of  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4 \cdot 3\text{DMSO}$  (1.6 mg, 0.001 mmol, 1 mol %) in anhydrous acetonitrile (0.4 ml).

**Chemical formula:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ .

**Molecular Weight:** 413.48 g/mol

Brown viscous oil (35 mg, 90%, mixture of two diastereoisomers, rd. 54:46),  $R_f = 0.20$  (cyclohexane/EtOAc): (50:50).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 1774; 1682.

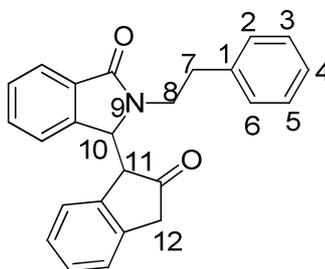
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  2.81 (d, 1H,  $J = 22.9$  Hz,  $\text{H}_{12}$  d<sub>1</sub>, 46%), 3.31 (d, 1H,  $J = 22.9$  Hz,  $\text{H}_{12}$  d<sub>2</sub>), 3.42 (d, 1H,  $J = 23.0$  Hz,  $\text{H}_{12}$  d<sub>2</sub>, 54%), 3.57 (d, 1H,  $J = 23.0$  Hz,  $\text{H}_{12}$  d<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3H,  $\text{H}_4$  d<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H,  $\text{H}_6$  d<sub>1</sub>), 3.78 (s, 3H,  $\text{H}_4$  d<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H,  $\text{H}_6$  d<sub>2</sub>), 4.15 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$  d<sub>2</sub>), 4.23-4.32 (m, 3H,  $\text{H}_{11}+\text{H}_9$  d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.72 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz,  $\text{H}_9$  d<sub>1</sub>), 5.02-5.09 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$  d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.41 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz,  $\text{H}_9$  d<sub>1</sub>), 6.19 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>1</sub>), 6.49 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$  d<sub>2</sub>), 6.58-6.67 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$

$d_1+d_2$ ), 6.71-6.80 (m, 3H,  $H_{\text{arom}} d_1+d_2$ ), 6.85 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $H_{\text{arom}} d_2$ ), 6.91-7.10 (m, 6H,  $H_{\text{arom}} d_1+d_2$ ), 7.14 (d, 1H,  $J = 7.4$ Hz,  $H_{\text{arom}} d_1$ ), 7.12-7.16 (m, 3H,  $H_{\text{arom}} d_1+d_2$ ), 7.38-7.50 (m, 2H,  $H_{\text{arom}} d_1+d_2$ ), 7.70-7.83 (m, 1H,  $H_{\text{arom}} d_1$ ), 7.95 (d, 1H,  $J = 7.4$ Hz,  $H_{\text{arom}} d_1$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C)  $\delta$  43.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 45.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 (CH), 54.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 (2 $\text{CH}_3$ ), 60.0 (CH), 60.3 (CH), 110.7 (CH), 111.0 (CH), 111.1 (CH), 111.2 (CH), 120.3 (CH), 120.5 (CH), 121.6 (CH), 121.9 (CH), 123.8 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 124.7 (CH), 125.0 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (2CH), 128.8 (Cq), 128.9 (2CH), 129.0 (Cq), 131.6 (CH), 132.0 (CH), 132.4 (Cq), 132.6 (Cq), 136.2 (Cq), 136.5 (Cq), 137.4 (Cq), 142.3 (Cq), 143.5 (Cq), 143.6 (Cq), 148.4 (Cq), 148.8 (Cq), 149.0 (Cq), 149.4 (Cq), 168.7 (CO), 169.0 (CO), 213.4 (CO), 215.0 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 414.1627, found: 414.1693

**3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-phenethylisoindolin-1-one (83)**



The typical procedure was applied on 3-hydroxy-2-phenethylisoindolin-1-one (50 mg, 0.197 mmol, 1 equiv.), 78 mg of 2-indanone (78 mg, 0.600 mmol, 3 equiv.) and 3 mg of  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4 \cdot 8\text{DMSO}$  (3 mg, 0.003 mmol, 1 mol %) in anhydrous acetonitrile (0.4 ml).

**Chemical formula:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ .

**Molecular Weight:** 367.45 g/mol

Colorless viscous oil (66 mg, 92%, mixture of two diastereoisomers, rd. 62:38),  $R_f = 0.32$  (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

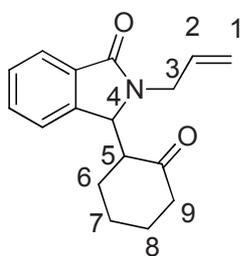
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ): 1707; 1652.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 2.66-2.86 (m, 2H, H<sub>7</sub> d<sub>1</sub>, 62%), 2.88-3.17 (m, 3H, H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.30-3.47 (m, 2H, H<sub>8</sub>+H<sub>12</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.50-3.74 (m, 3H, H<sub>12</sub>+H<sub>11</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.09-4.26 (m, 3H, H<sub>12</sub>+H<sub>8</sub>+H<sub>11</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.46-4.62 (m, 1H, H<sub>8</sub> d<sub>2</sub>, 38%), 5.14-5.23 (m, 2H, H<sub>10</sub>d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 6.24 (d, 1H, *J* = 7.6Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 6.88 (d, 1H, *J* = 7.6Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 6.98-7.19 (m, 6H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.21-7.37 (m, 13H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.47-7.56 (m, 3H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.69-7.74 (m, 1H, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.87-7.95 (m, 1H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 34.1 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (CH), 54.2 (CH), 59.7 (CH), 60.5 (CH), 121.5 (CH), 121.8 (CH), 123.6 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (CH), 124.4 (CH), 124.7 (CH), 125.1 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (2CH), 128.7 (4CH), 128.8 (2CH), 128.9 (CH), 131.5 (CH), 131.8 (CH), 132.6 (Cq), 132.7 (Cq), 136.0 (Cq), 136.3 (Cq), 136.4 (Cq), 137.0 (Cq), 138.2 (Cq), 138.7 (Cq), 142.0 (Cq), 143.1 (Cq), 168.2 (CO), 168.7 (CO), 213.7 (CO), 215.1 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 368.1572, found: 368.1613.

**2-Allyl-3-(2-oxocyclohexyl) isoindolin-1-one (10)**



The typical procedure was applied on 2-allyl-3-oxoisoindolin-1-yl acetate (50 mg, 0.216 mmoles, 1 equiv.), 67μl of cyclohexanone (67μl, 0.648 mmoles, 3 equiv.) and 4 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (4 mg, 0.002 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 269.34 g/mol.

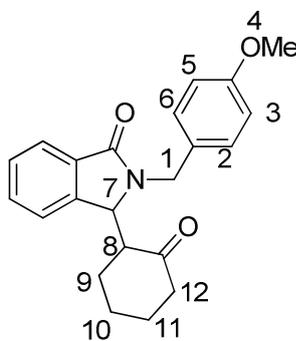
White solid (73% conversion of product (NMR crude), mixture of two diastereoisomers, rd. 56:44),

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (cyclohexane/EtOAc): (54:46).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 0.86-0.66 (m, 1H, H<sub>6</sub>, d<sub>2</sub>), 1.20–1.89 (m, 9H, H<sub>6</sub>+H<sub>7</sub> +H<sub>8</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 1.98–2.16 (m, 2H, H<sub>8</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.24–2.46 (m, 2H, H<sub>9</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.50-2.66 ( m, 2H, H<sub>9</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.83 (dd, 1H, *J* = 7.0Hz, 11.7 Hz, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>, 46%), 2.97-3.05 ( m, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>2</sub>, 54%), 3.72 (dd, 1H, *J*= 5.5Hz, 15.3 Hz, H<sub>3</sub> d<sub>1</sub>), 3.81 (dd, 1H, *J*= 7.0Hz, 15.8Hz, H<sub>3</sub> d<sub>2</sub>), 4.46 (dd, 1H, *J*= 6.3Hz, 15.3 Hz, H<sub>3</sub> d<sub>1</sub>), 4.58 (dd, 1H, *J* = 5.3Hz, 15.8 Hz, H<sub>3</sub> d<sub>2</sub>), 5.08–5.34 (m, 5H, H<sub>1</sub>+H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.47 (s, 1H, H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>), 5.77–6.03 (m, 2H, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.3Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.38–7.61 (m, 4H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.78-7.91 (m, 2H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 24.2 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH), 53.8 (CH), 57.1 (CH), 58.6 (CH), 117.7 (CH<sub>2</sub>), 118.0 (CH<sub>2</sub>), 121.2 (CH), 123.5 (CH), 123.7 (CH), 124.5 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 131.5 (CH), 131.6 (CH), 132.7 (2Cq), 133.0 (CH), 133.1 (CH), 143.6 (Cq), 145.1 (Cq), 169.2 (CO), 169.3 (CO), 209.5 (CO), 210.7 (CO);

**2-(4-methoxybenzyl)-3-(2-oxocyclohexyl)isoindolin-1-one (44)**



The typical procedure was applied on 2-(4-methoxybenzyl)-3-oxoisoindolin-1-yl acetate (50 mg, 0.160 mmoles, 1 equiv.), 49μl of cyclohexanone (49μl, 0.480 mmoles, 3 equiv.) and 2 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.4DMSO (2 mg, 0.001 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:** C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>.

**Molecular Weight:** 349.42 g/mol

Colorless viscous oil (30mg, 54% mixture of two diastereoisomers, rd. 62:38), **R<sub>f</sub>** = 0.36 (cyclohexane/EtOAc): (62:38).

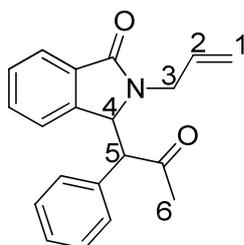
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 1680; 1611; 1585.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.03-1.52 (m, 4H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 1.58–2.02 (m, 8H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.22-2.36 (m, 2H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.49 (d, 2H, *J* = 15.4Hz, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.75 (dd, 1H, *J* = 6.3Hz, 12.4Hz, d<sub>1</sub>, 62%), 2.85-2.98 (m, 1H, d<sub>2</sub>, 38%), 3.75 (s, 3H, d<sub>1</sub>), 3.76 (s, 3H, d<sub>2</sub>), 4.20-4.42 (m, 2H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.79 (d, 1H, *J* = 14.6Hz, d<sub>1</sub>), 4.92 (d, 1H, *J* = 14.6Hz, d<sub>2</sub>), 5.16 (d, 1H, *J* = 2.0Hz, d<sub>2</sub>), 5.41 (s, 1H, d<sub>1</sub>), 6.78-6.86 (m, 5H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.5Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.30–7.60 (m, 7H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.70 (d, 1H, *J* = 7.4Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.82 (d, 2H, *J* = 7.6Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>),

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 24.2 (2CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (2CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 50.3 (CH), 53.9 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 57.7 (CH), 58.7 (CH), 113.6 (2CH), 114.2 (2CH), 121.2 (CH), 123.6 (CH), 123.7 (CH), 124.5 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 129.9 (2CH), 130.3 (2CH), 131.5 (Cq), 131.7 (CH), 132.7 (Cq), 143.6 (2Cq), 145.2 (2Cq), 158.9 (Cq), 159.1 (Cq), 169.8 (CO), 171.1(CO), 209.5 (CO), 209.8 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 372.1570, found 372.1577; [M+H<sup>+</sup>]: 350.1678, found: 368.1758.

**2-allyl-3-(2-oxo-1-phenylpropyl)isoindolin-1-one (74)**



**(major diastereoisomer)**

The typical procedure was applied on 2-allyl-3-oxoisoindolin-1-yl acetate (50 mg, 0.216mmoles, 1 equiv.), 86  $\mu$ l of 1-phenylpropan-2-one (86  $\mu$ l, 0.648 mmoles, 3 equiv.) and 4 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (4 mg, 0.002 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.4ml).

**Chemical formula:** C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 305.37 g/mol

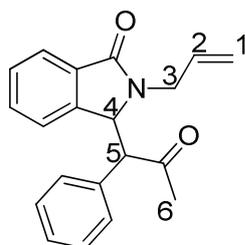
Colorless viscous oil (23mg, 35% , mixture of two separable diastereoisomers, rd.74:26), **R<sub>f</sub>** = 0.24 (cyclohexane/EtOAc): (70:30).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  2.02 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 2.58 (dd, 1H, *J* = 7.3Hz, 15.7Hz, H<sub>3</sub>), 3.78 (d, 1H, *J* = 7.9Hz, H<sub>5</sub>), 4.30-4.48 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.78 (d, 1H, *J* = 17.2Hz, H<sub>1</sub>), 4.97 (d, 1H, *J* = 10.1Hz, H<sub>1</sub>), 5.25 (d, 1H, *J* = 7.9Hz, H<sub>4</sub>), 5.38-5.59 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7.06-7.15 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.21-7.32 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.33-7.51 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.73 (d, 1H, *J* = 6.2Hz, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  30.3 (CH<sub>3</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 59.9 (CH), 64.7 (CH), 117.5 (CH<sub>2</sub>), 122.9 (CH), 124.0 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (2CH) 129.3 (2CH), 131.7 (CH), 132.0 (Cq), 132.8 (CH), 134.0 (Cq), 145.3 (Cq), 169.3 (CO), 206.8 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 306.1416, found: 306.1473.

2-allyl-3-(2-oxo-1-phenylpropyl)isoindolin-1-one

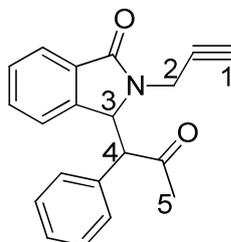


(minor diastereoisomer)

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  2.07 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ), 3.82 (dd, 1H,  $J = 6.3\text{Hz}$ ,  $16.0\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3$ ), 3.95 (d, 1H,  $J = 6.0\text{Hz}$ ,  $\text{H}_5$ ), 4.57 (dd, 1H,  $J = 4.9\text{Hz}$ ,  $16.0\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3$ ), 5.13-5.23 (m, 2H,  $\text{H}_1+\text{H}_4$ ), 5.40 (d, 1H,  $J = 6.0\text{Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ), 5.69-5.87 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 6.73-6.82 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.05-7.18 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.20-7.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.59 (d, 1H,  $J = 6.7\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  29.7 ( $\text{CH}_3$ ), 43.7 ( $\text{CH}_2$ ), 59.9 (CH), 61.8 (CH), 117.7 ( $\text{CH}_2$ ), 123.3 (CH), 124.7 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (2CH), 129.6 (2CH), 130.8 (CH), 132.5 (Cq), 133.3 (CH), 143.2 (2Cq), 168.5 (CO), 206.8 (CO);

3-(2-oxo-1-phenylpropyl)-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-one (76)



The typical procedure was applied on 3-oxo-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-yl acetate (100 mg, 0.434mmoles, 1 equiv.) , 172  $\mu$ l of 1-phenylpropan-2-one (172  $\mu$ l, 1.302 mmoles, 3 equiv.) and 8 mg of Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (8 mg, 0.004 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.8ml).

**Chemical formula:** C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>.

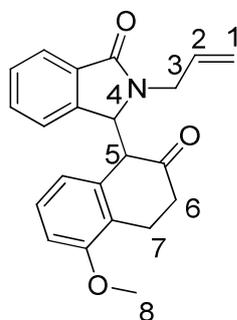
**Molecular Wight:** 303.35 g/mol

Colorless viscous oil (88 mg, 67% , mixture of two inseparable diastereoisomers, rd. 54:46), **R<sub>f</sub>** = 0.42 (cyclohexane/EtOAc): (54:46).

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 1774; 1686; 1615

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  2.12 (s, 3H, H<sub>5</sub> d<sub>2</sub>, 46%), 2.19 (s, 1H, H<sub>1</sub> d<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H, H<sub>5</sub> d<sub>1</sub>, 54%), 2.31 (s, 1H, H<sub>1</sub> d<sub>1</sub>), 2.69 (dd, 1H, *J* = 2.1Hz, 15.6Hz, H<sub>2</sub> d<sub>2</sub>), 3.89 (d, 1H, *J* = 8.7Hz, H<sub>2</sub> d<sub>2</sub>), 4.19 ( d, 1H, *J* = 6.6Hz, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>), 4.30 (dd, 1H, *J* = 2.1Hz, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>), 4.57 (dd, 2H, *J* = 2.4Hz, H<sub>4</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.50 ( d, 1H, *J* = 6.6Hz H<sub>3</sub> d<sub>1</sub>), 5.59 (d, 1H, *J*= 8.4Hz, H<sub>3</sub> d<sub>2</sub>), 6.72 (d, 1H, *J* = 7.2Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 6.95 (d, 2H, *J* = 6.9Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.17-7.40 (m, 11H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.42–7.60 (m, 2H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.70 (d, 1H, *J* = 6.9Hz H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.82 (d, 1H, *J* = 6.8Hz H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>);

**2-Allyl-3-(5-methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one**  
**(64')**



The typical procedure was applied on 2-allyl-3-oxoisoindolin-1-yl acetate (30 mg, 0.130 mmoles, 1 equiv.), 74 mg of 5-methoxy-3, 4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (74 mg, 0.690 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (2.4 mg, 0.002 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.3ml).

**Chemical formula:** C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>.

**Molecular Wight:** 347.42 g/mol

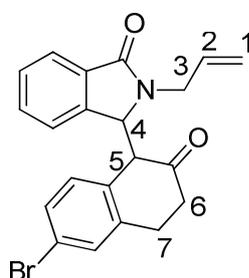
Brown viscous oil (40mg, 89%, mixture of two diastereoisomers, rd.71:29), **R<sub>f</sub>** = 0.32 (cyclohexane/EtOAc): (58:42).

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 1711; 1681; 1616.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.64-1.96 (m, 3H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.24-2.41 (m, 1H, d<sub>1</sub>), 2.63 (d, 2H, *J* = 12.0 Hz, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.74-3.28 (m, 3H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.30-3.70 (m, 1H, d<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, d<sub>2</sub>), 3.73-3.76 (m, 2H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, d<sub>1</sub>), 4.10-4.22 (m, 2H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.83-5.03 (m, 2H, d<sub>2</sub>), 5.13-5.40 (m, 3H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.65 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, d<sub>2</sub>, 42%), 5.78-5.95 (m, 2H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 6.46 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 6.58-6.68 (m, 2H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 6.85 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>, 58%), 6.98-7.08 (m, 1H, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.13-7.23 (m, 2H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.31-7.50 (m, 5H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.64 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.83 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 20.9 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 50.9 (CH), 51.0 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 61.0 (CH), 61.8 (CH), 108.8 (CH), 108.9 (CH), 118.5 (CH<sub>2</sub>), 118.6 (CH<sub>2</sub>), 120.0 (CH), 120.1 (CH), 122.2 (CH), 122.8 (CH), 123.3 (CH), 123.4 (CH), 124.0 (CH), 125.5 (2Cq), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 131.2 (CH), 131.3 (CH), 132.5 (CH), 132.8 (2Cq), 133.3 (CH), 134.0 (CH), 134.9 (2Cq), 142.7 (Cq), 143.0 (Cq), 156.1 (Cq), 156.9 (Cq), 169.4 (CO), 169.8 (CO), 207.7 (CO), 210.3 (CO);

**2-allyl-3-(6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)isoindolin-1-one (56')**



The typical procedure was applied on 2-allyl-3-oxoisoindolin-1-yl acetate (23 mg, 0.100 mmoles, 1 equiv.), 67 mg of 6-bromo-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (67 mg, 0.300 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>·8DMSO (1.8 mg, 0.001 mmoles, 1 mol %) in anhydrous acetonitrile (0.2ml).

**Chemical formula:** C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 396.27 g/mol

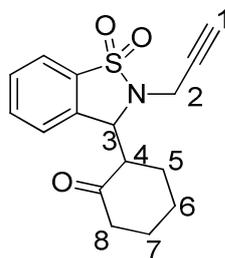
Brown viscous oil (39mg, 94%, mixture of two diastereoisomers, rd.50:50), **R<sub>f</sub>** = 0.35 (cyclohexane/EtOAc): (60:40).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 1768; 1709; 1669; 1589.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.95-2.12 (m, 1H, d<sub>1</sub>), 2.24-2.48 (m, 2H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.60-3.01 (m, 6H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.67-3.89 (m, 2H, H<sub>3</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.10 (dd, 1H, *J* = 3.5Hz, 17.5Hz, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.82-5.03 (m, 2H, d<sub>2</sub>, 50%), 5.13-5.39 (m, 3H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.65 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz, d<sub>1</sub>, 50%), 5.77-5.99 (m, 2H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 6.62-6.75 (m, 2H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 6.85 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.10-7.20 (m, 3H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.30-7.50 (m, 5H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.66 (d, 2H, *J* = 7.3Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.3Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>) ;

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 42.4(CH<sub>2</sub>), 43.6 (2CH<sub>2</sub>), 44.5 (2CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH), 58.9 (CH), 60.7 (CH), 61.2 (CH), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 82.4 (CH), 85.6 (CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 118.2 (CH<sub>2</sub>), 123.2 (CH), 123.7 (2CH), 127.5 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (2CH), 128.7 (CH), 128.8 (Cq), 129.6 (CH), 130.4 (CH), 131.3 (CH), 131.4 (CH), 132.9 (CH), 133.5 (CH), 133.7 (Cq), 133.8 (2Cq), 133.9 (Cq), 134.2 (Cq), 135.8 (Cq), 136.1 (Cq), 140.0 (Cq), 141.2 (Cq), 168.6 (2CO), 197.9 (CO), 198.1 (CO);

**2-(1,1-dioxido-2-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydrobenzo[β]isothiazol-3-yl)cyclohexanone (129)**



The typical procedure was applied on 2 1,1-dioxido-2-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydrobenzo[β]isothiazol-3-yl acetate (50 mg, 0.178 mmoles, 1 equiv.), 55 μl of cyclohexanone (55 μl, 0.534 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (3.3 mg, 0.002 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.2ml).

**Chemical formula:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S.

**Molecular Weight:** 303,37g/mol

White solid (33mg, 61%, mixture of two diastereoisomers, rd.60:40), **mp**:156°C, **R<sub>f</sub>** = 0.34 (cyclohexane/EtOAc): (60:40).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 1696.

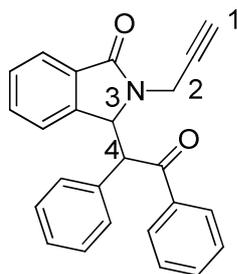
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 0.89-1.16 (m, 1H, H<sub>5</sub> d<sub>1</sub>), 1.50-1.95 (m, 8H, H<sub>5</sub>+H<sub>6</sub>+H<sub>7</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.02-2.66 (m, 9H, H<sub>1</sub>+H<sub>4</sub>+H<sub>6</sub>+H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.73-2.93 (m, 1H, H<sub>8</sub> d<sub>2</sub>, 40%), 3.01-3.16 (m, 1H, H<sub>8</sub>

d<sub>1</sub>, 60%), 4.18 (s, 2H, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>), 4.27 (s, 2H, H<sub>2</sub> d<sub>2</sub>), 5.44 (d, 1H, *J* = 1.5Hz, H<sub>3</sub> d<sub>1</sub>), 5.47 (d, 1H, *J* = 1.5Hz, H<sub>3</sub> d<sub>2</sub>), 7.44 (d, 1H, *J* = 7.7Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.46 (d, 1H, *J* = 7.5Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.50-7.70 (m, 4H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.78 (d, 2H, *J* = 7.1Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 24.6 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH), 56.4 (CH), 60.0 (CH), 60.4 (CH), 73.0 (CH), 73.8 (CH), 77.1 (Cq), 78.2 (Cq), 121.3 (CH), 121.4 (CH), 123.8 (CH), 126.2 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 132.8 (CH), 133.3 (CH), 135.4 (Cq), 135.5 (Cq), 136.1 (Cq), 138.0 (Cq), 210.3 (CO), 221.2 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H<sup>+</sup>]: 304.0929, found: 304.1023.

**3-(2-oxo-1,2-diphenylethyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)isoindolin-1-one (75)**



The typical procedure was applied on 3-oxo-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-yl acetate (100 mg, 0.434 mmoles, 1 equiv.), 255mg of 1,2-diphenylethanone (255mg, 1.302 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (9 mg, 0.008 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.8ml).

**Chemical formula:** C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molecular Weight:** 365,42g/mol

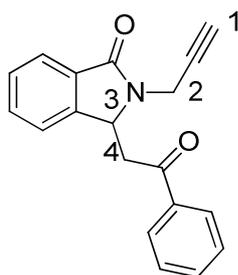
Pink solid (150mg, 94%, mixture of two diastereoisomers, rd.50:50), **mp:** 135°C, **R<sub>f</sub>** = 0.43 (cyclohexane/EtOAc): (60:40).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 1711; 1694;1681;1669; 1652.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 2.07 (d, 1H, *J* = 2.1Hz, H<sub>1</sub> d<sub>1</sub>, 50%), 2.30 (d, 1H, *J* = 2.4Hz, H<sub>1</sub> d<sub>2</sub>, 50%), 2.65 (dd, 1H, *J* = 2.1Hz, 17.8Hz, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>), 4.32 (dd, 1H, *J* = 2.1Hz, 17.8Hz, H<sub>2</sub> d<sub>2</sub>), 4.65-4.76 (m, 2H, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.78 (d, 1H, *J* = 8.7Hz, H<sub>4</sub> d<sub>2</sub>), 4.98 (d, 1H, *J* = 6.6Hz, H<sub>4</sub> d<sub>1</sub>), 5.68 (d, 1H, *J* = 6.6Hz, H<sub>4</sub> d<sub>1</sub>), 5.80 (d, 1H, *J* = 8.7Hz, H<sub>4</sub> d<sub>2</sub>), 6.63 (d, 1H, *J* = 7.5Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.01-7.15 (m, 2H,

H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.16-7.24 (m, 3H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.25-7.54 (m, 13H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.57-7.67 (m, 1H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>), 7.75 (d, 1H, *J* = 7.4Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>2</sub>), 7.87-7.96 (m, 3H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 8.01 (d, 2H, *J* = 7.5Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 8.15 (d, 2H, *J* = 7.5Hz, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

**3-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-one (159)**



The typical procedure was applied on 3-hydroxy-2-(prop-2-yn-1-yl) isoindolin-1-one (200 mg, 1.068 mmoles, 1 equiv.) , 0.378 ml of acetophenone (0.378 ml, 3.204 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (20 mg, 0.010 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (1.6ml) at 90°C.

**Chemical Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 289.32 g/mol.

Yellow viscous oil (185mg, 61%), **R<sub>f</sub>** = 0.43 (cyclohexane/EtOAc): (60:40).

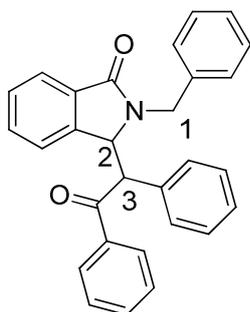
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>): 1681;1616; 1596.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 2.16 (t, 1H, *J* = 2.5Hz, H<sub>1</sub>), 3.34 (dd, 1H, *J* = 7.2Hz, 17.8Hz, H<sub>4</sub>), 3.78 (dd, 1H, *J* = 5.3Hz, 17.8Hz, H<sub>4</sub>), 4.28 (dd, 1H, *J* = 2.5Hz, 17.8Hz, H<sub>2</sub>), 4.65 (dd, 1H, *J* = 2.5Hz, 17.8Hz, H<sub>2</sub> d<sub>2</sub>), 5.50 (dd, 1H, *J* = 5.3Hz, 7.8Hz, H<sub>3</sub>), 7.45-7.55 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.56-7.66 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.85-7.92 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.96-8.04 (m, 2H, H<sub>arom</sub>);

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 23.2 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH), 71.3 (CH), 78.57 (Cq), 123.1 (2CH), 123.8 (2CH), 129.8 (2CH), 132.6 (2CH), 142.4 (CH), 142.5 (Cq), 146.9 (Cq), 167.01(CO), 200.9 (CO);

**HRMS (ESI)** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 290.1103, found: 290.1123.

**2-benzyl-3-(2-oxo-1,2-diphenylethyl)isoindolin-1-one (73)**



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 417,4984

The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-oxoisoindolin-1-yl acetate (70 mg, 0.250 mmoles, 1 equiv.), 147mg of 1,2-diphenylethanone (147mg, 0.750 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (5 mg, 0.004 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.5ml).

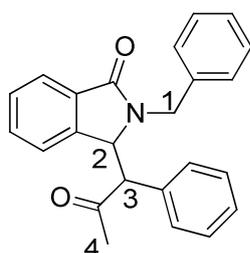
White solid (95mg, 91%, mixture of two diastereoisomers, rd.60:40);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 3.10 (d, 1H, *J* = 18Hz, H<sub>1</sub> d<sub>2</sub>, 40%), 4.51 (d, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>1</sub> d<sub>1</sub>, 60%), 4.77 (t, 2H, *J* = 6Hz, H<sub>1</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.18 (dd, 2H, *J* = 6Hz, H<sub>3</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.20 (d, 1H, *J* = 9Hz, H<sub>2</sub> d<sub>2</sub>), 5.47 (d, 1H, *J* = 6Hz, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>), 3.60 (d, 1H, *J* = 6.9Hz, Harom d<sub>1</sub>), 6.82 (t, 2H, *J* = 2.1Hz, Harom d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.01-7.19 (m, 3H, Harom d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.21-7.37 (m, 23H, Harom d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.40-7.53 (m, 3H, Harom d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.75-7.82 (m, 5H, Harom d<sub>1</sub>), 7.86 (d, 1H, *J* = 9Hz, Harom d<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 44.2 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH), 58.1 (CH), 59.9 (CH), 60.0 (CH), 122.3 (CH), 122.4 (CH), 123.0 (CH), 123.8 (CH), 125.2 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (2CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (4CH), 127.6 (4CH), 127.7 (3CH), 127.8 (3CH), 128.0 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (2CH), 128.5 (2CH), 128.8 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (Cq), 130.8 (Cq), 131.2 (Cq), 132.2 (CH), 132.4 (CH), 133.2 (Cq), 134.0 (Cq), 134.5

(Cq), 135.0 (Cq), 135.9 (Cq), 142.4 (Cq), 144.5 (Cq), 168.1 (CO), 168.9 (CO), 196.3 (CO), 196.8 (CO);

**2-benzyl-3-(2-oxo-1-phenylpropyl) isoindolin-1-one (74)**



Chemical Formula:  $C_{24}H_{21}NO_2$   
Molecular Weight: 355,4290

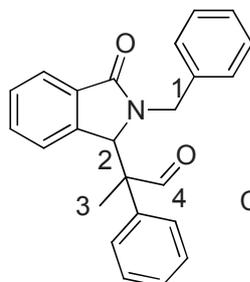
The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-oxoisindolin-1-yl acetate (70 mg, 0.250 mmoles, 1 equiv.), 100  $\mu$ l of 1-phenylpropan-2-one (100  $\mu$ l, 0.750 mmoles, 3 equiv.) and  $Sn(NTf_2)_4 \cdot 8DMSO$  (5 mg, 0.004 mmoles, 1 mol %) in anhydrous acetonitrile (0.5ml).

White solid (84mg, 94%, mixture of two diastereoisomers, rd.69:31);

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25°C)  $\delta$  1.73 (s, 3H,  $H_4$ ,  $d_1$ , 69%), 2.07 (s, 3H,  $H_4$ ,  $d_2$ , 31%), 3.24 (d, 1H,  $J = 15.4$ Hz,  $H_1$ ,  $d_1$ ), 3.86-3.93 (m, 2H,  $H_3$ ,  $d_1+d_2$ ), 4.72 (d, 1H,  $J = 15.6$ Hz,  $H_1$ ,  $d_1$ ), 5.00 (d, 1H,  $J = 15.6$ Hz,  $H_1$ ,  $d_1$ ), 5.14-5.22 (m, 2H,  $H_1+H_2$ ,  $d_2$ ), 5.33 (d, 1H,  $J = 7.0$ Hz,  $H_2$ ,  $d_1$ ), 6.53 (d, 1H,  $J = 7.7$ Hz,  $H_{arom}$ ,  $d_2$ ), 6.82-7.15 (m, 4H,  $H_{arom}$ ,  $d_1+d_2$ ), 7.15-7.48 (m, 19H,  $H_{arom}$ ,  $d_1+d_2$ ), 7.49-7.59 (m, 2H,  $H_{arom}$ ,  $d_2$ ), 7.78 (d, 1H,  $J = 7.5$ Hz,  $H_{arom}$ ,  $d_1$ ), 7.85 (dd, 1H,  $J = 5.8$ Hz, 2.3Hz,  $H_{arom}$ ,  $d_2$ );

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ , 25°C)  $\delta$  28.0 ( $CH_3$ ), 29.3 ( $CH_3$ ), 44.3 ( $CH_2$ ), 44.4 ( $CH_2$ ), 58.8 (CH), 59.3 (CH), 61.2 (CH), 63.6 (CH), 122.0 (CH), 122.4 (CH), 123.1 (CH), 123.6 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (3CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (2CH), 127.6 (CH), 127.7 (3CH), 127.8 (3CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (3CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (Cq), 131.2 (Cq), 132.6 (Cq), 133.0 (Cq), 135.9 (Cq), 136.3 (Cq), 142.3 (Cq), 144.3 (Cq), 168.1 (CO), 168.7 (CO), 205.3 (CO), 205.7 (CO);

2-(2-benzyl-3-oxoisindolin-1-yl)-2-phenylpropanal (134)



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 355,1572

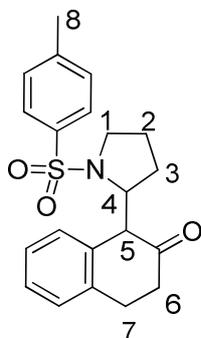
The typical procedure was applied on 2-benzyl-3-oxoisindolin-1-yl acetate (70 mg, 0.250 mmoles, 1 equiv.), 101  $\mu$ l of 2-phenylpropanal (101  $\mu$ l, 0.750 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (5 mg, 0.004 mmoles, 1 mol %) in anhydrous acetonitrile (0.5ml).

White solid (54mg, 61%, mixture of two diastereoisomers, rd.54:46);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  1.16 (s, 3H, H<sub>3</sub> d<sub>2</sub>), 1.20 (s, 3H, H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>), 2.75 (d, 1H, *J* = 15.6Hz, H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>, 54%), 4.08 (d, 1H, *J* = 15.6Hz, H<sub>1</sub>, d<sub>2</sub>, 46%), 5.22 (d, 1H, *J* = 15.6Hz, H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>), 5.39-5.53 (m, 3H, H<sub>1</sub> d<sub>2</sub>+H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 6.56-6.64 (m, 2H, *J* = 3.2Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.00-7.25 (m, 4H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.28-7.72 (m, 20H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.82-8.12 (m, 2H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 9.55 (s, 1H, H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>), 9.69 (s, 1H, H<sub>4</sub>, d<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  11.3 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (Cq), 58.0 (Cq), 62.5 (CH), 63.0 (CH), 123.7 (CH), 123.8 (CH), 124.1 (CH), 124.3 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (2CH), 127.6 (CH), 128.0 (2CH), 128.2 (2CH), 128.3 (4CH), 128.5 (CH), 128.6 (2CH), 128.7 (3CH), 129.2 (2CH), 129.5 (2CH), 130.9 (CH), 131.9 (CH), 132.7 (Cq), 135.3 (Cq), 135.7 (Cq), 136.4 (Cq), 136.5 (Cq), 142.2 (Cq), 144.0 (2Cq), 169.8 (CO), 170.5 (CO), 199.6 (COH), 200.0 (COH);

1-(1-tosylpyrrolidin-2-yl)-3,4-dihydronaphthalen-2(1H)-one (90)



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S  
Molecular Weight: 369,4772

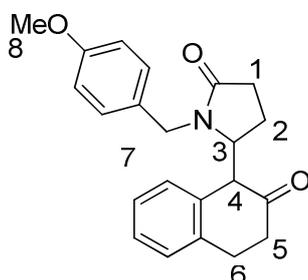
The typical procedure was applied on 2-methoxy-1-tosylpyrrolidine (64 mg, 0.250 mmoles, 1 equiv.), 109  $\mu$ l of 2-tétralone (109  $\mu$ l, 0.750 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (5 mg, 0.004 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.5ml).

White solid (45mg, 84%, mixture of two diastereoisomers, rd.80:20);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  1.11-1.52 (m, 8H, H<sub>2</sub>+H<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>8</sub>, d<sub>2</sub>, 20%), 2.45 (s, 3H, H<sub>8</sub>, d<sub>1</sub>, 80%), 2.49-2.63 (m, 2H, H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.61-2.82 (m, 2H, H<sub>1</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.98-3.15 (m, 4H, H<sub>7</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.18-3.83 (m, 4H, H<sub>6</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.50-3.72 (m, 1H, H<sub>5</sub>, d<sub>2</sub>), 4.2 (d, 1H, *J* = 5.5Hz, H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>), 4.39-4.49 (m, 2H, H<sub>4</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.20 (d, 1H, *J* = 7.5Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>2</sub>), 7.25-7.48 (m, 10H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.50-7.74 (m, 3H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2Hz, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  21.6 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 57.0 (CH), 58.9 (CH), 62.0 (CH), 62.4 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (2CH), 127.7 (2CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (2CH), 129.8 (2CH), 130.8 (CH), 134.0 (Cq), 134.2 (Cq), 137.2 (2Cq), 141.8 (Cq), 143.6 (Cq), 143.7 (2Cq), 211.0 (CO), 211.8 (CO);

1-(4-methoxybenzyl)-5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)pyrrolidin-2-one(95)



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 349,4229

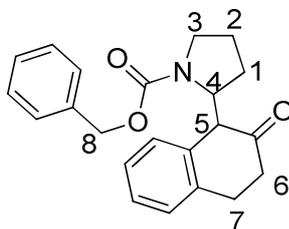
The typical procedure was applied on 5-methoxy-1-(4-methoxybenzyl) pyrrolidin-2-one (59 mg, 0.250 mmoles, 1 equiv.), 109 µl of 2-tétralone (109 µl, 0.750 mmoles, 3 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.8DMSO (5 mg, 0.004 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.5ml).

Brown solid (70mg, 80%, mixture of two diastereoisomers, rd.65:35);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.20-1.56 (m, 4H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 1.75-2.10 (m, 4H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.41-2.75 (m, 5H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.98-3.30 (m, 5H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.65 (d, 1H, J = 7.1Hz, d<sub>2</sub>), 3.78-3.84 (m, 7H, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 3.96 (d, 1H, J = 7.1Hz, d<sub>1</sub>, 65%), 4.37-4.44 (m, 1H, d<sub>1</sub>), 4.97 (d, 1H, J = 15.1Hz, d<sub>2</sub>, 35%), 5.21 (d, 1H, J = 14.8Hz, d<sub>1</sub>), 7.00 (m, 8H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.03-7.50 (m, 8H, H<sub>arom</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 21.8 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (2CH<sub>2</sub>), 44.0 (2CH<sub>2</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH), 55.1 (CH), 55.3 (2 CH<sub>3</sub>), 58.2 (CH), 59.7 (CH), 114.1 (2CH), 114.2 (2CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (2Cq), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (3CH), 132.9 (Cq), 136.6 (2Cq), 136.9 (Cq), 158.1 (Cq), 159.2 (Cq), 175.7 (CO), 175.8 (CO), 210.5 (CO), 210.9 (CO);

**Benzyl 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (89)**



Chemical Formula:  $C_{22}H_{23}NO_3$

Molecular Weight: 349,4229

The typical procedure was applied on benzyl 2-methoxypyrrolidine-1-carboxylate (59 mg, 0.250 mmoles, 1 equiv.), 109  $\mu$ l of 2-tétralone (109  $\mu$ l, 0.750 mmoles, 3 equiv.) and  $Sn(NTf_2)_4 \cdot 8DMSO$  (5 mg, 0.004 mmoles, 1mol %) in anhydrous acetonitrile (0.5ml).

Orange oil (76mg, 87%, mixture of two diastereoisomers, rd.86:14);

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25°C)  $\delta$  1.23-2.23 (m, 8H,  $H_2+H_3$ ,  $d_1+d_2$ ), 2.24-2.82 (m, 8H,  $H_6+H_7$ ,  $d_1+d_2$ ), 3.00 (dd, 1H,  $J = 16.5$  Hz, 5.5Hz,  $H_1$   $d_1$ , 86%), 3.10-3.18 (m, 2H,  $H_1d_2$ , 14%), 3.26-3.75 (m, 3H,  $H_5+H_1$ ,  $d_1+d_2$ ), 4.25-4.51 (m, 2H,  $H_4$   $d_1+d_2$ ), 4.89-5.01 (m, 2H,  $H_8$   $d_2$ ), 4.97 (d, 1H,  $J = 15.1$ Hz,  $H_8$   $d_2$ ), 5.21 (d, 1H,  $J = 14.8$ Hz,  $H_8$   $d_1$ ), 7.00 (m, 4H,  $J = 9$ Hz, 6Hz,  $H_{arom}$   $d_1+d_2$ ), 7.03-7.50 (m, 14H,  $H_{arom}$   $d_1+d_2$ );

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , 25°C)  $\delta$  22.3 ( $CH_2$ ), 22.9 ( $CH_2$ ), 27.1 ( $CH_2$ ), 27.4 ( $CH_2$ ), 28.2 ( $CH_2$ ), 28.9 ( $CH_2$ ), 38.2 ( $CH_2$ ), 38.5 ( $CH_2$ ), 46.2 ( $CH_2$ ), 46.9 ( $CH_2$ ), 57.0 (CH), 58.5 (CH), 59.4 (CH), 59.8 (CH), 66.7 ( $CH_2$ ), 67.2 ( $CH_2$ ), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (2CH), 127.7 (3CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (CH), 128.5 (3CH), 128.6 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 134.6 (Cq), 135.1 (Cq), 136.3 (Cq), 136.8 (Cq), 137.3 (Cq), 138.0 (Cq), 154.5 (CO), 155.2 (CO), 210.6 (CO), 211.0 (CO);

## EXPERIMENTAL SECTION FOR CHAPTER III

### Table of content

#### 1. Valorisation: Cyclisations métallo-catalysées des cétones $\alpha$ -amidoalkylées

a. Procedure for Reduction of ketone (136)

b. Procedure for cyclization 'Metathesis ène-ène' of alcohol derivate

c. Procedure for protection of cyclic alcohol product

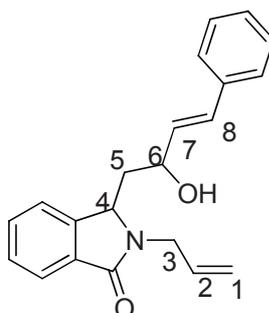
d. Procedure for Intramolecular hydroalkylation catalyzed by gold complexes

e. General procedure of alkylation/hydroalkylation 'One pot' sequence of hydroxylactame catalyzed by Lewis acid/ gold complex catalysis

## 1. Valorisation: Cyclisations métallo-catalysées des cétones $\alpha$ -amidoalkylées

### a. Procedure for Reduction of ketone (136):

**2-Allyl-3-(2-hydroxy-4-phenylbut-3-ényl) isoindolin-1-one (184)**



To solution of ketone (**136**) (1.37 g, 4.32 mmole, 1 equiv.) in 37 ml of methanol, we added 1.34 g of  $\text{CeCl}_3$  (1.34 g, 5.40 mmole, 1.25 equiv.). The mixture have been cooled into  $0^\circ\text{C}$ , then 0.20 g of  $\text{NaBH}_4$  (0.20 g, 5.40 mmole, 1.25 équiv) was added. On completion, reaction was acidified with 3 ml of acetic acid and mixture wa stirred for 15 min. After dilution with ethyl acetate, it has been washed by saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and  $\text{NaCl}$ . After layer separation, combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated in vacuo. The product was purified by column chromatography on silica gel using cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  = (60:40) as eluent.

Yellow Liquid (76mg, 94%, mixture of two diastereoisomers, rd.66:34),  $R_f$  = 0.23 (cyclohexane/ $\text{EtOAc}$ ): 60:40).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) 1683.5, 1677.5 ;

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ )  $\delta$  1.67 (sl, 1.5H, OH,  $d_1+d_2$ ), 1.90 (ddd,  $J$  = 4.2 Hz, 7.8 Hz, 14.1 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $d_1$ , 66%), 2.19 (dt,  $J$  = 5.1 Hz, 15.6 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $d_2$ , 34%), 2.32 -2.46 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ,  $d_1+d_2$ ), 3.79 (dd,  $J$  = 7.2 Hz, 15.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $d_1$ ), 3.92 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 15.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $d_2$ ), 4.22 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $d_2$ ), 4.42 -4.48 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $d_1$ ), 4.70-4.73 (dd,  $J$  = 4.5 Hz, 15.6 Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $d_1+d_2$ ), 4.76-4.85 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $d_1+d_2$ ), 5.22-5.33 (m, 4H,  $\text{H}_1$ ,  $d_1+d_2$ ), 5.79-5.94 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $d_1+d_2$ ), 5.99 (dd,  $J$  = 7.2 Hz, 15.9 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $d_2$ ), 6.20 (dd,  $J$  = 6.6 Hz, 15.9 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $d_1$ ), 6.35 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $d_2$ ), 6.53 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $d_1$ ), 7.22-7.65 (m, 16H, Harom,  $d_1+d_2$ ), 7.83 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, Harom,  $d_2$ ), 7.87 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, Harom,  $d_1$ );

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 38.4 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 56.9 (CH, d<sub>2</sub>), 57.3 (CH, d<sub>1</sub>), 69.1 (CH, d<sub>2</sub>), 69.2 (CH, d<sub>1</sub>), 117.9 (CH<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>), 118.0 (CH<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>), 122.5 (CH, d<sub>1</sub>), 123.1 (CH, d<sub>2</sub>), 123.7 (CH, d<sub>1</sub>), 123.8 (CH, d<sub>2</sub>), 126.4 (2CH, d<sub>1</sub>), 126.5 (2CH, d<sub>2</sub>), 127.8 (CH, d<sub>1</sub>), 127.9 (CH, d<sub>2</sub>), 128.2 (CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 128.4 (2CH, d<sub>1</sub>), 128.6 (2CH, d<sub>2</sub>), 130.6 (CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 131.4 (CH, d<sub>2</sub>), 131.5 (CH, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 131.6 (CH, d<sub>1</sub>), 132.1 (C<sub>q</sub>, d<sub>2</sub>), 132.2 (C<sub>q</sub>, d<sub>1</sub>), 133.0 (CH, d<sub>2</sub>), 133.3 (CH, d<sub>1</sub>), 136.2 (C<sub>q</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 145.5 (C<sub>q</sub>, d<sub>1</sub>), 145.6 (C<sub>q</sub>, d<sub>2</sub>), 168.2 (CO, d<sub>2</sub>), 168.5 (CO, d<sub>1</sub>) ;  
**LRMS** m/z 319 (M<sup>+</sup>, 12 ), 278 (99), 172 (Base) .

## b. Procedure for cyclization ‘Metathesis ène-ène’ of alcohol derivate

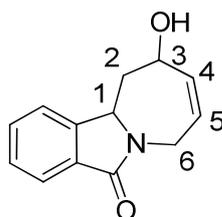
To a solution of (E)-2-allyl-3-(2-hydroxy-4-phenylbut-3-en-1-yl) isoindolin-1-one (200 mg, 0.626 mmoles, 1 equiv.), we added anhydrous dichloromethane (2.8 ml) under an argon atmosphere and 5 mol % of Hoveyda catalyst (19.6 mg, 0.03 mmoles, 0.05 equiv.).

The reaction was stirred at reflux of DCM mightily and monitored by TLC analysis.

On completion, the reaction mixture was diluted with solvent, filtered through celite and solvent was removed under reduced pressure.

Mixture of products was purified by flash column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (20:80).

### 10-hydroxy-7, 10, 11, 11 $\alpha$ -tetrahydro-5H-azepino [2,1- $\alpha$ ]isoindol-5-one (185)



Chemical Formula:  $C_{13}H_{13}NO_2$   
Molecular Weight: 215,2478

Yellow viscous oil (102mg, 76%, mixture of two inseparable diastereoisomers, **rd**: 71/29), **R<sub>f</sub>** (cyclohexane/EtOAc): 0.23 (20:80).

**IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ,  $CHCl_3$ ) 3412, 1687;

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25°C)  $\delta$  1.70 (sl, 2H, OH,  $d_1+d_2$ ), 1.74-1.86 (m, 1H,  $H_2$   $d_1$ , 71%), 2.34 (d, 1H,  $J = 13.5$  Hz,  $H_2$   $d_2$ , 29%), 2.57-2.75 (m, 2H,  $H_2$   $d_1+d_2$ ), 3.69 (d, 1H,  $J = 17.7$  Hz,  $H_6$   $d_2$ ), 3.85 (d, 1H,  $J = 17.7$  Hz,  $H_6$   $d_1$ ), 4.05 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $H_1$   $d_1$ ), 4.66 (d, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $H_1$   $d_2$ ), 4.83-4.89 (m, 4H,  $H_3+H_6$   $d_1+d_2$ ), 5.73-5.78 (m, 2H,  $H_4+H_5$ ,  $d_1$ ), 5.79-6.01 (m, 2H,  $H_4+H_5$ ,  $d_2$ ), 7.43-7.62 (m, 6H, Harom  $d_1+d_2$ ), 7.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Harom  $d_1+d_2$ );

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ , 25°C)  $\delta$  40.0 ( $CH_2$ ,  $d_1+d_2$ ), 40.4 ( $CH_2$ ,  $d_2$ ), 42.1 ( $CH_2$ ,  $d_1$ ), 57.6 (CH,  $d_1+d_2$ ), 65.5 (CH,  $d_1+d_2$ ), 121.7 (CH,  $d_1$ ), 121.9 (CH,  $d_2$ ), 123.7 (CH,  $d_1+d_2$ ), 127.0 (CH,  $d_1+d_2$ ), 128.5 (CH,  $d_1+d_2$ ), 131.6 (CH,  $d_1$ ), 131.8 (CH,  $d_2$ ), 136.0 (CH,  $d_1+d_2$ ), 145.1 (4Cq,  $d_1+d_2$ ), 167.9 (2CO,  $d_1+d_2$ );

**LRMS**  $m/z$  215 ( $M^+$ , 12), 198 (100).

## b. Procedure for protection of cyclic alcohol product

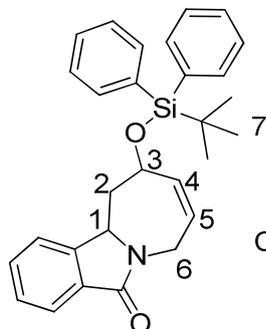
1H-imidazole (35 mg, 0.510 mmol, 2.2 equiv.) was added to a stirred solution of 10-hydroxy-7, 10, 11, 11  $\alpha$ -tetrahydro-5H-azepino [2.1- $\alpha$ ] isoindol-5-one (50 mg, 0.232 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (0.6 ml). Then *tert*-butylchlorodiphenylsilane (66  $\mu$ l, 0.255 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added under at 0°C.

The reaction was warmed to room temperature and stirred until consumption of starting material (2h). The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in an ice bath.

The aqueous layer was extracted with DCM (2 $\times$ 0.25 ml) and the combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated.

Then solvent was evaporated and the product was purified by column chromatography on silica gel using cyclohexane/ ethyle acetate = 30/70 as eluent.

10-((tert-butyldiphenylsilyl) oxy)-7, 10, 11, 11  $\alpha$ -tetrahydro-5H-azepino [2, 1- $\alpha$ ] isoindol-5-one  
(187)



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Si  
Molecular Weight: 453,6474

Colorless viscous oil (75mg, 70%, mixture of two inseparable diastereoisomers, rd: 70/30), **R<sub>f</sub>** (cyclohexane/EtOAc): 0.32 (30:70).

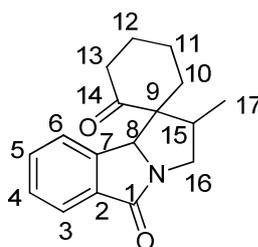
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>) 3310, 1660, 1639;

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)  $\delta$  1.06 (2s, 18H, H<sub>7</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.03-2.11 (m, 1H, H<sub>2</sub> d<sub>2</sub>), 2.18-2.36 (m, 2H, H<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 2.44-2.61 (m, 1H, H<sub>2</sub> d<sub>1</sub>, 71%), 3.43-3.60 (m, 1H, H<sub>6</sub> d<sub>2</sub>, 29%), 3.88 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H<sub>6</sub> d<sub>1</sub>), 4.09-4.16 (m, 2H, H<sub>1</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 4.68-4.91 (m, 3H, H<sub>3</sub>+H<sub>6</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 5.70-5.81 (m, 2H, H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>, d<sub>1</sub>), 5.68-5.93 (m, 2H, H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>, d<sub>2</sub>), 6.96-7.08 (m, 2H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.29-7.62 (m, 20H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>), 7.72-7.76 (m, 6H, H<sub>arom</sub> d<sub>1</sub>+d<sub>2</sub>);

### c. Procedure for Intramolecular hydroalkylation catalyzed by gold complexes

To a solution of Mannich adduct (1 equiv.) in dry toluene, the solution of gold complex (0.05 equiv: [JonhPhosAu(NCMe)]SbF<sub>6</sub>, iPrAuNTf<sub>2</sub>, or XPhosAuNTf<sub>2</sub>) in DCM or DCE was added under an argon atmosphere. The reaction was stirred at reflux of toluene and monitored by TLC analysis. On completion, the reaction mixture was diluted with solvent, filtered through Celite and solvent was removed under reduced pressure. Mixture of products of *exo*-cyclisation was purified by flash column chromatography on silica gel.

#### 2'-methyl-2',3'-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-pyrrolo[2,1-a]isoindole]-2,5'(9b'H)-dione (202)



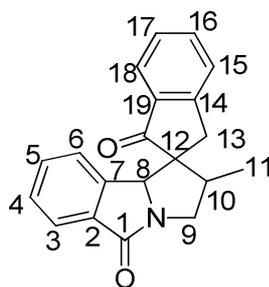
**Chemical Formula** : C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Weight** : 269,3383g/mol

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.12-1.32 (m, 3H), 1.45 (s, 1H), 1.76 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz, H<sub>17</sub>), 1.94-2.23 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 2.35 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, H<sub>15</sub>), 2.42-2.59 (m, 3H), 4.03-4.32 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 5.47 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.28-7.58 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 19.8 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 50.1(CH), 55.6 (Cq), 68.1(CH), 123.5 (CH), 123.6 (CH), 128.2 (CH), 131.2 (CH), 136.5 (Cq), 141.5 (Cq), 167.3 (CO), 211.7 (CO);

**2'-methyl-2',3'-dihydrospiro[indene-2,1'-pyrrolo[2,1-a]isoindole]-1,5'(3H,9b'H)-dione (208)**



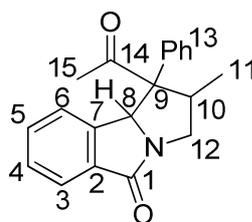
**Chemical Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Weight:** 303,3545

Yellow viscous oil (**R<sub>f</sub>**: 0.42, cyclohexane/ethyl acetate: 70/30).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.73 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H<sub>11</sub>), 2.10-2.34 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 2.56 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3.30 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 4.63-4.70 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 5.09 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.33-7.42 (m, 4H, Harom), 7.43-7.66 (m, 4H, Harom).

**1-acetyl-2-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo [2,1-a]isoindol-5(9bH)-one (214)**

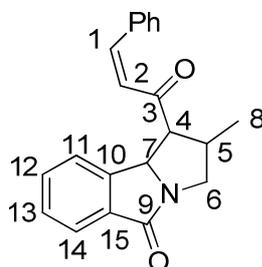


**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>11</sub>), 2.09 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.97 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 5.14 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 5.31 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 5.11 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.05-7.23 (m, 4H, Harom), 7.35-7.47 (m, 2H, Harom), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Harom), 7.83 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, Harom).

d. General procedure of alkylation/hydroalkylation ‘One pot’ sequence of hydroxylactame catalyzed by Lewis acid/ gold complex catalysis

Under an argon atmosphere, to a solution of hydroxylactame (1 equiv.) in anhydrous of acetonitrile (0.8ml), 154mg of trans-4-phenyl-3-buten-2-one (154mg, 1.05 mmol, 2 equiv.) and Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.5DMSO (0.5mol%), were sequentially added. Then, the mixture was refluxed for two hours. When conversion of the starting material was complete (conversion monitored by TLC analysis), the mixture was diluted with anhydrous toluene (0.4 ml) and a solution of gold complex (EchavarenI) (0.05 equiv.) was added simultaneously under argon. On completion (48h), the reaction mixture was diluted with solvent, filtered through Celite and solvent was removed under reduced pressure. The product of *endo*-cyclisation was purified by chromatography on silica gel plates (eluting with cyclohexane / EtOAc: 40/60).

**(Z)-2-methyl-1-(3-phenylacryloyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo [2,1-*a*]isoindol-5(9*bH*)-one (216)**



The typical procedure was applied on Mannich adduct (2-allyl-3-(2-oxo-4-phenylbut-3-ényl) isoindolin-1-one) **52** (30 mg, 0.094 mmoles, 1 equiv.) in toluene (0.3ml).

**Chemical Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

**Molecular Weight :** 317.38 g/mol

**Colorless oil** (11mg, 38 %), **R<sub>f</sub>** = 0.5 (cyclohexane/EtOAc): (40:60).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 1.58 (d, 3H, *J* = 6.5Hz, H<sub>8</sub>), 2.23-2.31 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.60-2.80 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.01-3.17 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.17 (t, 1H, *J* = 6.8Hz, H<sub>4</sub>), 5.09 (d, 1H, *J* = 10.2Hz, H<sub>7</sub>), 6.79 (d, 1H, *J* = 16Hz, H<sub>2</sub>), 7.31-7.42 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 7.48-7.54 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.60 (d, 1H, *J* = 16Hz, H<sub>1</sub>), 7.69-7.76 (m, 1H, H<sub>14</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C) δ 18.5 (CH<sub>3</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH), 50.9 (CH), 67.2 (CH), 123.0 (CH), 123.7 (CH), 124.8 (CH), 128.6 (3CH), 129.1 (2CH), 131.1 (CH), 131.4 (CH), 133.9 (Cq), 135.4 (Cq), 143.8 (Cq), 144.5 (CH), 168.3 (CO), 198.2 (CO);

## Résumé

La chimie des ions *N*-acyliminiums est un axe de recherche important dans le domaine de la chimie moderne. L'apport de la catalyse, avec l'utilisation de super acides de Lewis, a permis d'améliorer de nombreux processus synthétiques.

Nous avons pu développer des réactions d' $\alpha$ -amidoalkylation catalytiques directes de cétones et d'aldéhydes. Ces réactions sont catalysées par des charges très faibles (0.5-2 mol%) du super acide de Lewis, le triflimidate d'étain IV  $\text{Sn}(\text{NTf}_2)_4$  et donnent accès à une large gamme de structures carbonylées très intéressantes, avec de bons rendements.

L'influence des différents paramètres gouvernant la réactivité et l'étendue de la méthode ont été étudiées. Par la suite, le potentiel synthétique des produits obtenus a été étudié.

Deux stratégies de réactions intramoléculaires ont été testées à partir d'adduits alkylés judicieusement fonctionnalisés, en utilisant soit des catalyseurs à base d'or, soit des catalyseurs de métathèse, permettant d'atteindre quelques structures polycycliques.

**Mots clefs :** Ion *N*-acyliminium, *N,O*-acétals,  $\alpha$ - amidoalkylation, super acidité de Lewis, catalyse acide, triflimidate d'étain, cétones et aldéhydes, métathèse ène-ène, catalyse à l'or



# Abstract

The chemistry of *N*-acyliminium ions is one important area of research in modern organic chemistry. Lewis superacid catalysis has contributed in the improvement of many synthetic processes.

We have developed some direct  $\alpha$ -amidoalkylation reactions starting from unmodified ketones and aldehydes. The reactions were catalyzed by the Lewis superacid tin IV triflimidate, Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, at a very low catalyst loading (0.5-2 mol%), providing access to a set of very interesting carbonylated structures in good yields.

The influence of different parameters governing the reactivity and the scope of the reaction were studied. Thereafter, the synthetic potential of the obtained products was evaluated.

Two intramolecular approaches from suitably functionalized alkylated products were tested using gold and metathesis catalysts, allowed access to some polycyclic structures.

**Key words:** *N*-acyliminium Ion, *N,O*-acetals,  $\alpha$ - amidoalkylation, Lewis superacid catalysis, tin triflimidate, ketones and aldehydes, ene-ene metathesis, gold catalysis.

