



# De l'acide de Meldrum aux hétérocycles chiraux azotés d'intérêt biologique potentiel : synthèse domino organocatalysée de pyrazolidinones, pyrimidinones et isoxazolidinones

Etienne Pair

## ► To cite this version:

Etienne Pair. De l'acide de Meldrum aux hétérocycles chiraux azotés d'intérêt biologique potentiel : synthèse domino organocatalysée de pyrazolidinones, pyrimidinones et isoxazolidinones. Chimie organique. INSA de Rouen, 2015. Français. NNT : 2015ISAM0009 . tel-01726951

**HAL Id: tel-01726951**

**<https://theses.hal.science/tel-01726951>**

Submitted on 8 Mar 2018

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

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

# THESE

*Présenté par*  
**Etienne PAIR**

*En vue de l'obtention du grade de :*  
**Docteur en Chimie Organique, de Normandie Université**

*Délivré par :*  
**L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen**

De l'acide de Meldrum aux hétérocycles chiraux azotés d'intérêt biologique potentiel :  
Synthèse domino organocatalysée de pyrazolidinones, pyrimidinones et isoxazolidinones

**23 Octobre 2015**

Devant le jury composé de :

---

|                                     |                                                                                                  |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pr Thierry Constantieux</b>      | Professeur des universités, <i>Rapporteur</i><br>Institut des Sciences Moléculaires de Marseille |
| <b>Pr Eric Deniau</b>               | Professeur des universités, <i>Rapporteur</i><br>Unité de Catalyse et Chimie du Solide, Lille    |
| <b>Pr Janos Sapi</b>                | Professeur des universités, <i>Examineur</i><br>Institut de Chimie Moléculaire de Reims          |
| <b>Dr Corinne Loutelier-Bourhis</b> | Maître de conférences, <i>Examineur</i><br>Laboratoire COBRA, Normandie Université               |
| <b>Dr Jean-François Brière</b>      | Chargé de Recherche CNRS<br>Laboratoire COBRA, Normandie Université                              |
| <b>Dr Vincent Levacher</b>          | Directeur de Recherche CNRS<br>Laboratoire COBRA, Normandie Université                           |





## Remerciements

Je voudrais remercier les docteurs Vincent Levacher et Jean-François Brière pour m'avoir permis d'effectuer cette thèse au sein de l'équipe Hétérocycles du laboratoire COBRA. Plus particulièrement, je tiens à remercier Jean-François Brière pour son encadrement et sa présence au quotidien qui m'ont permis de progresser et de donner le meilleur de moi-même tout au long de cette thèse.

Cette thèse ne serait pas non plus ce qu'elle est aujourd'hui sans la participation à ce travail des Dr. Romain Noël, Christophe Berini et Morgane Sanselme.

Je remercie également les membres de l'équipe Analyse et Modélisation pour leur collaboration, ainsi que les stagiaires Marie Brétier et Clisy Maganga.

Merci à Thierry Constantieux, Eric Deniau, Janos Sapi et Corinne Loutelier-Bourhis d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Un grand merci à tous mes collègues de l'équipe Organocatalyse : Jérémy, Romain, Christophe, Mohamad, Tony, Svetlana, Timothée et Fabien, à la fois pour la suprémissime ambiance de travail au sein du laboratoire, mais aussi pour les échanges professionnels : leur écoute, leur disponibilité, leur enseignement ; pour leur présence dans les moments durs comme dans les moments de joie. Merci les organocatins !

Merci à toutes les personnes du 3<sup>ème</sup> étage et de tout l'IRCOF avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler et de discuter pendant ces trois ans.

Merci à Laetitia et Emilie pour leur aide, leurs conseils et leur travail en HPLC et en analyse ainsi qu'à Joëlle, Véro et toutes les personnes qui se chargent l'organisation du laboratoire COBRA.

A toutes les personnes que je n'ai pas la place de nommer, mais qui ont contribué de près ou de loin, à ce travail, à mes amis, à ma famille, un grand merci.

Une pensée particulière pour Noémie, qui a été derrière moi et m'a toujours soutenu et sans qui je n'en serais pas là où j'en suis aujourd'hui...

« It's the questions we can't answer that teach us the most. They teach us how to think. If you give a man an answer, all he gains is a little fact. But give him a question and he'll look for his own answer. [...] That way, when he finds the answers, they'll be precious to him. The harder the question, the harder we hunt. The harder we hunt, the more we learn. »

*(The wise man's fear, Patrick Rothfuss).*

## Abréviations et acronymes

**BINOL** : 1,1'-binaphtalène-2,2'-diol

**Boc** : *tert*-butoxycarbonyle

**BV** : Orbitale Basse Vacante

**CDA** : 1,2-Diaminocyclohexane

**CCS** : Surface de collision efficace

**DABCO** : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

**DIPEA** : *N*-Éthyldiisopropylamine

**DMF** : *N,N*-Diméthylformamide

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

**DRX** : Diffractométrie de rayons X

**ESI** : Ionisation par électronébulisation

**GC** : Chromatographie en phase gazeuse

**GEA** : Groupement électro-attracteur

**HMBC** : Heteronuclear Multiple Bond Correlation

**HPLC** : Chromatographie en phase liquide à haute performance

**HRMS** : Spectrométrie de masse haute résolution

**IMS** : Spectrométrie de mobilité ionique

**K<sub>a</sub>** : Constante d'acidité

**KaMC** : Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation

**LC** : Chromatographie en phase liquide

**MeCN** : Acetonitrile

**MS** : Spectrométrie de masse

**MS4Å** : Tamis moléculaire 4Å

**MTBD** : 7-Méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene

**Nosyl** : 4-nitrobenzenesulfonyl

**Q-TOF** : Quadrupôle-temps de vol

**RMN** : Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

**SOMO** : Orbitale moléculaire semi-occupée

**TADDOL** :  $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tetraaryl-1,3 dioxolane-4,5-diméthanols

**TBAB** : Bromure de tétrabutylammonium

**TBD** : 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene

**THF** : Tétrahydrofurane

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

## Table des matières

|                                                                         |          |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Partie I : Introduction</b>                                          | <b>1</b> |
| 1.1. Thématique de la thèse                                             | 1        |
| 1.2. L'organocatalyse asymétrique d'hier à aujourd'hui                  | 3        |
| 1.2.1. Historique                                                       | 4        |
| 1.2.2. Les différents types de catalyse                                 | 9        |
| 1.2.2.1. Cas de la catalyse covalente                                   | 10       |
| 1.2.2.1.1. Catalyse iminium                                             | 10       |
| 1.2.2.1.2. Catalyse énamine                                             | 11       |
| 1.2.2.1.3. Catalyse SOMO                                                | 12       |
| 1.2.2.1.4. Catalyse par base de Lewis                                   | 13       |
| 1.2.2.1.1. Cas particulier de catalyse par base de Lewis : les carbènes | 13       |
| 1.2.2.2. Cas de la catalyse non-covalente                               | 16       |
| 1.2.2.2.1. Activation par liaisons hydrogène                            | 16       |
| 1.2.2.2.2. Activation par liaison avec le contre-ion                    | 17       |
| 1.2.2.2.3. Catalyse de type base de Brønsted                            | 17       |
| 1.2.2.2.4. Catalyse de type acide de Brønsted                           | 18       |
| 1.2.2.2.5. Catalyse par transfert de phase                              | 18       |
| 1.2.2.2.1. Catalyse par acide de Lewis                                  | 19       |
| 1.2.2.3. Les catalyseurs bi-fonctionnels                                | 20       |
| 1.3. Contexte du sujet                                                  | 21       |
| 1.3.1. Les pyrazolidinones                                              | 21       |
| 1.3.1.1. Intérêts des pyrazolidinones                                   | 21       |
| 1.3.1.2. Les synthèses énantiosélectives catalysées de pyrazolidinones  | 22       |
| 1.3.2. Résultats préliminaires                                          | 27       |
| 1.3.2.1. Des pyrazolines aux pyrazolidinones                            | 27       |
| 1.3.2.2. Résultats obtenus                                              | 28       |
| 1.3.2.3. Conclusion et perspectives                                     | 34       |
| 1.4. L'acide de Meldrum dans la littérature                             | 35       |
| 1.4.1. Historique, synthèse et propriétés                               | 35       |
| 1.4.2. Réactivité                                                       | 37       |
| 1.4.2.1. Les 5-méthylidènes de Meldrum                                  | 38       |
| 1.4.3. L'acide de Meldrum en réaction multicomposés                     | 41       |

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.4.3.1. Knoevenagel/Cycloaddition .....                             | 41        |
| 1.4.3.2. Réaction de type Biginelli .....                            | 42        |
| 1.4.3.3. Réaction de type Hantzsch .....                             | 43        |
| 1.4.3.4. Knoevenagel/Isonitrile .....                                | 44        |
| 1.4.3.1. Knoevenagel/Addition nucléophile .....                      | 45        |
| 1.4.3.1. Conclusion .....                                            | 47        |
| 1.4.4. L'acide de Meldrum en organocatalyse asymétrique .....        | 50        |
| 1.4.4.1. Cycloaddition asymétrique .....                             | 50        |
| 1.4.4.2. Additions asymétriques de type Michael .....                | 51        |
| 1.4.4.3. Addition de type Friedel-Craft/Cyclocondensation .....      | 55        |
| 1.4.4.4. Addition nucléophile/Cyclocondensation .....                | 56        |
| <b>Partie II : Résultats et discussion .....</b>                     | <b>59</b> |
| Chapitre 1 : Synthèse de Pyrazolidinones .....                       | 59        |
| 1.1. Les azométhine imines .....                                     | 59        |
| 1.1.1. Aspects bibliographiques .....                                | 59        |
| 1.1.2. Les azométhine imines en cycloaddition organocatalysée .....  | 61        |
| 1.1.2.1. Azométhine imines <i>N,N</i> -cycliques .....               | 61        |
| 1.1.2.2. Azométhine imines <i>C,N</i> -cycliques .....               | 64        |
| 1.1.2.3. Azométhine imines acycliques .....                          | 67        |
| 1.1.2.4. Conclusion .....                                            | 68        |
| 1.2. Résultats .....                                                 | 69        |
| 1.2.1. Synthèse et évaluation de différentes azométhine imines ..... | 69        |
| 1.2.2. Optimisation de la réaction énantiosélective .....            | 72        |
| 1.2.2.1. Criblage de catalyseurs .....                               | 72        |
| 1.2.2.2. Optimisation .....                                          | 78        |
| 1.2.3. Vers une réaction multicomposés .....                         | 82        |
| 1.2.3.1. Mise en place de la réaction multicomposés .....            | 82        |
| 1.2.3.2. Etendue de la réaction .....                                | 83        |
| 1.2.4. Elaboration d'une réaction diastéréosélective .....           | 86        |
| 1.2.5. Vers une résolution cinétique .....                           | 87        |
| 1.2.6. Clivage de la liaison <i>N-N</i> .....                        | 88        |
| 1.2.6.1. Intérêt des diazacyclooctanes .....                         | 88        |
| 1.2.6.2. Mise en œuvre .....                                         | 88        |

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.2.7. Ouverture de la partie pyrazolidinone substrat.....                         | 90  |
| 1.2.8. Etude mécanistique .....                                                    | 91  |
| 1.2.8.1. Proposition pour un produit inattendu.....                                | 91  |
| 1.2.8.1. Etude de la formation du 5-méthylidène de Meldrum .....                   | 91  |
| 1.2.8.2. Proposition de mécanisme.....                                             | 93  |
| 1.2.8.1. Etude du cycle catalytique Aza-Michael/Cyclocondensation.....             | 93  |
| 1.2.8.2. Importance du catalyseur .....                                            | 96  |
| 1.2.8.3. Diastéréosélectivité .....                                                | 97  |
| 1.2.9. Les hydrazines acycliques.....                                              | 98  |
| 1.3. Conclusion .....                                                              | 101 |
| Chapitre 2 : Synthèse de pyrimidinones .....                                       | 102 |
| 2.1. Bibliographie.....                                                            | 103 |
| 2.1.1. La réaction de Biginelli/Biginelli-Atwal.....                               | 103 |
| 2.1.2. Réaction de Biginelli/Biginelli-Atwal et l'acide de Meldrum .....           | 105 |
| 2.2. Synthèse de pyrimidinones .....                                               | 108 |
| 2.2.1. Mise au point de la réaction .....                                          | 108 |
| 2.2.2. Etendue de la réaction .....                                                | 113 |
| 2.2.3. Modifications chimiques .....                                               | 115 |
| 2.3. Approche diastéréosélective .....                                             | 116 |
| 2.3.1. Utilisation d'aldéhydes chiraux.....                                        | 116 |
| 2.3.2. Utilisation d'isomères énantiopures .....                                   | 117 |
| 2.4. Mécanisme .....                                                               | 121 |
| 2.5. Conclusion .....                                                              | 122 |
| Chapitre 3 : Synthèse domino d'isoxazolidinones .....                              | 123 |
| 3.1. Synthèse d'isoxazolidinones chirales dans la littérature.....                 | 123 |
| 3.2. Vers une réaction énantiosélective.....                                       | 127 |
| 3.3. Approche diastéréosélective .....                                             | 133 |
| 3.4. Conclusion .....                                                              | 136 |
| Chapitre 4 : Etude mécanistique d'une réaction organocatalysée par ESI-IMS-MS..... | 137 |
| 4.1. Etude mécanistique et ESI-IMS-MS.....                                         | 137 |
| 4.2. Etude de la réaction de cycloaddition organocatalysée .....                   | 140 |
| 4.2.1. Etudes préliminaires.....                                                   | 140 |
| 4.2.2. Etude de la réaction .....                                                  | 142 |

|                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------|------------|
| 4.2.2.1. Etude des intermédiaires par ESI-MS et ESI-MS-MS ..... | 142        |
| 4.2.2.2. Etude cinétique .....                                  | 144        |
| 4.2.2.1. Etude RMN .....                                        | 146        |
| 4.3. Conclusion .....                                           | 149        |
| <b>Partie III : Conclusion et perspectives .....</b>            | <b>150</b> |
| <b>Partie IV : Partie expérimental.....</b>                     | <b>155</b> |
| 1.1. Résultats préliminaires.....                               | 156        |
| 1.2. Synthèse de pyrazolidinones.....                           | 157        |
| 1.3. Synthèse de pyrimidinones .....                            | 174        |
| 1.4. Synthèse d'isoxazolidinones .....                          | 189        |
| 1.5. Catalyseurs.....                                           | 191        |
| <b>Partie V : Annexes.....</b>                                  | <b>194</b> |
| CV.....                                                         | 194        |
| Publications .....                                              | 195        |

# Partie I : Introduction

## 1.1. Thématique de la thèse

Le fil conducteur de ma thèse est porté par la thématique même de l'équipe Hétérocycles du laboratoire COBRA qui est le développement de nouvelles méthodologies pour la construction d'hétérocycles d'intérêt. En effet, la synthèse et la fonctionnalisation d'hétérocycles représentent un enjeu capital dans de nombreux domaines tels que la biologie, les matériaux ou la médecine, où ces composés sont les clés de la compréhension et de la nouveauté. Il est donc d'autant plus important pour le chimiste organicien de toujours créer et mettre à disposition des outils novateurs qui permettent de faire fonctionner, d'améliorer et de rendre plus performante cette machinerie perpétuelle d'innovation.

Au sein du groupe des Dr Vincent Levacher et Jean-François Brière, nous nous intéressons plus particulièrement au développement de méthodologies de synthèse s'appuyant sur l'organocatalyse. Les catalyseurs organiques présentent, en effet, l'avantage d'être peu toxiques, généralement peu coûteux et apportent un complément indéniable à la catalyse organométallique et à la catalyse bio-inspirée. Par ailleurs, profitant de la myriade de molécules chirales disponibles dans la nature, les catalyseurs organiques bénéficient d'une source renouvelable de matériel chiral pour leur élaboration. Ils s'imposent alors comme des outils de choix pour la synthèse asymétrique. De par la nature chirale de toute la machinerie biologique, le contrôle de la configuration absolue de tout médicament ou traceur biologique, est de nos jours indispensable. Récemment, dans notre recherche de nouvelles réactivités, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la chimie de l'acide de Meldrum dans le but d'en faire une plateforme pour la synthèse d'hétérocycles chiraux. En effet, en plus d'être un substrat commercial peu cher, stable et facile d'utilisation, sa forte acidité en fait un partenaire idéal pour mettre en œuvre une activation par des bases de Brønsted, tels que les dérivés du *Quiquina*, communément utilisés en organocatalyse. Notamment, nous avons, dans cette optique, mis au point la synthèse organocatalysée, voire énantiosélective, d'isoxazolidinones sous influence base de Brønsted (Schéma 1).

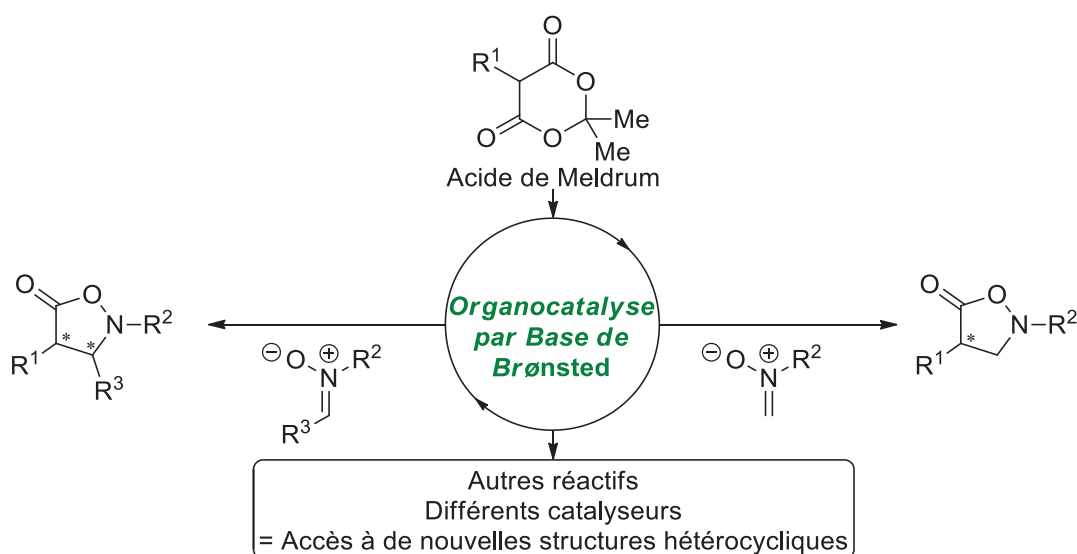


Schéma 1. L'acide de Meldrum : plateforme pour la synthèse d'hétérocycles

S'appuyant sur l'expérience et le travail déjà effectué au sein de notre groupe, l'objectif premier de ma thèse était de développer une nouvelle méthode efficace de synthèse organocatalysée de pyrazolidinones chirales, une architecture utile en chimie médicinale.

Dans un premier temps, je profiterai de cette introduction (Partie I) pour rappeler les grands principes de l'organocatalyse asymétrique (§2). Ensuite, je détaillerai les résultats préliminaires du début de ma thèse sur la synthèse de pyrazolidinones (§3) qui nous ont amenés, par la suite, à travailler avec l'acide de Meldrum, ce qui représentera, au final, le cœur de ce travail de thèse. Les propriétés de l'acide de Meldrum étant très particulières, une dernière partie de cette introduction lui sera dédiée (§4).

La seconde partie de ce manuscrit (Partie II) portera plus en détail sur les résultats obtenus lors de la thèse, sur la mise au point d'une synthèse multicomposés organocatalysée énantiosélective de pyrazolidinones (§1). Le bilan de ces travaux nous conduira alors par la suite à nous intéresser à la synthèse de pyrimidinones par une réaction multicomposés de type Biginelli-Atwal (§2), puis au développement d'une synthèse asymétrique d'isoxazolidinones (§3). Un dernier chapitre de résultats viendra quant à lui décrire un travail effectué dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe Analyse et Modélisation du laboratoire COBRA sur l'étude par spectrométrie de masse d'une réaction de cycloaddition organocatalysée impliquant l'acide de Meldrum, développée au sein de notre groupe et visant la construction d'isoxazolidinones (§4).

Une troisième partie (Partie III) permettra d'effectuer un bilan global sur le travail effectué et sera l'occasion d'évoquer les perspectives à venir.

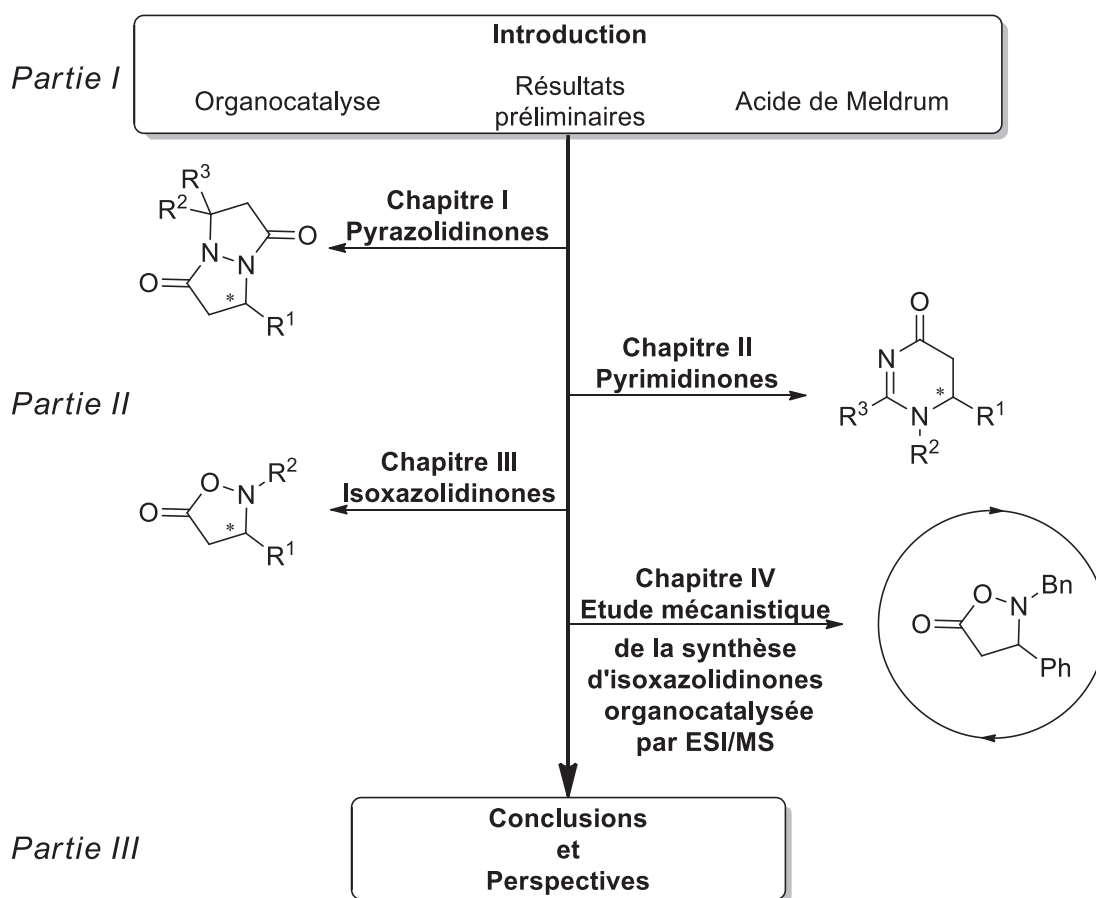


Schéma 2. Plan de la thèse

## 1.2. L'organocatalyse asymétrique d'hier à aujourd'hui

Faire une description complète de ce qu'est l'organocatalyse asymétrique aujourd'hui représenterait un travail à part entière. Dans cette introduction, nous allons nous concentrer sur les aspects les plus marquants de ce domaine. Pour plus d'informations, de nombreux ouvrages et revues sont disponibles, dont voici une sélection :

### Livres :

- *Asymmetric Organocatalysis*. Berkessel, A.; Gröger, H.; Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- *Organocatalysis*, Reetz, M. T.; List, B.; Jaroach, S.; Weinmann, H. Eds.; Springer-Verlag New-York, **2008**.
- *Stereoselective Organocatalysis*. Torres, R. R.; John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2013**.
- *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, Dalko, P. I.; Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**.

### Reuves :

- Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-24.
- Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267-9331.
- Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-60.
- MacMillan, D. W. *Nature*, **2008**, 455, 304-8.

### 1.2.1. Historique

L'organocatalyse asymétrique est un domaine en pleine expansion depuis les années 2000 (Schéma 3),<sup>1</sup> et qui a su aujourd'hui acquérir sa place aux côtés de la biocatalyse et de la catalyse métallique. On peut néanmoins retracer les tous premiers exemples de réactions organocatalysées au début des années 1900. Il aura donc fallu presque un siècle pour que s'installe une cohérence, permettant de regrouper tous ces travaux en domaine à part entière.



Schéma 3. Nombres de publications en organocatalyse

C'est en 1904 qu'on peut voir apparaître le premier exemple d'organocatalyse asymétrique avec les travaux de Marckwald,<sup>2</sup> qui utilise la Brucine pour catalyser une réaction de décarboxylation/reprotonation asymétrique d'un dérivé d'acide malonique (Schéma 4). L'excès énantiomérique ne dépasse alors pas les 10%, mais il constitue le premier exemple d'induction asymétrique par un catalyseur organique.

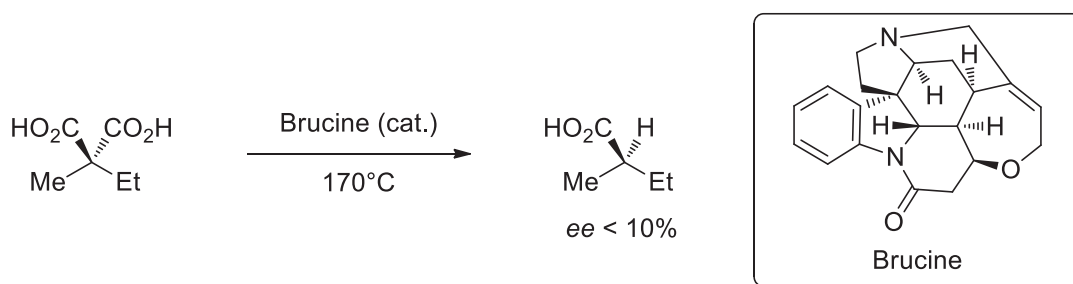


Schéma 4. Réaction de décarboxylation catalysée par la Brucine

<sup>1</sup> MacMillan, D. W. *Nature*, **2008**, 455, 304-8.

<sup>2</sup> a) Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349-354. b) Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 1368-1370.

En 1912, le groupe de Bredig publie une réaction d'hydrocyanation catalysée par des molécules de la famille du *Quinquina* : la quinine et la quinidine.<sup>3</sup> Bien qu'accélérée par la présence de cette base organique l'activité optique des composés alors obtenus est, encore une fois, extrêmement faible (Schéma 5).

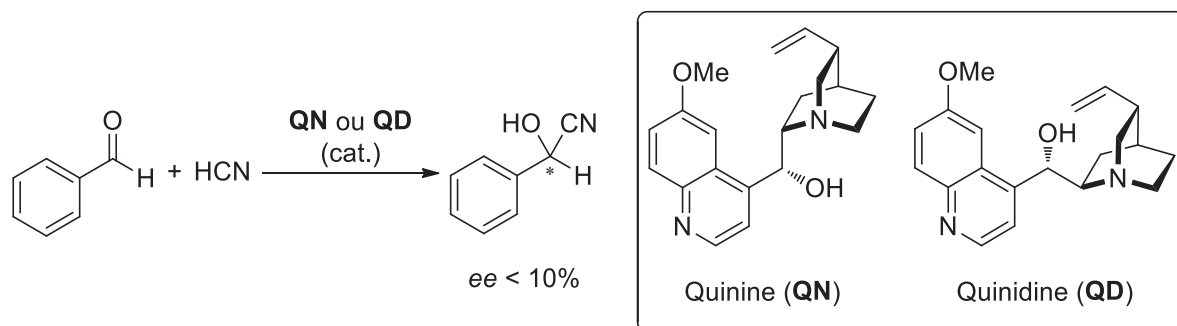


Schéma 5. Hydrocyanation catalysée par les alcaloïdes du *Quinquina*

Ce n'est que cinquante ans plus tard que Pracejus proposa la première réaction avec un excès énantiomérique significatif.<sup>4</sup> En utilisant 1 mol% d'*O*-acétylquinine, il parvient à promouvoir l'addition d'une molécule de méthanol sur un cétène et obtient alors l'ester correspondant avec un excès énantiomérique de 74% (Schéma 6).

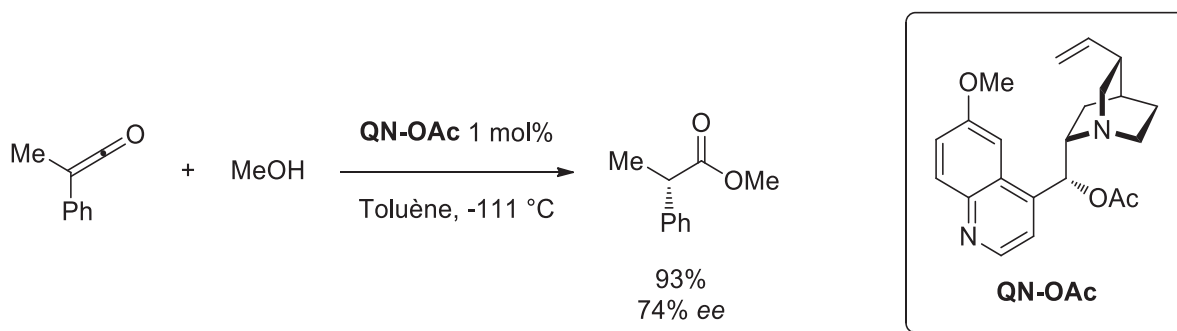


Schéma 6. Addition nucléophile catalysée par un dérivé de la quinine

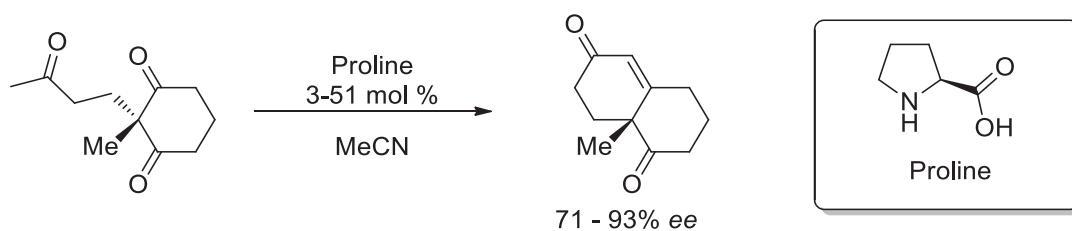
Un autre exemple marquant est l'utilisation de la proline en tant que catalyseur pour une réaction intramoléculaire d'aldolisation/crotonisation asymétrique connue aujourd'hui sous le nom de réaction Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Schéma 7). Cette réaction correspond à l'étape de cyclisation de l'annélation de Robinson. De manière distincte, Eder, Sauer et Wiechert (1971)<sup>5</sup> et Hajos et Parrish (1974)<sup>6</sup> ont décrit cette réaction et ont obtenu le produit correspondant avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 93%. Néanmoins, il est à noter qu'à l'époque le mécanisme correct de la réaction n'avait pas été proposé.

<sup>3</sup> Bredig, G.; Fiske, P.S. *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7

<sup>4</sup> Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22

<sup>5</sup> Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497.

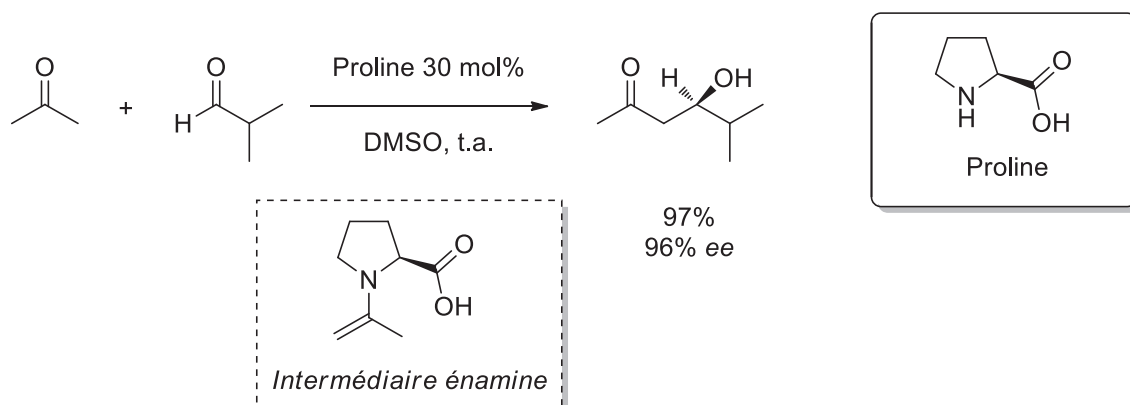
<sup>6</sup> Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.



**Schéma 7. Réaction Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert**

Entre les années 70 et 90, un certain nombre de publications utilisant des catalyseurs organiques pour obtenir des produits énanti-enrichis sont apparues, posant les fondations de ce qui allait devenir les grands domaines de l'organocatalyse. On peut notamment citer les travaux de Woodward en catalyse iminium,<sup>7</sup> ceux de Juliá et Colonna en catalyse par liaisons hydrogènes,<sup>8</sup> ou ceux des chercheurs de Merck en catalyse par transfert de phase.<sup>9</sup>

Il aura fallu attendre les années 2000 avec les travaux de List sur la catalyse énamine (Schéma 8)<sup>10</sup> et ceux de MacMillan sur la catalyse iminium (Schéma 9)<sup>11</sup> pour que la catalyse organique se voit considérée non plus comme anecdotique, mais comme un phénomène généralisable et voir naître en tant que tel le terme « organocatalyse ».



**Schéma 8. Réaction développée par List**

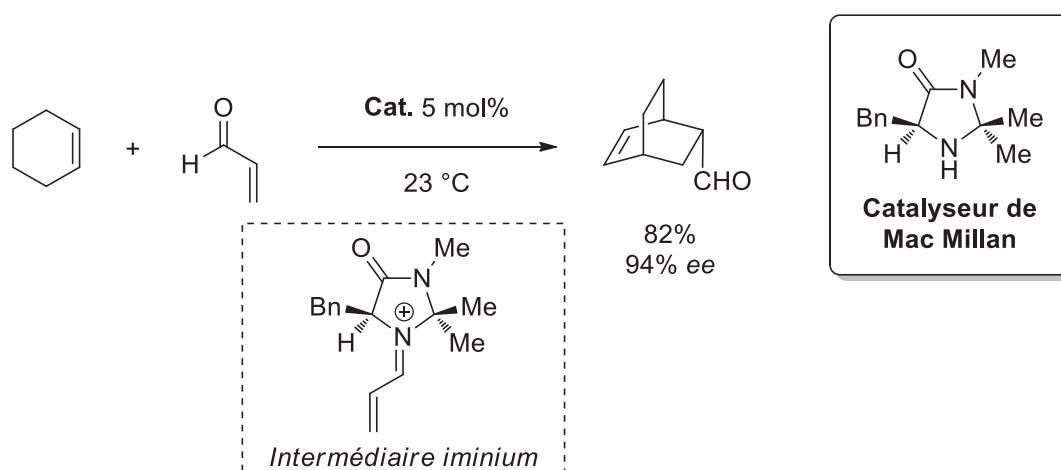
<sup>7</sup> Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213.

<sup>8</sup> a) Juliá, S.; Masana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929-931. b) Juliá, S.; Guixer, J.; Masana, J.; Rocas, J.; Colonna, S.; Annuziata, R.; Molinari, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1317.

<sup>9</sup> a) Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447. b) Bhattacharya, A.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 476-477. c) Hughes, D. L.; Dolling, U. H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745-4752.

<sup>10</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

<sup>11</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.



**Schéma 9. Réaction développée par MacMillan**

Depuis, le nombre de travaux sur l'organocatalyse a augmenté de façon spectaculaire. Cela montre bien qu'au-delà de l'accumulation de travaux sur le long terme, ce sont les qualités et les avantages de l'organocatalyse par rapport aux autres types de catalyse qui ont su répondre à un besoin au sein de la communauté scientifique et qui ont contribué à sa reconnaissance.

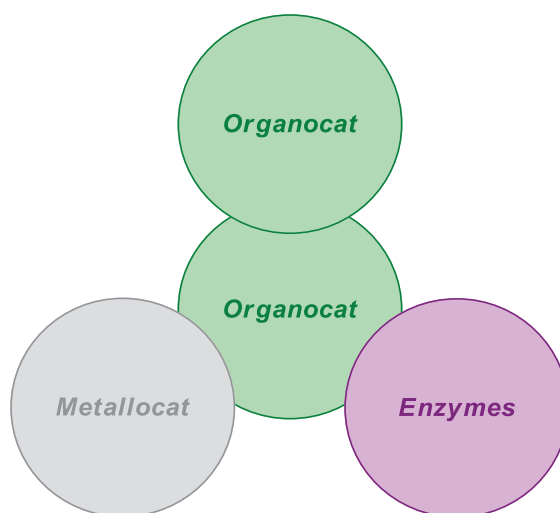
Les catalyseurs organiques étant souvent de petites molécules, peu chères, facile d'accès et robustes, ils sont sous de nombreux aspects plus attrayants que les enzymes ou les catalyseurs métalliques. De plus, étant peu toxiques et souvent bio-sourcés, ils répondent particulièrement bien aux demandes actuelles pour une chimie plus propre et ayant moins d'impact sur l'environnement. Cela se ressent d'autant plus dans un domaine comme l'industrie pharmaceutique où les métaux de transition ne sont tolérés qu'à l'état de traces. Leur élimination et leur retraitement apportent donc un coût supplémentaire. Enfin les deux énantiomères (ou pseudo-énantiomères à défaut) des catalyseurs organiques sont, le plus souvent, accessibles ce qui, contrairement aux enzymes, permet d'accéder facilement aux deux énantiomères du composé désiré.

Néanmoins, tous les domaines de la catalyse asymétrique ont leurs avantages et leurs inconvénients et l'avenir de ces domaines n'est pas dans leur opposition, et des travaux innovants combinent les différents types de catalyse afin de bénéficier des points forts de chacun. Aujourd'hui, de nombreuses réactions ont été mises au point, combinant l'organocatalyse et la métallocatalyse,<sup>12</sup> l'organocatalyse et la catalyse enzymatique,<sup>13</sup> ou encore deux organocatalyseurs (Schéma 10).<sup>14</sup>

<sup>12</sup> Pour des revues sur la combinaison organocatalyse-métallocatalyse, voir : a) Chen, D. F.; Han, Z. Y.; Zhou, X. L.; Gong, L. Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365-77. b) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745-55.

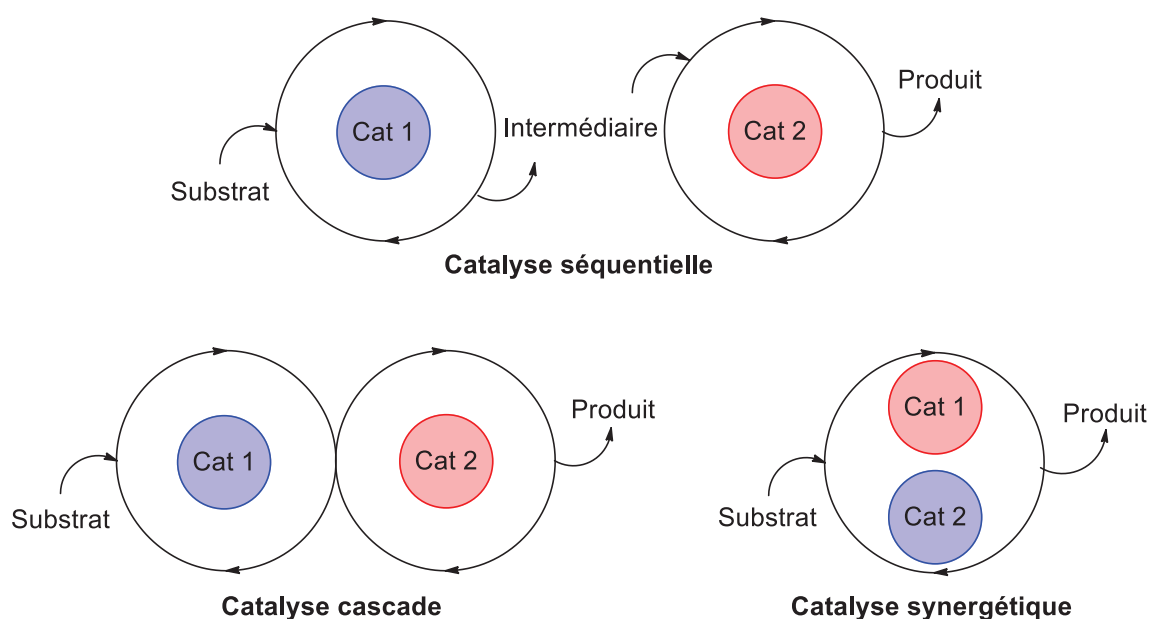
<sup>13</sup> Pour une revue les réactions multi-catalysées et entre autres la combinaison organocatalyse-catalyse enzymatique, voir : Pellissier, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7171-7210.

<sup>14</sup> Pour une revue sur les réactions catalysées par plusieurs organocatalyseurs, voir : a) Wende, R. C.; Schreiner, P. R. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1821. b) Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422-34.



**Schéma 10. Combinaisons avec l'organocatalyse**

On distingue généralement trois types de bi-catalyses :<sup>15</sup> la catalyse séquentielle où le second catalyseur est ajouté lorsque le premier a terminé son action ; la catalyse cascade où lorsque le premier catalyseur a fait son travail le second prend directement le relais dans le même milieu ; et la catalyse synergétique où les deux catalyseurs travaillent à la même réaction (Schéma 11).



**Schéma 11. Différents types de bi-catalyse**

Au-delà de ce qu'elle apporte en catalyse asymétrique, l'organocatalyse est aussi très utilisée pour des réactions racémiques,<sup>16</sup> mais ce domaine étant foisonnant et recouvrant les mêmes principes d'activation et de catalyse, cet aspect ne sera donc pas développé dans cette introduction.

<sup>15</sup> Allen, A. E.; MacMillan, D. W. *Chem. Sci.* **2012**, 2012, 633-658.

<sup>16</sup> Renzi, P.; Bella, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6881-96.

### 1.2.2. Les différents types de catalyse

Aujourd'hui, de nombreux organocatalyseurs très différents dans leurs structures et leurs modes d'action ont été décrits. Afin de pouvoir se retrouver au sein de ce large domaine plusieurs classifications en fonction des modes d'activation des catalyseurs ont été proposées.<sup>1,17</sup> Dans ce chapitre, s'inspirant des classifications proposées par List<sup>17a</sup> et Berkessel,<sup>17b</sup> nous allons ici distinguer deux catégories : les catalyseurs faisant des liaisons covalentes et ceux formant des liaisons non-covalentes avec leurs substrats (Schéma 12).

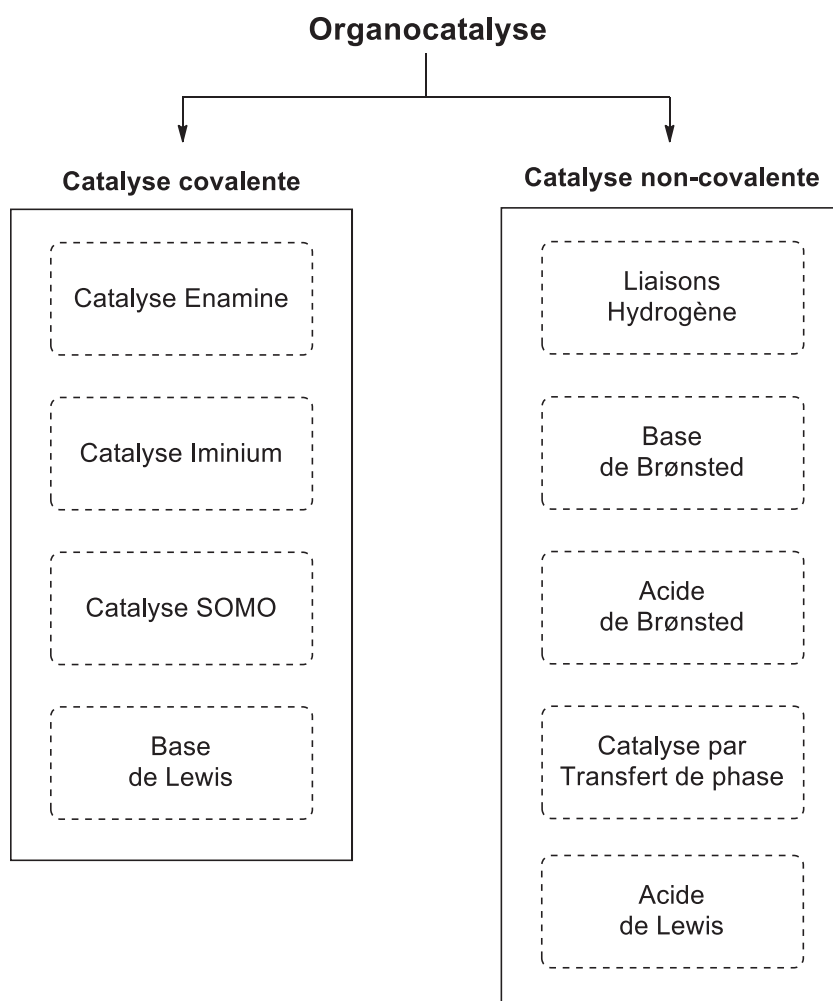


Schéma 12. Les différents types d'organocatalyse

<sup>17</sup> a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-24. b) *Asymmetric Organocatalysis*. Berkessel, A.; Gröger, H.; Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. c) *Stereoselective Organocatalysis*. Torres, R. R.; John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2013**.

### 1.2.2.1. Cas de la catalyse covalente

Dans le cas de la catalyse covalente, le catalyseur va former une ou plusieurs liaisons avec le substrat de départ, afin de générer un premier intermédiaire plus réactif. Après l'étape de réaction, le second intermédiaire formé est alors impliqué dans une réaction permettant le clivage de la liaison avec le catalyseur afin de fournir le produit et régénérer le catalyseur.

#### 1.2.2.1.1. Catalyse iminium

La catalyse iminium est basée sur l'utilisation d'une amine secondaire pour activer des aldéhydes ou d'une amine primaire pour les cétones.<sup>18</sup> Sous une catalyse acide, l'addition nucléophile de l'amine sur le dérivé carbonylé, suivi du départ d'une molécule d'eau va permettre de générer un intermédiaire iminium. Cet intermédiaire pauvre en électrons voit alors son orbitale basse vacante diminuer en énergie, ce qui le rend plus réactif et permet de l'engager dans des réactions de cycloaddition ou d'addition nucléophile (Schéma 13).

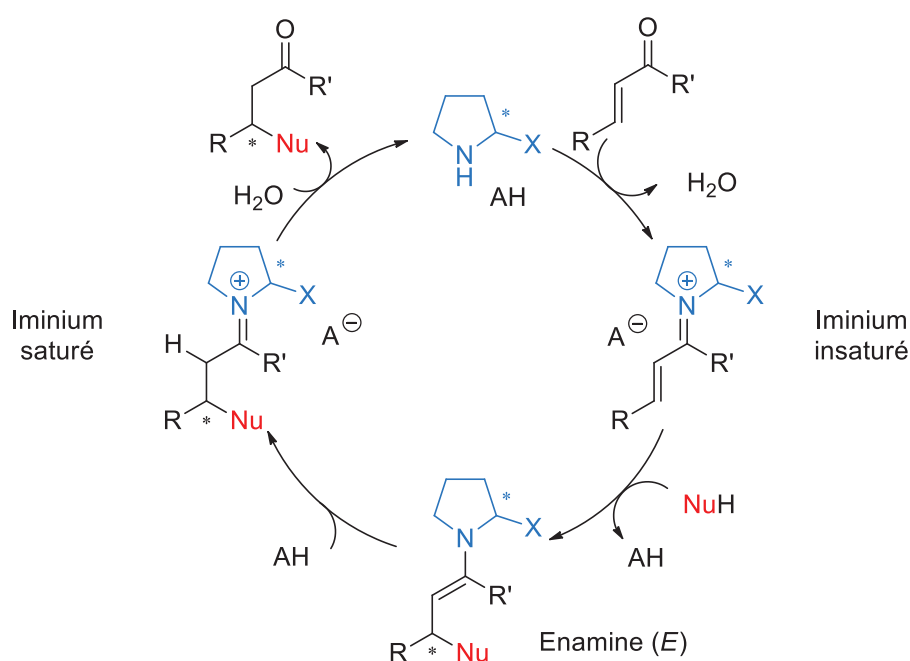


Schéma 13. Mécanisme général de la catalyse Iminium

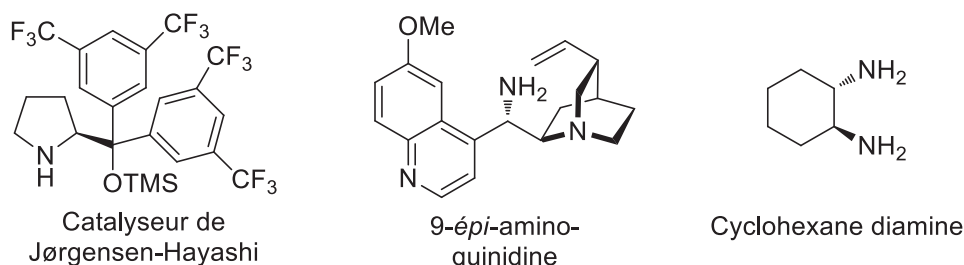


Schéma 14. Exemples de catalyseurs iminium

<sup>18</sup> Pour une revue sur la catalyse iminium voir : Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-70.

### 1.2.2.1.2. Catalyse énamine

Le principe de la catalyse énamine repose sur l'utilisation d'une amine afin de faciliter l'addition d'un carbonyle énoisable sur un électrophile (Schéma 15).<sup>19</sup> L'addition de l'amine sur le composé carbonylé en présence d'acide suivi d'une déshydratation permet l'obtention d'un premier intermédiaire iminium. Dans ce cas précis, l'iminium possédant un proton énoisable en position  $\alpha$ , une déprotonation va permettre d'obtenir l'énamine de configuration (*E*). Cette énamine riche en électron va alors pouvoir s'additionner sur un électrophile présent dans le milieu réactionnel, générant une nouvelle liaison, C-C ou C-Hétéroatome, de manière énantiosélective. Le nouvel iminium ainsi formé va alors pouvoir régénérer le catalyseur et le produit de la réaction, initiant ainsi un nouveau cycle catalytique.

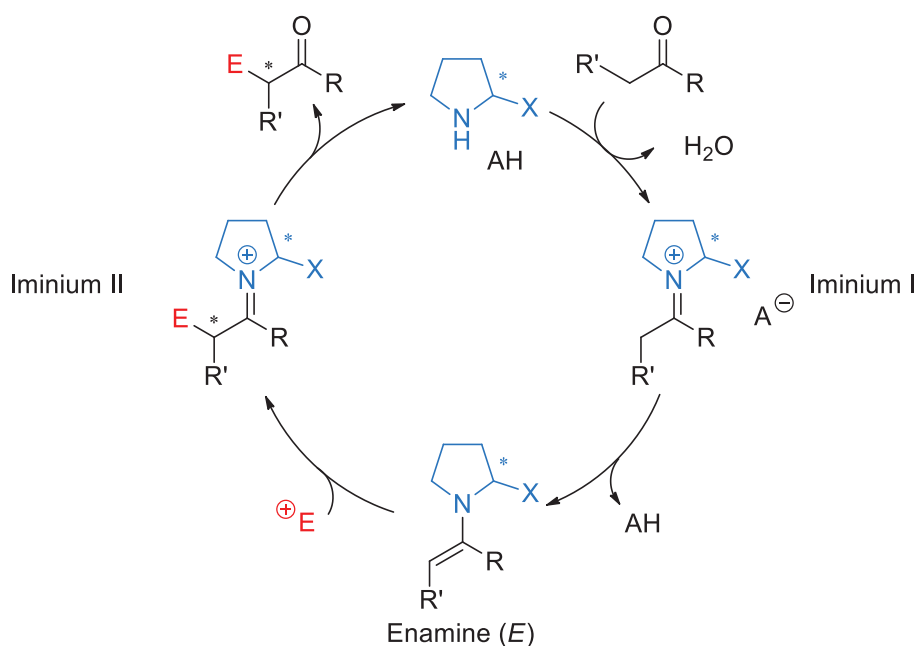


Schéma 15. Mécanisme général de la catalyse énamine

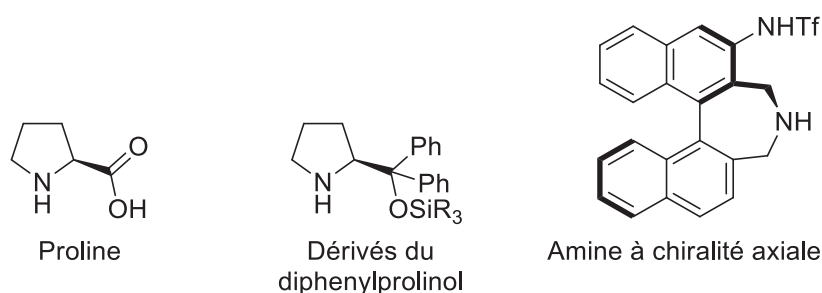


Schéma 16. Exemples de catalyseurs énamine

<sup>19</sup> Pour une revue sur la catalyse énamine voir : a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-569. b) Marigo, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001-11.

### 1.2.2.1.3. Catalyse SOMO

La catalyse SOMO,<sup>20</sup> proposée en 2007 par MacMillan, est basée sur l'oxydation mono-électronique d'une énamine dont le potentiel d'ionisation ( $\sim 7.2$  eV) est inférieur à celui de l'aldéhyde correspondant ( $\sim 9.8$  eV). Cette oxydation est promue par un oxydant doux, classiquement un sel de cérium IV. Le mécanisme de cette réaction passe comme précédemment par la formation d'un iminium puis d'une énamine (Schéma 17). Le transfert mono-électronique permet ensuite la génération du cation iminium radical qui va alors réagir avec un radicophile. Une seconde étape d'oxydation et le départ d'un groupe partant génère alors le second iminium qui est hydrolysé pour régénérer le catalyseur et libérer le produit. Cette réactivité particulière permet d'étendre le domaine d'applications de la chimie des énamines en termes de gamme d'électrophiles.

De plus en plus, de nouvelles méthodologies apparaissent dans ce domaine, permettant de remplacer les sels métalliques oxydants par des systèmes photoredox organiques,<sup>21</sup> afin de rendre plus propre cette réaction.

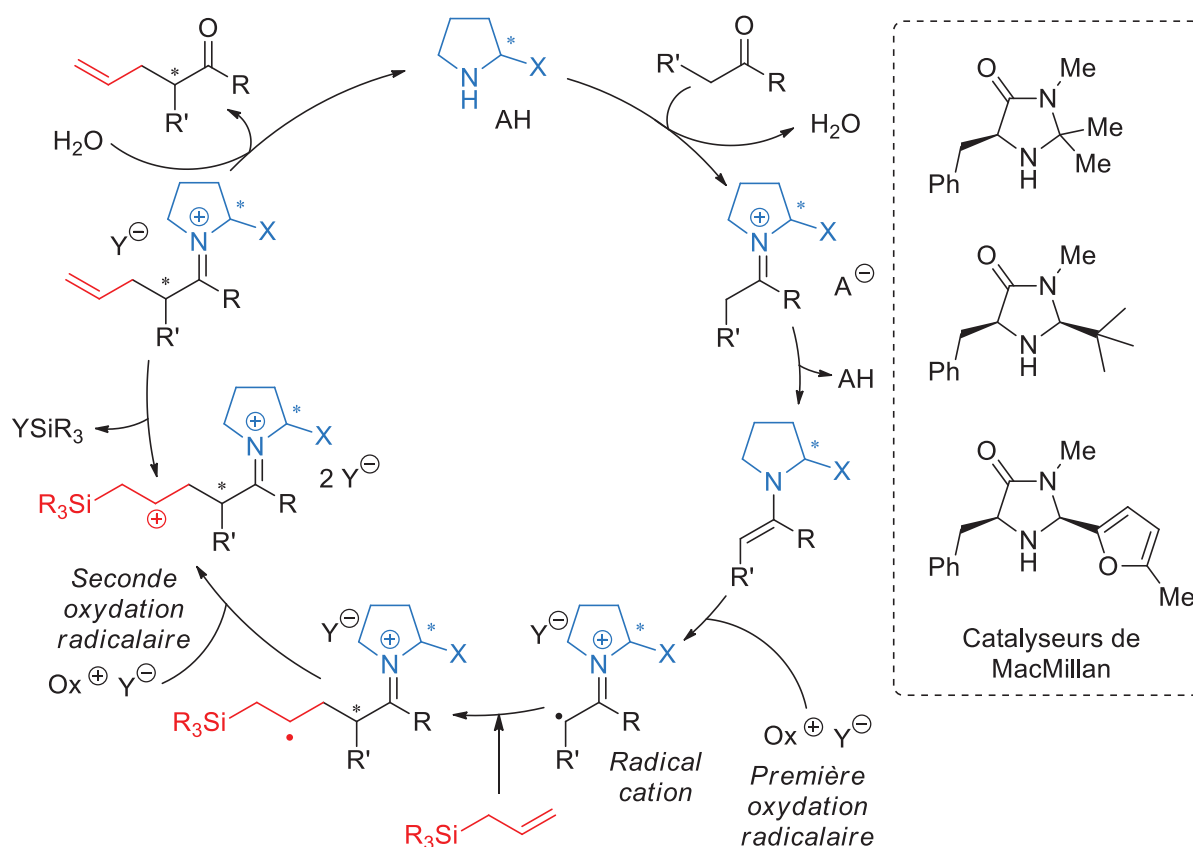


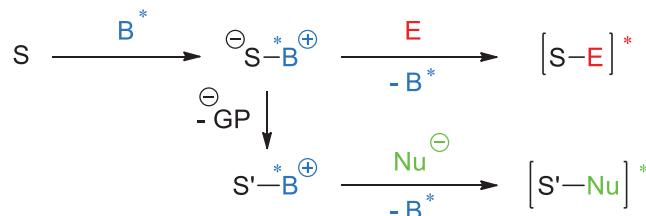
Schéma 17. Mécanisme général de la catalyse SOMO

<sup>20</sup> Pour une revue sur la catalyse SOMO voir : MacMillan, D. W. C.; Rendler, S., *Enantioselective Organo-SOMO Catalysis: a Novel Activation Mode for Asymmetric Synthesis*. In *Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2013; Vol. 12, pp 87-94.

<sup>21</sup> a) Neumann, M.; Fuldner, S.; König, B.; Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 951-4. b) Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355-360.

#### 1.2.2.1.4. Catalyse par base de Lewis

La catalyse par base de Lewis est basée sur l'activation d'un substrat *via* l'addition du catalyseur sur celui-ci, conduisant à un intermédiaire zwitterionique. Ce dernier peut alors, selon les substrats, soit s'additionner sur un électrophile et ensuite régénérer le catalyseur, soit éliminer un groupe partant (GP) et ensuite subir l'attaque d'un nucléophile (interne ou externe) afin de libérer le produit et le catalyseur (Schéma 18).<sup>22</sup>



**Schéma 18. Schéma général pour la catalyse par base de Lewis**

Les catalyseurs utilisés sont généralement des amines, des phosphines, des thioéthers ou des *N*/*P*-oxydes chiraux. Un grand nombre de réactions peuvent être décrites par ce mécanisme, telles que les réactions de transferts d'acyle (Schéma 19 a), les réactions de type Morita-Baylis-Hillman (Schéma 19 b),<sup>23</sup> des réactions de cycloadditions (Schéma 19 c),<sup>24</sup> ou d'époxydation (Schéma 19 d).<sup>25</sup>

##### 1.2.2.1.1. Cas particulier de catalyse par base de Lewis : les carbènes

La catalyse par les carbènes permet d'effectuer un umpolung d'aldéhydes saturés ou  $\alpha,\beta$ -insaturés conduisant ainsi, *via* l'addition d'un électrophile, respectivement à une *ipso*- ou  $\alpha$ -fonctionnalisation.<sup>26</sup> Le mécanisme de cette réaction démarre généralement par la génération *in-situ* du carbène *N*-hétérocyclique par déprotonation d'un sel d'azolium. Le catalyseur actif va alors s'additionner sur l'aldéhyde, conduisant à un intermédiaire zwitterionique dont le réarrangement par prototropie génère l'intermédiaire de Breslow, proposé pour la première fois en 1958 par Breslow.<sup>27</sup>

Dans le cas des aldéhydes non-conjugués (Schéma 20), l'intermédiaire vient s'additionner sur l'électrophile, générant ainsi le centre stéréogène. Un réarrangement libère ensuite le produit et régénère le sel d'azolium.

<sup>22</sup> Pour une revue sur la catalyse par base de Lewis organique voir : Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560-638.

<sup>23</sup> Pour une revue sur la réaction de Morita-Baylis-Hillman en organocatalyse voir : Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447-674.

<sup>24</sup> Pour une revue sur les cycloadditions asymétriques organocatalysées voir: Pellissier, H. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2197-2232.

<sup>25</sup> Pour une revue sur les époxydations asymétriques organocatalysées voir: Davis, R. L.; Stiller, J.; Naicker, T.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7406-26.

<sup>26</sup> Pour des revues sur la catalyses par les carbènes voir : a) Bode, J. W. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 813-5. b) Okano, T. *Heterocl. Comm.* **2013**, 19.

<sup>27</sup> Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719-3726.

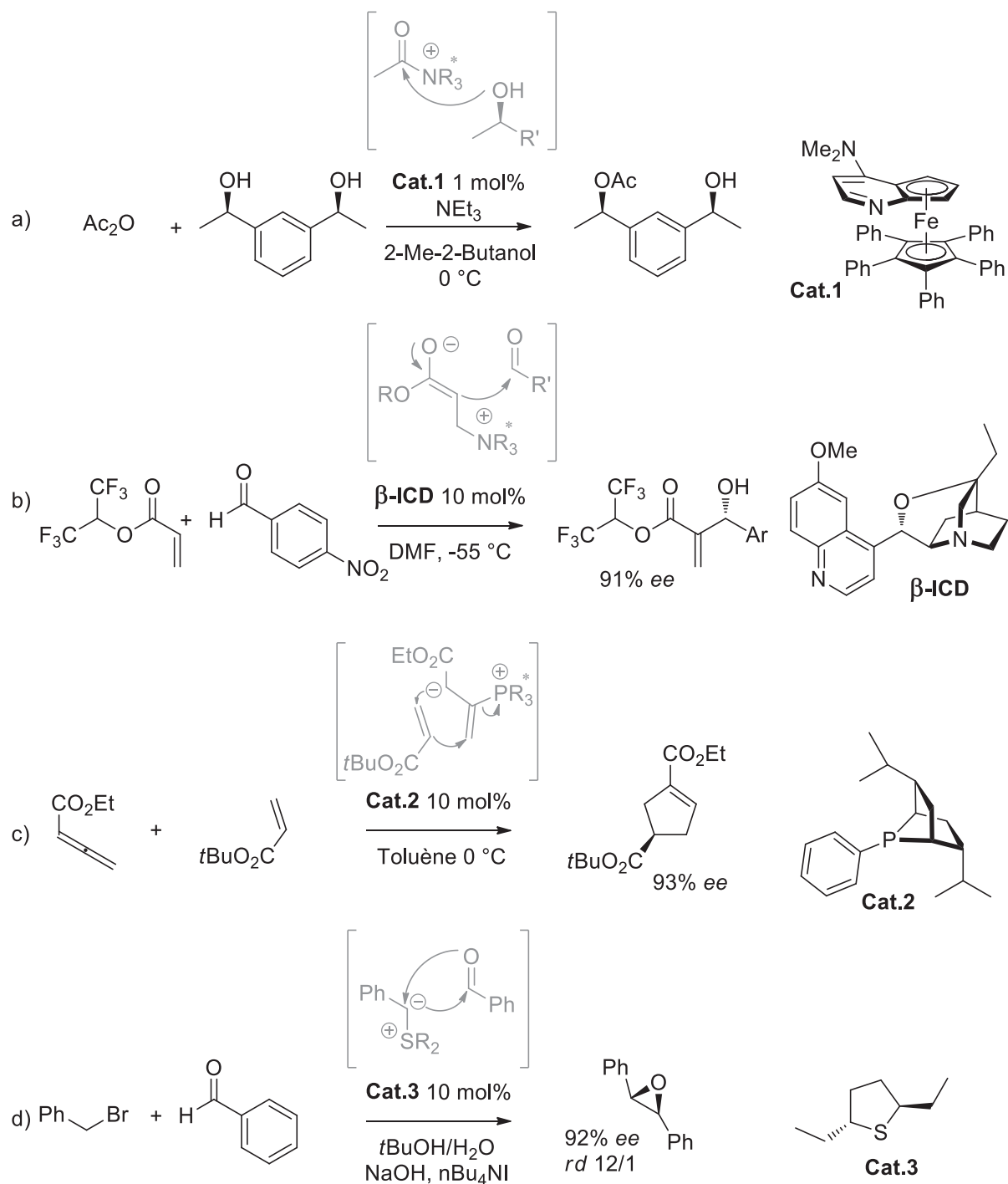
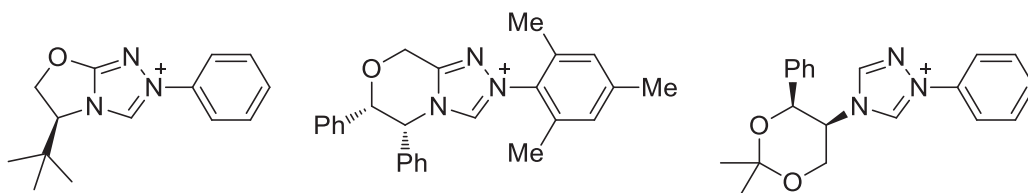
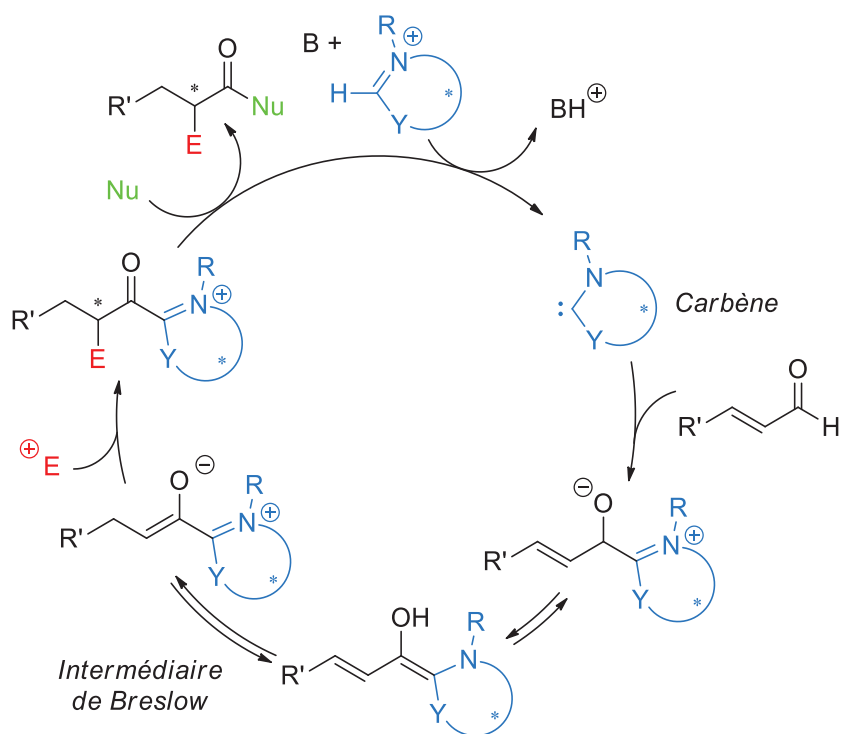
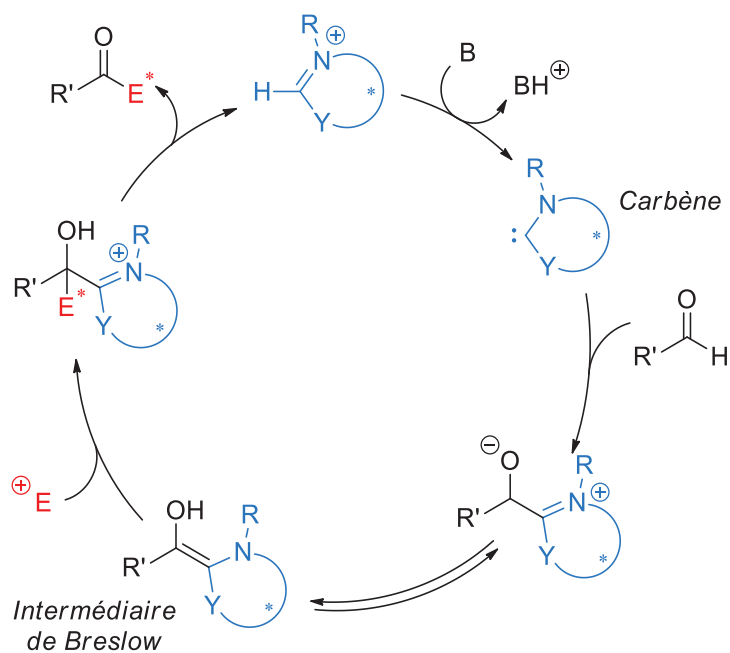


Schéma 19. Exemples de réactions catalysées par une base de Lewis

Pour les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés (Schéma 21), un réarrangement de l'intermédiaire de Breslow fournit un second intermédiaire zwitterionique qui vient alors s'additionner sur l'électrophile générant le centre stéréogène sur le carbone en  $\alpha$  du carbonyle. L'addition d'un nucléophile vient alors libérer le produit et régénérer le carbène.



### 1.2.2.2. Cas de la catalyse non-covalente

Contrairement à la catalyse covalente, la catalyse non-covalente se base sur l'utilisation d'interactions faibles afin d'aller activer un des substrats.<sup>28</sup> La conformation tridimensionnelle du complexe catalyseur-substrat est la clé de l'induction asymétrique de la réaction.

#### 1.2.2.2.1. Activation par liaisons hydrogène

Le premier mode de catalyse par interactions faibles est l'activation par liaisons hydrogène. En effet, l'interaction entre des hydrogènes pauvres en électrons et des substrats riches en électrons permet d'obtenir un effet similaire à celui d'un acide de Lewis, avec une diminution de l'énergie de l'orbitale BV du substrat (Schéma 23).

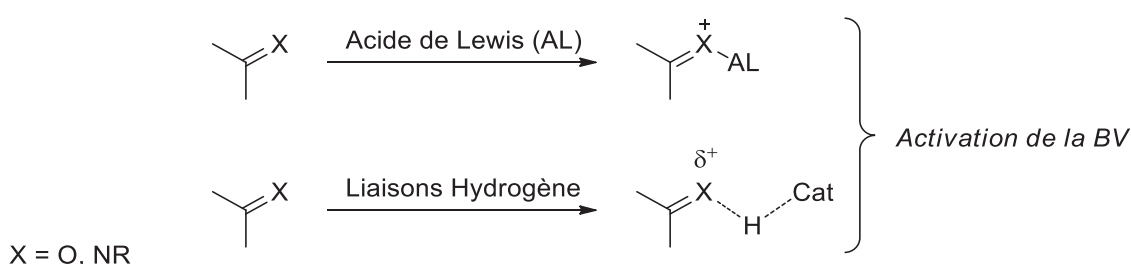


Schéma 23. Activation par liaisons hydrogène

De plus, comme les liaisons hydrogène nécessitent des angles et des distances de liaison spécifiques, cela permet d'obtenir une structure rigide pour le complexe catalyseur-substrat. L'activation par liaisons hydrogène permet de catalyser un grand nombre de réactions d'addition de nucléophiles, de cycloaddition ou de réarrangement (Schéma 24).

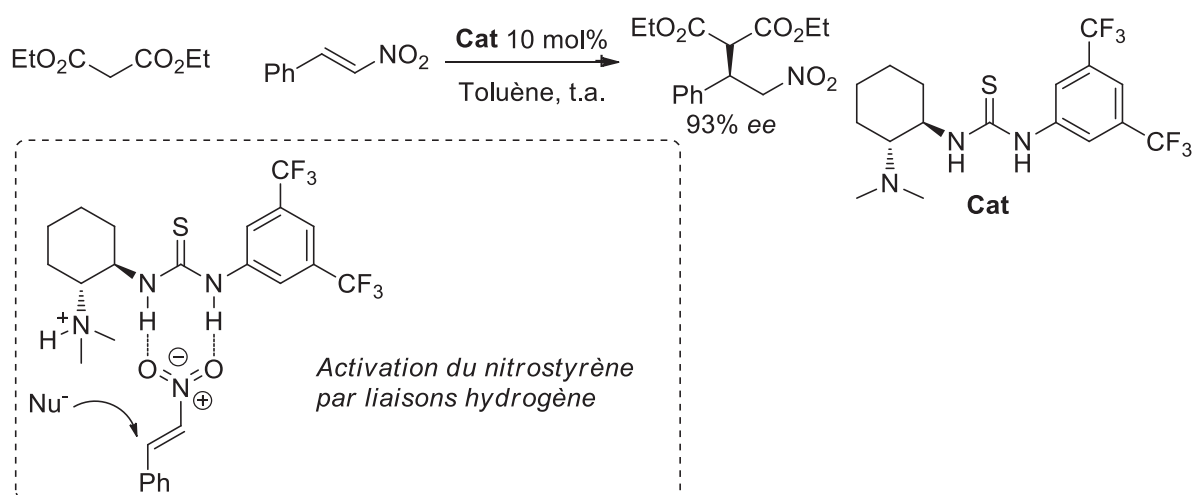


Schéma 24. Exemple d'activation par liaisons hydrogène

<sup>28</sup> Pour une revue sur la catalyse par liaisons hydrogène voir: a) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 516-32. b) Auvil, T. J.; Schafer, A. G.; Mattson, A. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2633-2646. c) Zhang, Z.; Bao, Z.; Xing, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3151-62.

#### 1.2.2.2.2. Activation par liaison avec le contre-ion

L'activation par liaison avec le contre-ion profite de l'affinité des urées et thiourées pour des anions tels que les halogénures afin de générer *in-situ* un substrat activé cationique lié par une interaction ionique à son contre-ion, lui-même lié au catalyseur chiral par liaisons hydrogène. Ainsi, on obtient formellement une paire d'ions dont l'anion est devenu chiral. Ce procédé a été mis en évidence par Jacobsen en 2007 (Schéma 25),<sup>29</sup>

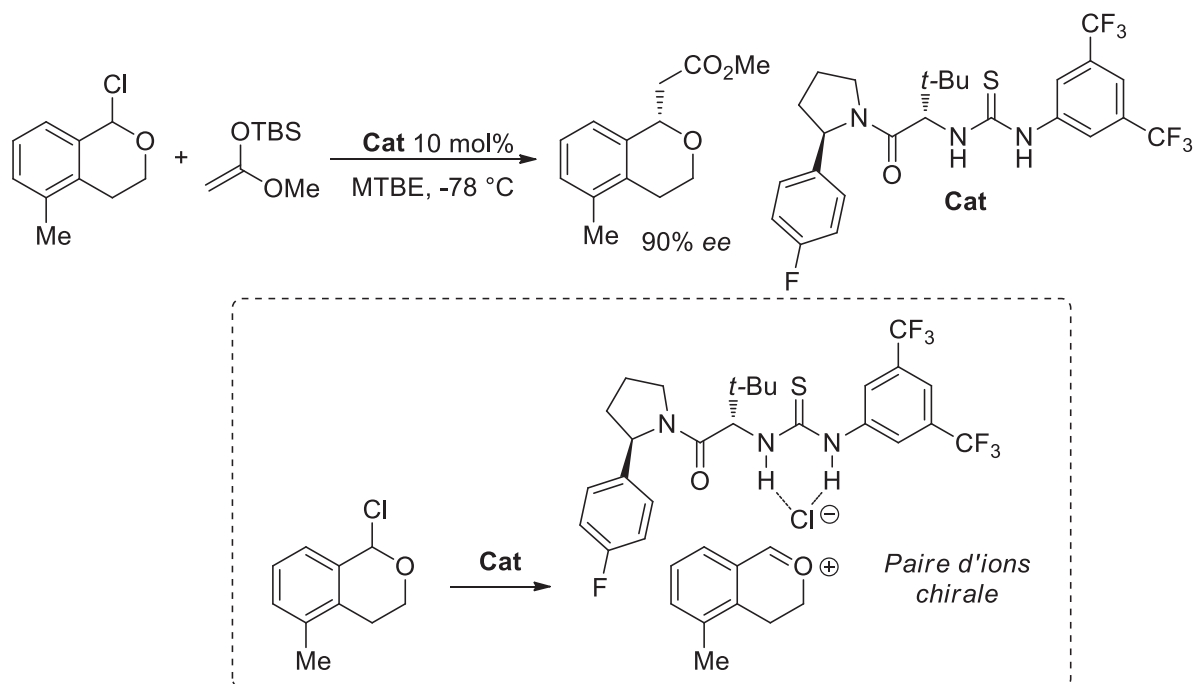


Schéma 25. Réaction d'addition énantiosélective sur un oxocarbénium

#### 1.2.2.2.3. Catalyse de type base de Brønsted

La catalyse par base de Brønsted peut se définir simplement comme l'activation d'un substrat acide par interaction entre le proton acide et la base.<sup>30</sup> Cette interaction peut être faible et conduire seulement à une augmentation de la polarisation de la liaison Y-H acide (Y = C, N, O...), ou au contraire conduire à la déprotonation du substrat acide et ainsi à la formation d'une paire d'ions chirale. L'induction asymétrique est dépendante de l'environnement du substrat au sein de ce complexe base-substrat acide. Ce type d'activation peut, par exemple, être utilisé pour la désymétrisation d'anhydrides achiraux (Schéma 26).

<sup>29</sup> Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198-9.

<sup>30</sup> Pour une revue sur la catalyse par base de Brønsted voir : Palomo, C.; Oiarbide, M.; Lopez, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-53.

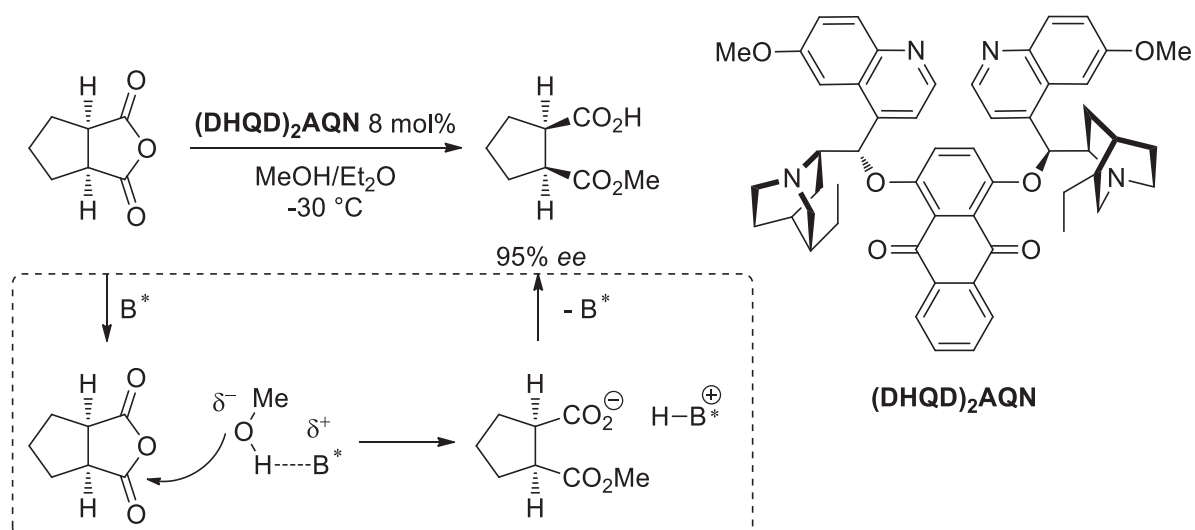


Schéma 26. Exemple de catalyse de type base de Brønsted

#### 1.2.2.2.4. Catalyse de type acide de Brønsted

La catalyse par acide de Brønsted s'appuie sur l'utilisation d'un acide fort afin de protoner un substrat basique et ainsi le rendre électrophile.<sup>31</sup> Contrairement à la catalyse par liaison hydrogène, ici le transfert de proton est complet, ce qui permet de générer une paire d'ions chirale. Dans ce domaine, les catalyseurs les plus fréquemment rencontrés sont des acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL, possédant une chiralité axiale (Schéma 27).

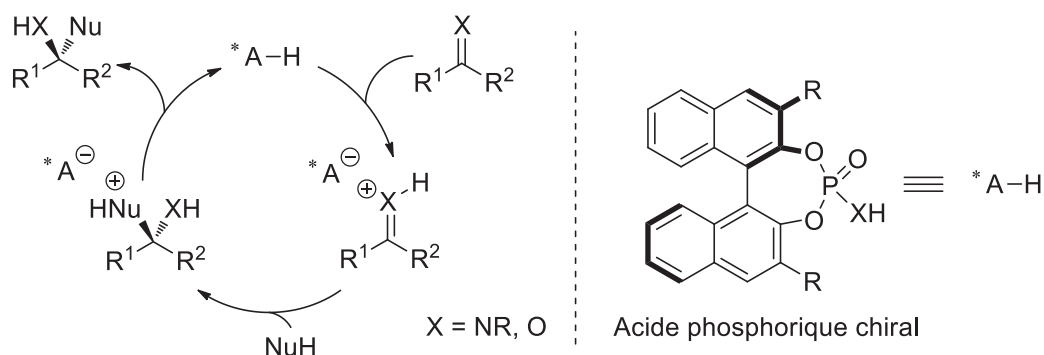


Schéma 27. Schéma général de catalyse par acide de Brønsted

#### 1.2.2.2.5. Catalyse par transfert de phase

La catalyse par transfert de phase repose sur la formation d'une paire d'ions chirale à l'interface de deux phases (liquide/liquide ou liquide/solide) afin d'extraire un réactif et l'emmener dans la phase qui contient le second réactif.<sup>32</sup> Les catalyseurs utilisés sont quasi-

<sup>31</sup> Pour une revue sur la catalyse par acide de Brønsted voir : Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2009**, 291, 395-456.

<sup>32</sup> Pour une revue sur la catalyse par transfert de phase voir : a) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222-66. b) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312-48.

exclusivement de gros cations amphiphiles, le plus souvent des ammoniums quaternaires. Le mécanisme général commence par un échange d'ions qui permet de générer la paire d'ions ammonium chiral-substrat et extraire ce dernier de la phase aqueuse ou solide (Schéma 28). Ensuite, la réaction chimique qui s'effectue libère l'ammonium chiral qui peut être engagé dans un nouveau cycle catalytique.

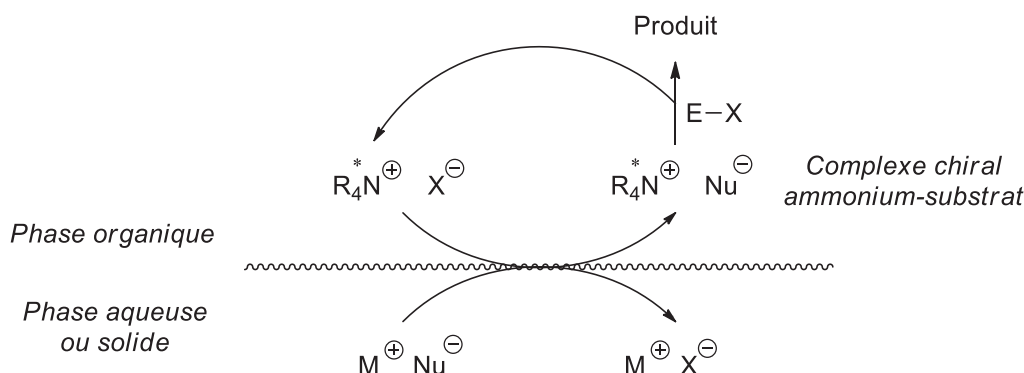


Schéma 28. Mécanisme général de catalyse par transfert de phase

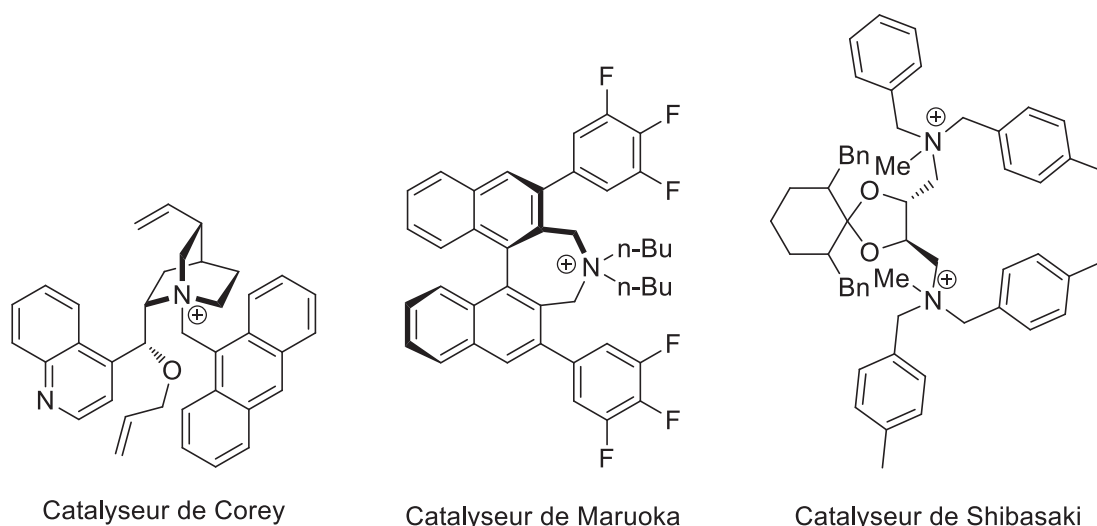


Schéma 29. Exemples de catalyseurs de transfert de phase

#### 1.2.2.2.1. Catalyse par acide de Lewis

Contrairement à la catalyse par base de Lewis, la catalyse asymétrique par des acides de Lewis organiques est encore peu répandue. Les exemples les plus fréquents concernent des réactions de type Mukaiyama Aldol, ou Diels-Alder catalysées par des triflimides silylés générés *in-situ*.<sup>33</sup> Une fois activé par addition sur un nucléophile silylé, le catalyseur peut ensuite transférer son groupement silylé sur l'électrophile, formant ainsi une paire d'ions chirale. L'électrophile, se retrouvant ainsi dans un environnement chiral, peut ensuite subir l'addition du nucléophile de manière énantiosélective (Schéma 30).

<sup>33</sup> Van Gemmeren, M.; Lay, F.; List, B. *Aldrichimica Acta* **2014**, 47, 3-13.

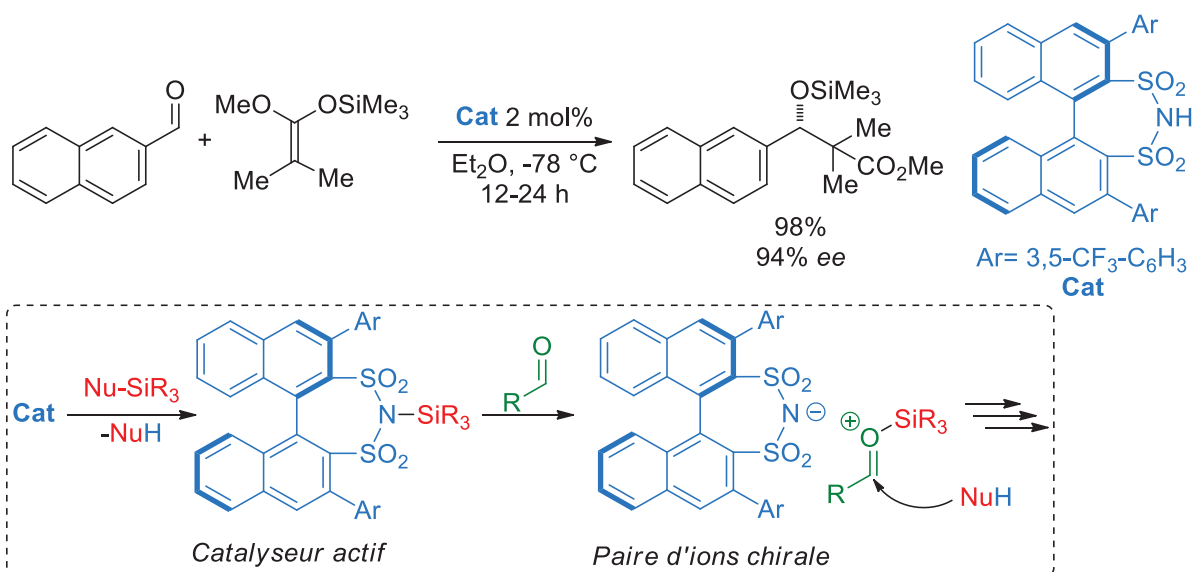


Schéma 30. Exemple de réaction Mukaiyama catalysée par un acide de Lewis silylé

### 1.2.2.3. Les catalyseurs bi-fonctionnels

Afin d'améliorer l'efficacité des réactions organocatalysées, de nombreux catalyseurs dits « bi-fonctionnels », c'est-à-dire comportant dans leur structures deux fonctions différentes et donc utilisant plusieurs modes d'activation, ont été développés (Schéma 31).<sup>34</sup> Cela peut permettre, entre autres, d'activer de manière simultanée le nucléophile et l'électrophile, et donc de rapprocher ceux-ci dans l'état de transition. Cette démarche permet d'aller plus loin que la bi-catalyse car on peut considérer ici que les deux catalyseurs sont sur la même molécule permettant ainsi de gagner en efficacité et en économie d'atomes.

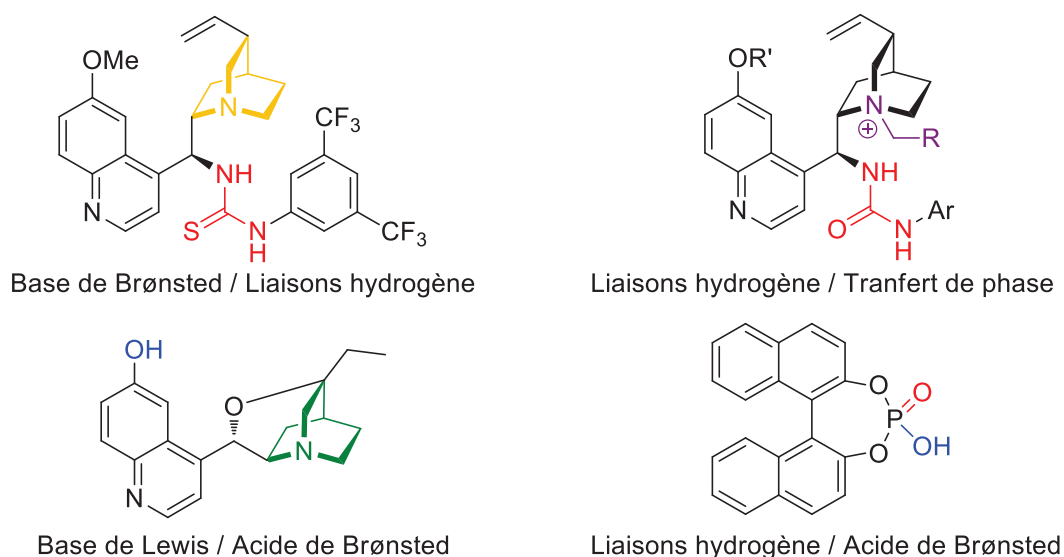


Schéma 31. Exemples de catalyseurs bifonctionnels

<sup>34</sup> Pour une revue sur les catalyseurs bi-fonctionnels voir : Bhadury, P.; Song, B.-A.; Yang, S.; Hu, D.-Y.; Xue, W. *Curr. Org. Synth.* **2009**, 6, 380-399.

## 1.3. Contexte du sujet

### 1.3.1. Les pyrazolidinones

#### 1.3.1.1. Intérêts des pyrazolidinones

De le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de pyrazolidinones car ces composées sont utiles dans la préparation de composés d'intérêt tels que les pyrazolines,<sup>35</sup> les azotropanes,<sup>36</sup> ou bien encore en tant que précurseurs de  $\beta$ -aminoacides.<sup>37</sup> De plus, certaines structures de pyrazolidinones possèdent intrinsèquement une activité en milieu biologiques comme agents antibactériens,<sup>38</sup> ou anti-Alzheimer<sup>39</sup> (Schéma 32).

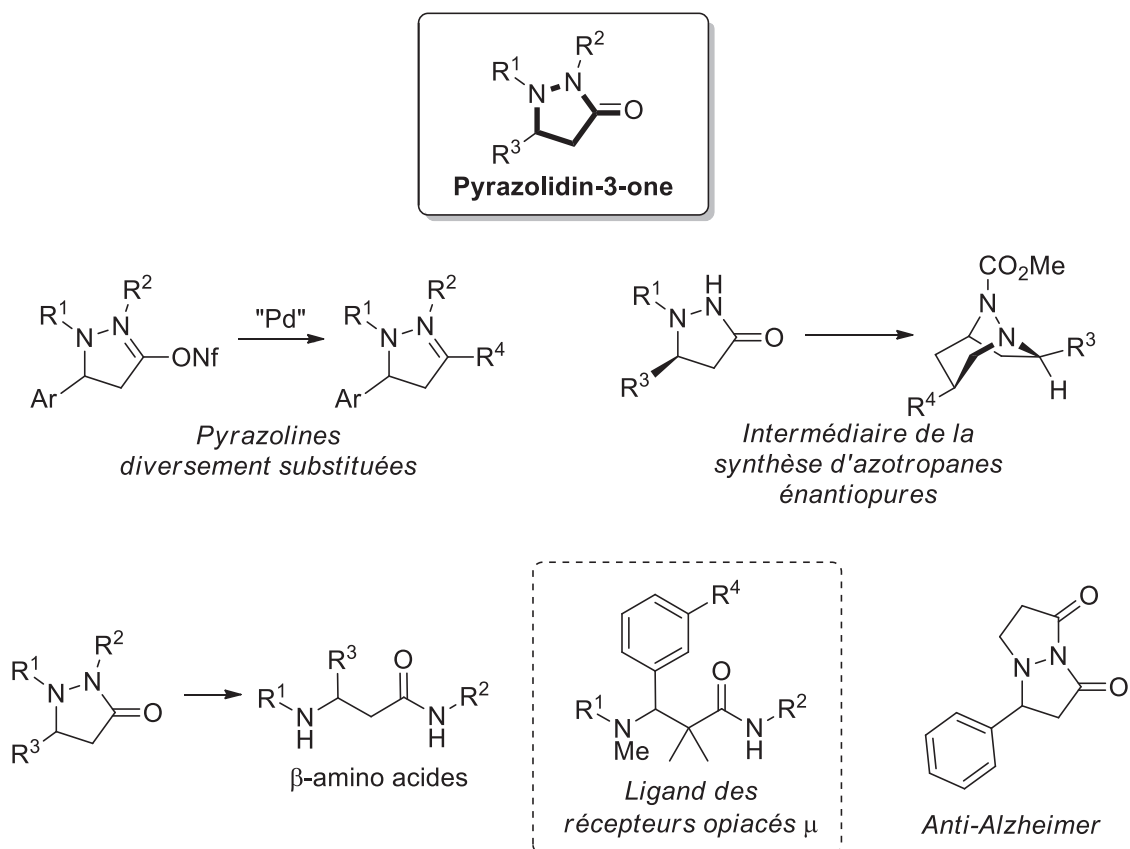


Schéma 32. Exemples d'applications biologiques de pyrazolidinones

<sup>35</sup> Grimm, J. B.; Wilson, K. J.; Witter, D. J. *J Org Chem* **2009**, 74, 6390-3.

<sup>36</sup> Teerhuis, N. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 155-158

<sup>37</sup> Allen, M. P.; Blake, J. F.; Bryce, D. K.; Haggan, M. E.; Liras, S.; McLean, S.; Segelstein, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 523-526.

<sup>38</sup> Couloigner, E.; Cartier, D.; Labie, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2205-2206.

<sup>39</sup> Kosower E.M.; Hershkowitz E. Isr. Patent IL 94658, 1994

Récemment des pyrazolidinones ont aussi été utilisées en organocatalyse, par exemple en tant que catalyseur de type iminium (Schéma 33).<sup>40</sup>

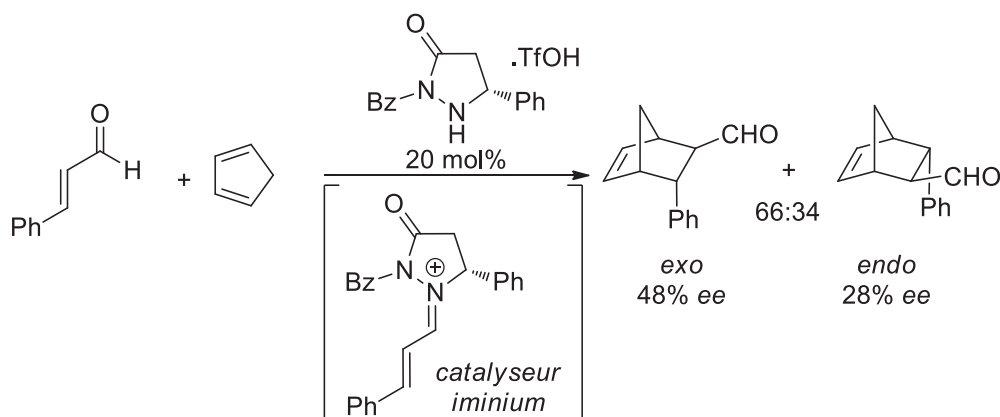


Schéma 33. Exemples d'utilisations directes de pyrazolidinones

### 1.3.1.2. Les synthèses énantiosélectives catalysées de pyrazolidinones

Malgré le nombre croissant d'applications de ces pyrazolidinones, très peu de synthèses catalytiques énantiosélectives avaient été proposées avant le début de cette thèse.

En catalyse organométallique, le premier exemple de synthèse énantiosélective a été proposé par le groupe de Kobayashi.<sup>41</sup> Utilisant l'addition énantiosélective d'un énolate silylé sur une hydrazone, catalysée par un sel de zirconium, il obtient un ester comportant une hydrazine en position  $\beta$  avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique. Un exemple de cyclisation à l'aide d'iodure de samarium permet d'obtenir la pyrazolidinone correspondante avec une bonne rétention de l'excès énantiomérique (Schéma 34).

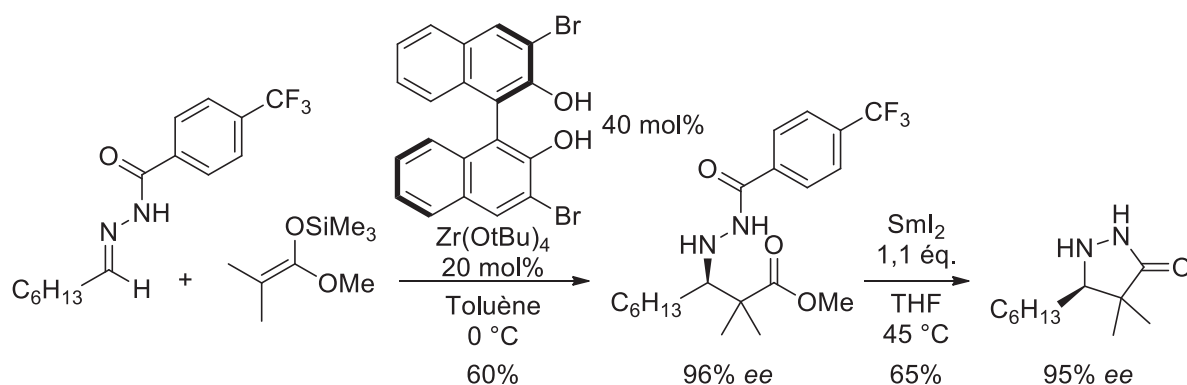


Schéma 34. Synthèse énantiosélective proposée par Kobayashi

En 2007, le groupe de Sibi a proposé une autre approche basée sur l'utilisation d'un catalyseur de magnésium complexé par une bis-oxazoline chirale.<sup>42</sup> Ainsi, une réaction d'aza-

<sup>40</sup> Gould, E.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Reid, M.; Smith, A. D. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8992-9008.

<sup>41</sup> Kobayashi, S.; Hasegawa, Y.; Ishitani, H. *Chem. Lett.* **1998**, 1131-1133

<sup>42</sup> Sibi, M. P.; Soeta, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4522-3.

Michael sur un acrylamide, suivie d'une cyclisation intramoléculaire permet de générer des pyrazolidinones chirales de façon monotope avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 35). Néanmoins, la bonne sélectivité de la réaction est limitée à l'utilisation d'acrylamides aliphatiques.

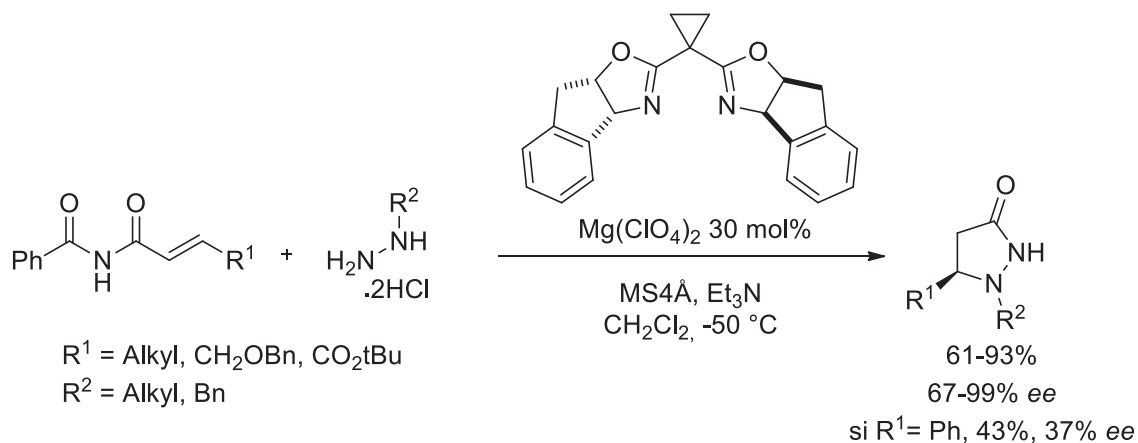


Schéma 35. Synthèse énantiosélective proposée par Sibi

La première synthèse énantiosélective organocatalysée de pyrazolidinones a été publiée en 2008 par le groupe de Scheidt et repose sur l'utilisation de carbènes afin de promouvoir une réaction d'addition d'un aldéhyde insaturé sur un diazène.<sup>43</sup> Un exemple avec un carbène chiral permet d'obtenir la pyrazolidinone correspondante avec un rendement de 61% et un excès énantiomérique de 90% (Schéma 36).

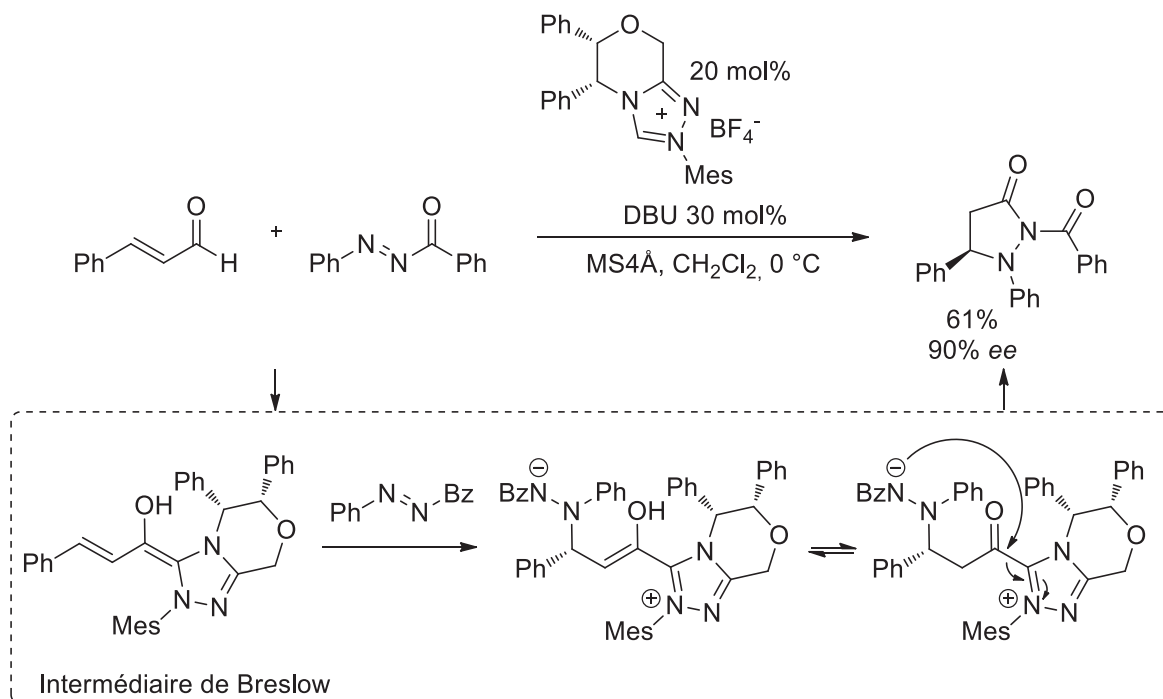
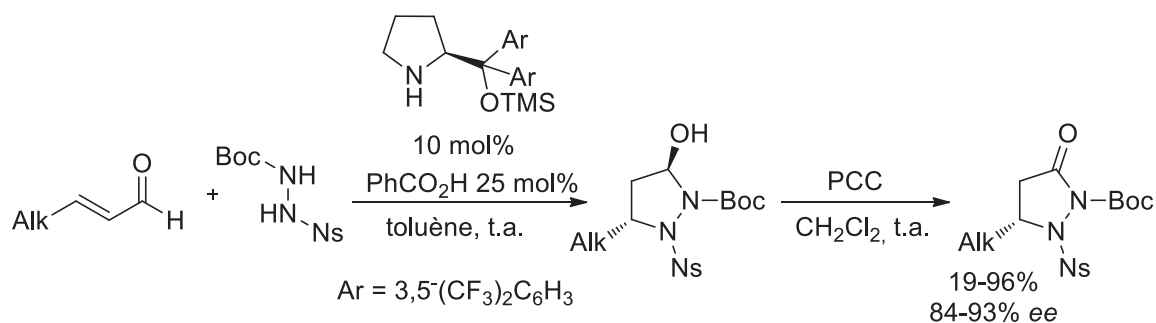


Schéma 36. Synthèse énantiosélective proposée par Scheidt

<sup>43</sup> Chan, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2740-1

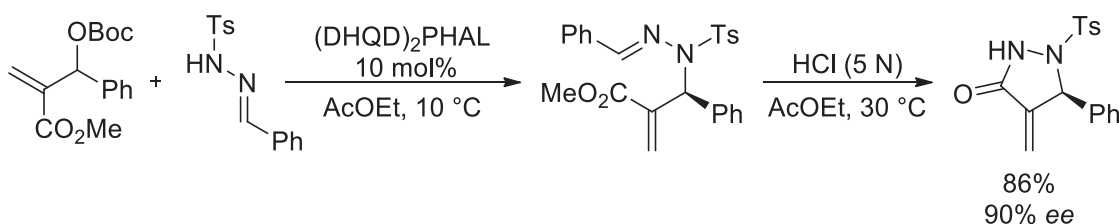
Une deuxième synthèse de pyrazolidinones organocatalysée, en deux étapes, a été proposée par le groupe de Vicario en 2012.<sup>44</sup> Une réaction d'aza-Michael entre une hydrazine et un aldéhyde insaturé, catalysée par le catalyseur de Jørgensen-Hayashi, suivie d'une étape de cyclisation permet l'obtention d'une pyrazolidin-2-ol intermédiaire. Celle-ci peut alors être oxydée afin de conduire à la pyrazolidinone correspondante avec des rendements faibles à très bons et de bons excès énantiomériques (Schéma 37). Il est à noter que la nature des substituants Boc et Nosyl sur les atomes d'azote, ainsi que la substitution par un groupement alkyle sont très importants en termes de rendements et d'énantiosélectivité, limitant quelque peu la méthode.



**Schéma 37. Synthèse énantiosélective proposée par Vicario**

On voit ainsi que sur les quatre méthodologies catalytiques énantiosélectives pré-existantes pour la formation de pyrazolidinones, deux ne présentent qu'un seul exemple asymétrique et les deux autres ne tolèrent en position 5 que des substituants de type alkyle. C'est dans ce contexte que nous désirions proposer notre propre méthodologie pour la synthèse de ce type d'hétérocycles.

Vers la fin de cette thèse, de nouveaux exemples de synthèse énantiosélective de pyrazolidinones ont été proposés. Le premier par le groupe de Wang,<sup>45</sup> et repose sur une réaction organocatalysée énantiosélective de type Morita-Baylis-Hillman, suivie par une étape de cyclisation en milieu acide (Schéma 38). Encore une fois, un seul exemple est proposé.



**Schéma 38. Exemple de synthèse énantiosélective proposée par Wang**

<sup>44</sup> Fernandez M.; Reyes E.; Vicario J. L.; Badia D.; Carrillo L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 371-376

<sup>45</sup> Yao, L.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 384-388.

Un second exemple concerne une réaction de cyclocondensation entre une azométhine imine *C,N*-cyclique et un aldéhyde  $\alpha$ -chloré catalysée par une carbène.<sup>46</sup> Les rendements sont bons ainsi que les excès énantiomériques, mais seulement dans le cas d'aldéhydes  $\alpha$ -aliphatiques (Schéma 39).

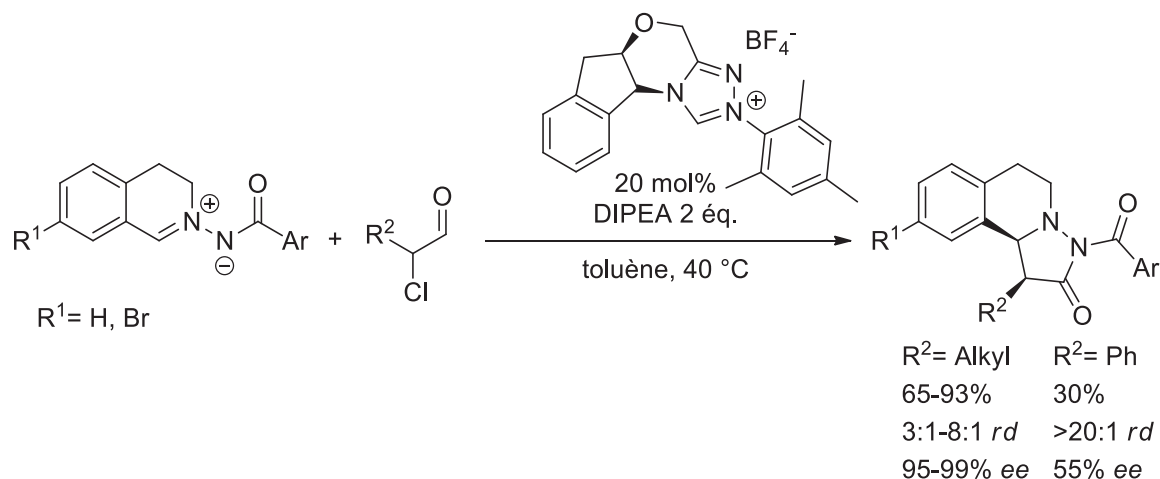


Schéma 39. Synthèse de pyrazolidinones *via* des azométhine imines par catalyse carbène

Un troisième exemple impliquant des azométhine imines *C,N*-cycliques a été développé par le groupe de Studer.<sup>47</sup> Le partenaire est ici un acide carboxylique activé dans un premier temps sous forme d'un anhydride mixte, puis par une base de Lewis chirale (Schéma 40). Les pyrazolidinones correspondantes sont obtenues avec de bons rendements, une bonne diastéréosélectivité et de bons excès énantiomériques. Néanmoins, les seuls exemples présentés concernent des acides carboxyliques  $\alpha$ -substitués par des groupements aromatiques ou hétéro-aromatiques.

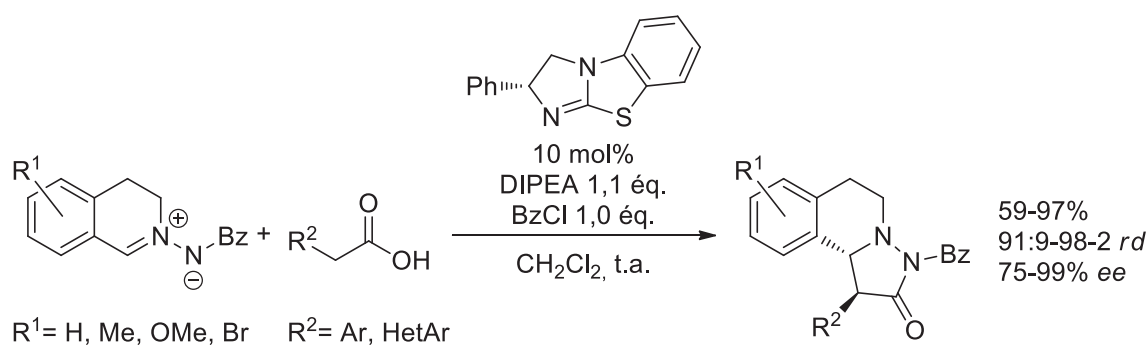


Schéma 40. Synthèse de pyrazolidinones *via* des azométhine imines par catalyse base de Lewis

Un dernier exemple méritant d'être noté permet d'obtenir des pyrazolidinones de manière énantiosélective *via* l'hydrogénation asymétrique de noyaux pyrazol-5-ols.<sup>48</sup> Cette

<sup>46</sup> Gao, Z. H.; Chen, X. Y.; Cheng, J. T.; Liao, W. L.; Ye, S. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9328-31.

<sup>47</sup> Hesping, L.; Biswas, A.; Daniliuc, C. G.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1252-1257.

<sup>48</sup> Chen, Z.-P.; Chen, M.-W.; Shi, L.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 3415-3419.

réaction profite de l'isomérisation des pyrazol-5-ols sous catalyse acide de Brønsted pour en faciliter l'hydrogénation par un complexe de palladium chiral (Schéma 41).

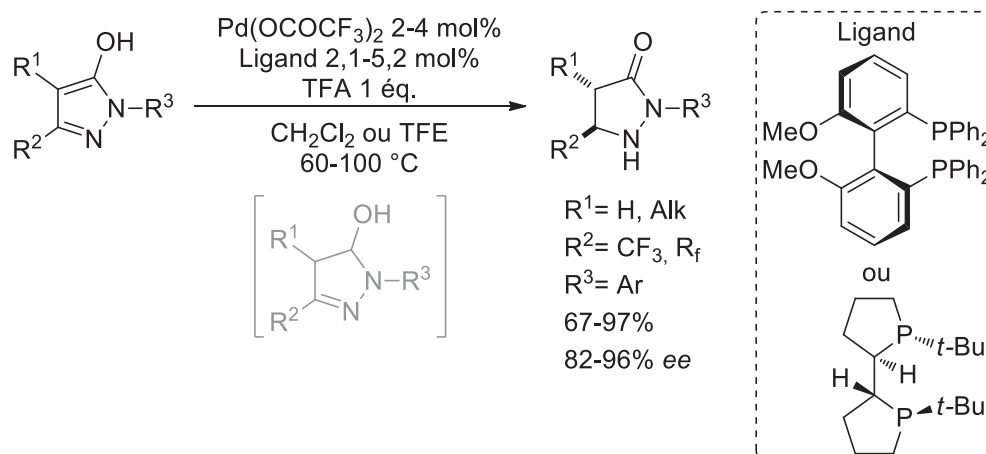


Schéma 41. Hydrogénation énantiosélective de pyrazol-5-ols

### 1.3.2. Résultats préliminaires

#### 1.3.2.1. Des pyrazolines aux pyrazolidinones

Au cours de sa thèse, de très bons résultats avaient été obtenus par Olivier Mahé sur la synthèse énantiosélective de pyrazolines mettant en jeu un catalyseur par transfert de phase dérivé des alcaloïdes du *Quinquina* dans une réaction d'aza-Michael/cyclocondensation (Schéma 42).<sup>49</sup> Néanmoins, cette méthodologie est limitée par l'utilisation de chalcones, ce qui ne permet d'obtenir que des pyrazolines substituées en positions 3 et 5 par des groupements aromatiques.

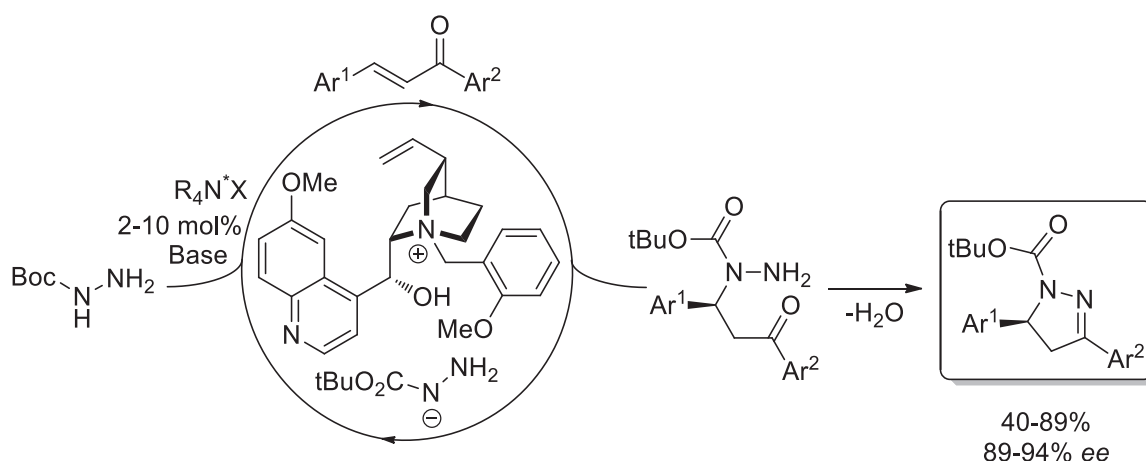


Schéma 42. Synthèse énantiosélective de pyrazolines par transfert de phase

A mon arrivée dans le groupe, mon projet était de reprendre ce mécanisme réactionnel efficace et de le transposer à des systèmes de type amides insaturés en tant que mimes de chalcones (Schéma 43). Ainsi après la réaction d'aza-Michael, la fonction amide possède un groupement partant intrinsèque qui peut être éliminé lors de l'étape de cyclocondensation, rendant ainsi irréversible la réaction. On obtiendrait alors une pyrazolidinone de manière énantiosélective sous l'influence d'un organocatalyseur énantiopure.

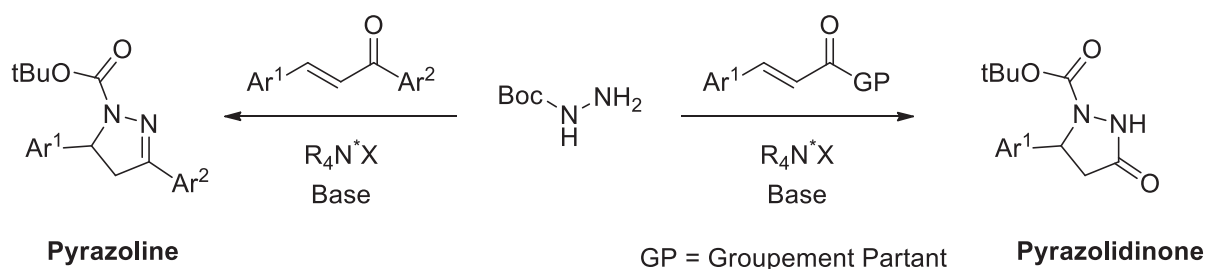


Schéma 43. Idée de base du projet

<sup>49</sup> Mahe, O.; Dez, I.; Levacher, V.; Briere, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7072-5.

### 1.3.2.2. Résultats obtenus

Nous avons choisi de commencer notre étude en utilisant l'acyl-pyrrole **1a** en tant qu'analogue de chalcones. En effet, l'énergie de l'orbitale basse vacante de celui-ci est similaire à celui des chalcones (respectivement -2,06 eV et -2.09 eV) et on peut donc s'attendre à un comportement similaire.<sup>50</sup> Cette stratégie a déjà été employée avec succès dans des réactions organocatalysées de type Henry ou Michael.<sup>51</sup> Le groupement partant avait pu ensuite, dans une seconde réaction, être éliminé facilement. Il était donc envisageable, dans notre cas, d'effectuer cette séquence de façon monotope.

Les premiers tests effectués (Schéma 44) ont montré la formation de trois produits différents dans le milieu réactionnel : la pyrazolidin-(1*H*)-3-one **3**, la pyrazolidin-(2*H*)-3-one **4** et l'hydrazino-acide **5**. On constate clairement, un problème de sélectivité de l'addition 1,2 *versus* 1,4 ainsi que l'addition de l'azote primaire ou secondaire de l'hydrazine lors de la réaction d'aza-Michael.

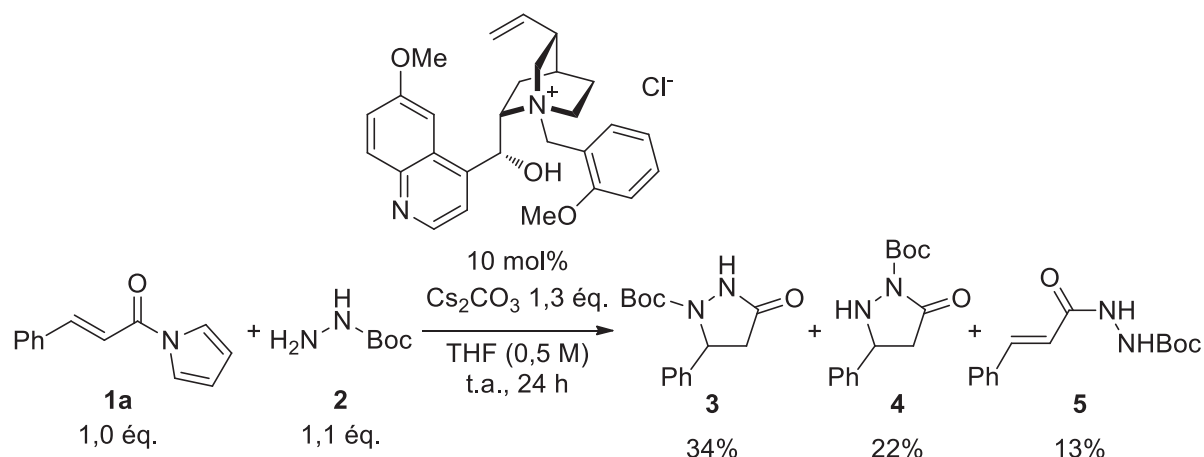


Schéma 44. Réaction utilisant l'acyl-pyrrole **1a**

La formation du produit **3** peut s'expliquer à la fois par l'addition 1,4 de l'azote secondaire de l'hydrazine **2** sur l'acyl-pyrrole **1a** suivie d'une cyclocondensation, ainsi que par l'addition 1,2 de l'azote primaire du composé **2** suivie par une réaction d'aza-Michael intramoléculaire du produit **5** (Schéma 45).

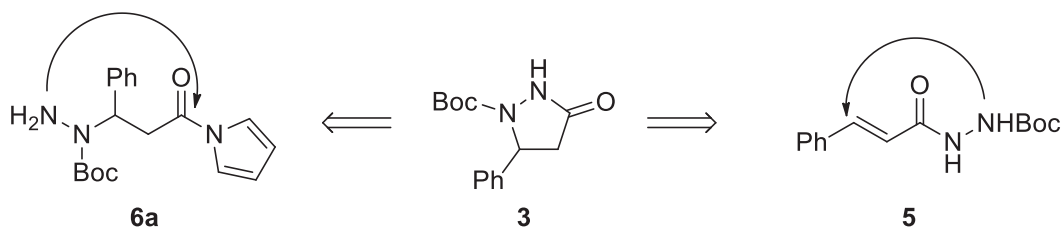


Schéma 45. Voies d'accès au produit **3**

<sup>50</sup> Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559-70.

<sup>51</sup> Monge, D.; Jiang, H.; Alvarez-Casao, Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4494-504 et ses références.

L'hydrazino-acide **5** a alors été synthétisé par un couplage peptidique classique puis mis en réaction en présence de base forte (Schéma 46). Au bout de vingt-quatre heures, aucun produit de cyclisation n'a pu être observé par RMN  $^1\text{H}$ , suggérant que le produit **3** est probablement issu d'une réaction d'aza-Michael générant l'intermédiaire **6a** puis d'une cyclocondensation intramoléculaire.

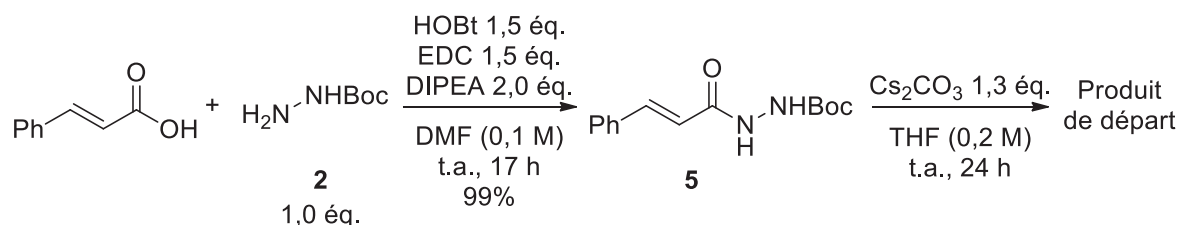


Schéma 46. Tentative de synthèse de pyrazolidinones *via* le produit **5**

Lorsque l'on remplace le carbonate de césium par le carbonate de potassium on observe dans ces conditions plus douces la formation du produit d'aza-Michael **7a**, issu de l'addition de l'azote primaire de l'hydrazine **2** sur l'acyl-pyrrole **1a** (Schéma 47).

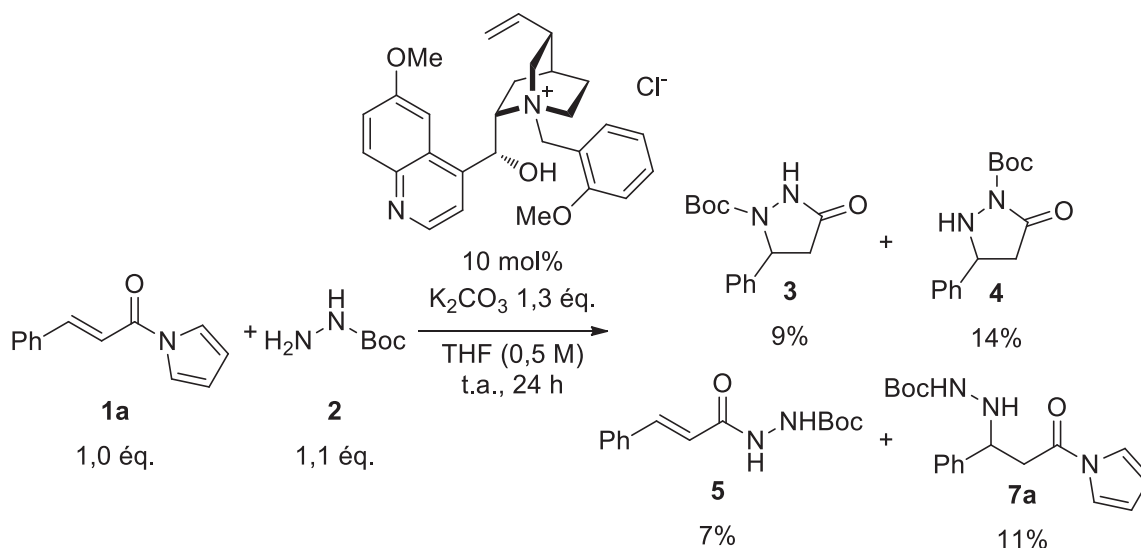


Schéma 47. Réaction en présence de carbonate de potassium

Pour aller plus loin dans cette démarche, nous avons testé des conditions encore moins basiques en utilisant une base de Brønsted organique. Le produit **7a** a pu être ainsi obtenu de manière totalement sélective en utilisant 30 mol% de DABCO (Schéma 48). La cyclisation de **7a** a ensuite été effectuée en le mettant en réaction avec une base forte et le produit **4** est obtenu de manière quantitative. On vérifie donc que le produit **7a** est un intermédiaire dans la synthèse du produit **4**. L'utilisation de conditions faiblement basiques permet de résoudre le problème de chimiosélectivité observé avec les bases carbonatées en catalysant uniquement la réaction d'aza-Michael de l'azote primaire de l'hydrazine.

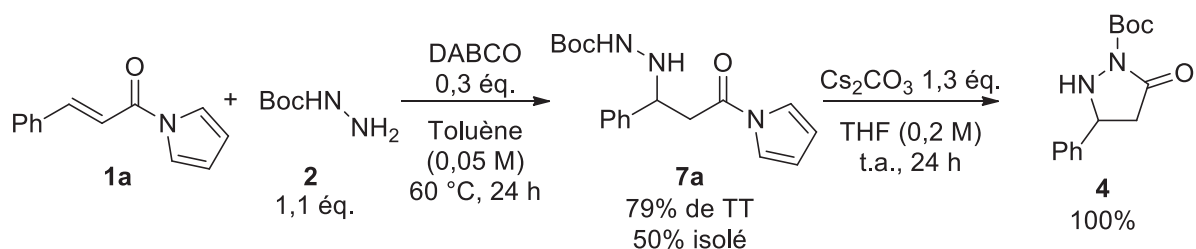


Schéma 48. Synthèse de la pyrazolidinone **4** *via* le produit **7a**

Confrontés à ces nouveaux résultats, nous nous sommes demandés s'il serait plus efficace de générer le produit **7a** de manière énantiosélective *via* l'utilisation d'une base de Brønsted chirale pour ensuite le cycliser en conditions basiques fortes et ainsi obtenir la pyrazolidinone **4** de manière énantiosélective.

Dans la littérature, l'addition énantiosélective d'hydrazine sur des chalcones est par ailleurs déjà connue en chimie organométallique (Schéma 49).<sup>52</sup>

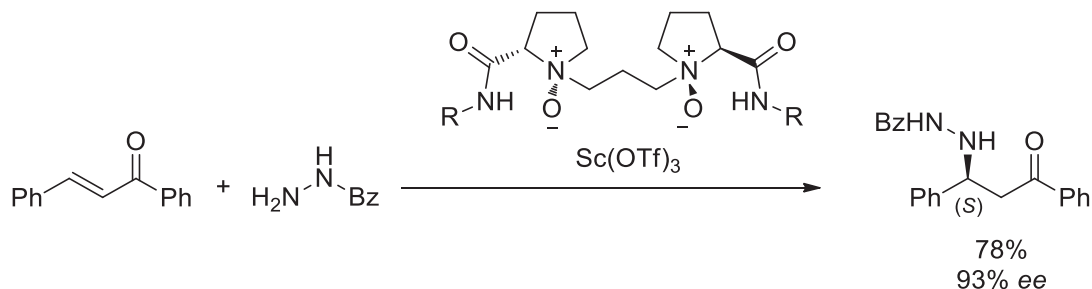
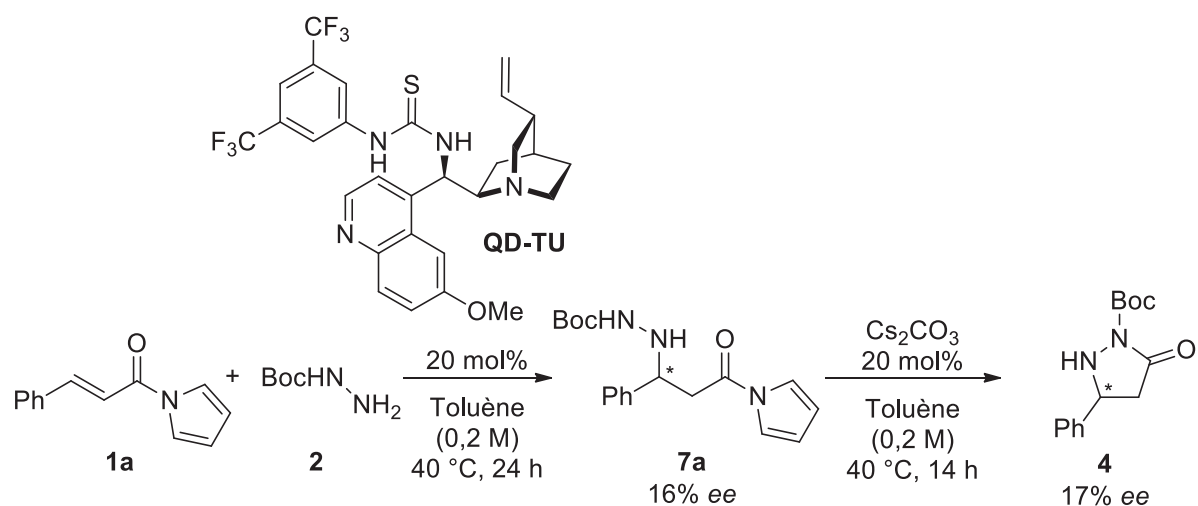


Schéma 49. Exemple d'addition d'hydrazine énantiosélective métallocatalysée

Dans un premier temps, afin d'obtenir une preuve de concept, la réaction entre l'acylpyrrole **1a** et l'hydrazine **2** a été conduite dans le toluène à 40 °C pendant 24 heures en présence de **QD-TU**. Cette réaction nous a permis d'obtenir le produit **7a** de manière sélective et avec un excès énantiomérique de 16%. Afin de valider notre approche, 20 mol% de carbonate de césium ont ensuite été rajoutés et la pyrazolidinone **4** a alors été obtenue avec un excès énantiomérique de 17%. Cela prouve bien que l'on peut facilement obtenir la pyrazolidinone **4** en effectuant deux réactions séquentielles, sans formation de sous-produits et sans racémisation (Schéma 50).

Ensuite différents catalyseurs ont été testés (Tableau 1 et Schéma 51). L'utilisation de la **QN-TU** à température ambiante a permis d'obtenir le produit avec une faible conversion de 13% mais avec un excès énantiomérique de 19% (Tableau 1, entrée 1). Aucun effet de la fonctionnalisation de la quinoléine n'est observé lorsque la **CD-TU** est utilisée (entrée 2). Une étude de température sur la **CD-TU** nous montre que la conversion peut être améliorée en augmentant la température, sans diminution significative de l'excès énantiomérique (entrées 3-4).

<sup>52</sup> Jiang, J.; Cai, Y.; Chen, W.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4016-8.

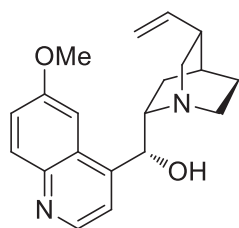


**Tableau 1. Résultats du criblage de catalyseur pour la réaction d'aza-Michael**

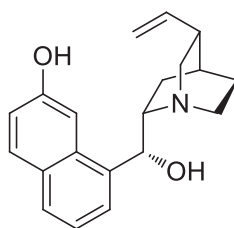
| Entrée          | Catalyseur             | T° (°C) | 7a (%) | ee (%) |
|-----------------|------------------------|---------|--------|--------|
| 1               | QN-TU                  | 20      | 13     | 19     |
| 2               | CD-TU                  | 20      | 12     | 18     |
| 3               | CD-TU                  | 40      | 24     | 18     |
| 4               | CD-TU                  | 60      | 49     | 17     |
| 5               | QD-TU                  | 40      | 21     | -16    |
| 6               | QN                     | 40      | 30     | 0      |
| 7 <sup>a</sup>  | Cupréine               | 40      | 19     | 5      |
| 8               | QN-NH <sub>2</sub>     | 40      | 10     | 1      |
| 9               | 8a                     | 40      | 4      | 4      |
| 10              | 8b                     | 40      | 11     | -3     |
| 11              | 8c                     | 40      | 6      | -2     |
| 12              | 8d                     | 40      | 10     | 33     |
| 13 <sup>a</sup> | 8d                     | 40      | 34     | 38     |
| 14              | 8e                     | 40      | 8      | 8      |
| 15              | 8f                     | 40      | 10     | 4      |
| 16              | 8g                     | 40      | 29     | 17     |
| 17              | Indanol-TU             | 40      | 14     | -9     |
| 18              | Thiourée de Takemoto   | 40      | 37     | 14     |
| 19              | (QN) <sub>2</sub> SQ   | 40      | 6      | 8      |
| 20              | (DHQ) <sub>2</sub> Pyr | 40      | 8      | 6      |

<sup>a</sup> Avec 1.0 éq. de Diméthylacétamide

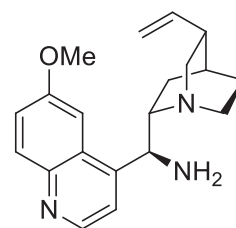
Quinine (QN)  
Quinidine (QD)  
Cinchonidine (CD)  
Cinchonine (CN)



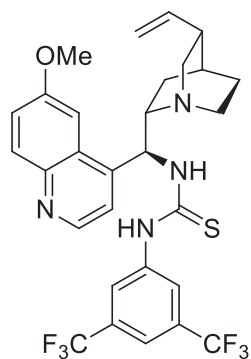
QN



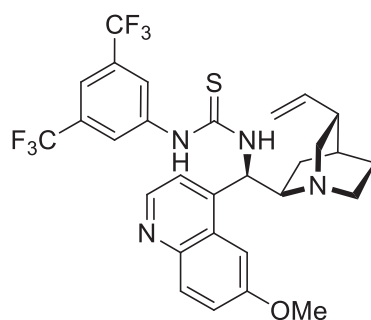
cupréine



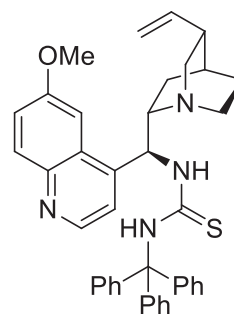
QN-NH<sub>2</sub>



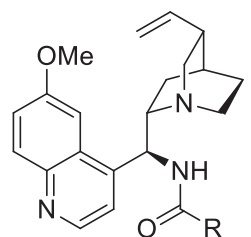
QN-TU R = OMe  
CD-TU R = H



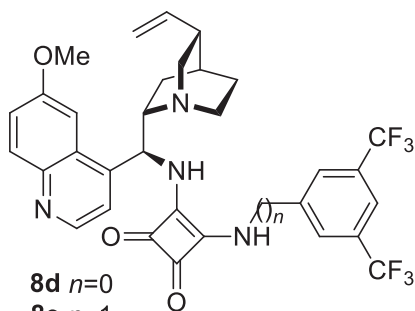
QD-TU



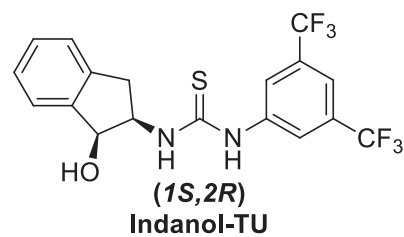
8a



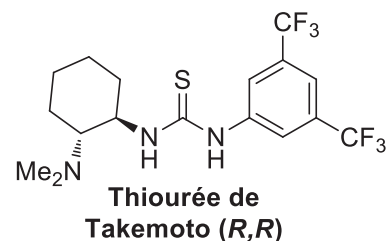
8b R = Me  
8c R = 2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



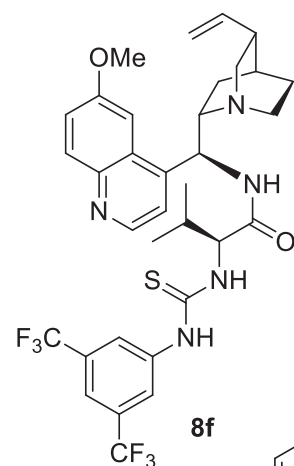
8d n = 0  
8e n = 1



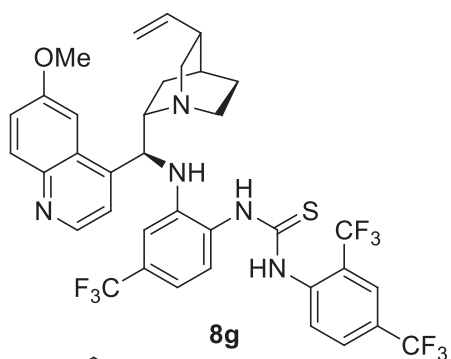
Indanol-TU



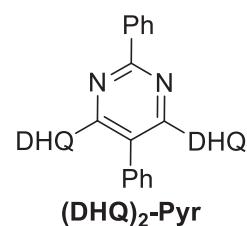
Thiourée de  
Takemoto (R,R)



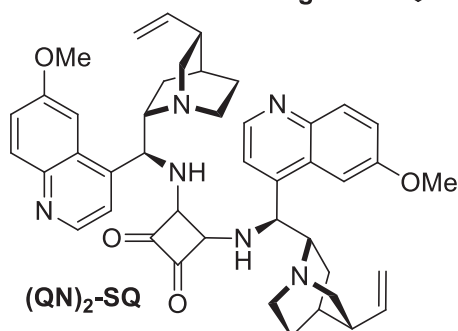
8f



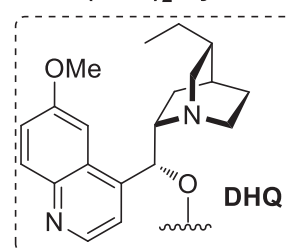
8g



(DHQ)<sub>2</sub>-Pyr



(QN)<sub>2</sub>-SQ



DHQ

Schéma 51. Catalyseurs testés sur la réaction d'aza-Michael

Par la suite nous avons donc continué le criblage des catalyseurs à 40 °C pour avoir une meilleure idée de l'accélération apportée par le catalyseur. La **QD-TU** permet d'obtenir le produit de configuration opposée avec une conversion et une énantiosélectivité similaire à la **CD-TU** (entrée 5). La quinine (**QN**) permet d'obtenir le produit à hauteur de 30% mais de manière racémique (entrée 6). La cupréine et la 9-épi-amino-quinine (**QN-NH<sub>2</sub>**) ne permettent pas non plus d'obtenir le produit avec un bon excès énantiomérique (entrées 7 et 8). Nous nous sommes donc concentrés par la suite sur des catalyseurs possédant une fonction donneuse de liaisons hydrogène. Le catalyseur **8a** avec sa fonction thiourée encombrée n'est plus du tout efficace (entrée 9) de même que les catalyseurs **8b** et **8c** possédants des fonctions amides (entrées 10 et 11). Les squaramides **8d** et **8e** ont ensuite été testés. Le composé **8e** fournit difficilement le produit (entrée 14) alors que **8d** permet d'obtenir le produit **7a** avec un excès énantiomérique de 33% et une conversion de seulement 10% (entrée 12). Le catalyseur **8d** étant faiblement soluble dans le toluène, un équivalent de diméthylacétamide est ajouté et on obtient alors une conversion de 34% et une augmentation de l'excès énantiomérique à 38% (entrée 13). Cet effet de solubilisation des squaramides avait déjà été décrit dans la littérature, notamment par Jørgensen.<sup>53</sup> D'autres thiourées greffées avec des motifs peptidiques (entrée 15), diamine (entrée 16), indanol (entrée 17), ainsi que la thiourée de Takemoto (entrée 18) ont aussi été testées, sans amélioration des résultats. Enfin, deux catalyseurs dimériques, comportant un lien squaramide (entrée 19) et diphenylpyrimidine (entrée 20), ont eux aussi été testés sans fournir de meilleurs résultats. Au final, les meilleures conditions obtenues sont celles utilisant le catalyseur **8d** en présence de diméthylacétamide, mais l'excès énantiomérique obtenu de 38% est loin d'être satisfaisant.

Parallèlement, divers amides ont été testés en utilisant la **QN-TU** comme catalyseur (Tableau 2). Un premier substrat comportant une fonction oxazolidinone **1b** et dont la BV est théoriquement proche de celle de l'acyl-pyrrole,<sup>54</sup> a été testé mais aucun produit n'a été obtenu (entrée 2). Deux imidazoles **1c** et **1d**, théoriquement plus réactifs ont été synthétisés et testés.<sup>54</sup> Deux produits sont obtenus en mélange (entrées 3-7), le produit **4** issu de la cyclisation *in-situ* du produit **7**, ainsi que le produit **5** issu de l'addition directe de l'hydrazine sur la fonction amide. Ceci est en accord avec le fait que l'imidazole est en général un meilleur groupe partant que le pyrrole. Malheureusement, même en faisant varier la température (entrées 4, 5 et 7), il ne nous a pas été possible d'obtenir une bonne sélectivité pour le produit d'aza-Michael. Deux autres substrats, comportant un benzotriazole **1e** et un pyrazole **1f** ont aussi été utilisés, mais fournissent de façon quasi-exclusive le produit **5** (entrées 8-11).

De tous les substrats testés, l'acyl-pyrrole se trouve être le seul fournissant une sélectivité totale pour le produit d'aza-Michael, bien que la conversion à 20 °C reste très faible, ce qui limite son utilisation dans ces conditions.

---

<sup>53</sup> a) Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Cruz Acosta, F.; Rodriguez-Esrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543-6. b) Albrecht, L.; Acosta, F. C.; Fraile, A.; Albrecht, A.; Christensen, J.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9088-92.

<sup>54</sup> Ohshima, T.; Nemoto, T.; Tosaki, S.-y.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10485-10497.

Tableau 2. Criblage de différents amides conjugués

| Entrée | R | BV (eV) <sup>a</sup> | T° (°C) | Conversion (%) <sup>b</sup> | 7 (%) <sup>b</sup> | 4 (%) <sup>b</sup> | 5 (%) <sup>b</sup> |
|--------|---|----------------------|---------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1      |   | 1a                   | -2,06   | 20                          | 13                 | 13                 | 0                  |
| 2      |   | 1b                   | -2,05   | 40                          | 0                  | -                  | -                  |
| 3      |   | 1c                   | 20      | 100                         | 0                  | 43                 | 57                 |
| 4      |   |                      | 0       | 79                          | 0                  | 32                 | 47                 |
| 5      |   |                      | -20     | 27                          | 0                  | 12                 | 15                 |
| 6      |   | 1d                   | 20      | 93                          | 0                  | 31                 | 62                 |
| 7      |   |                      | 0       | 20                          | 0                  | 3                  | 17                 |
| 8      |   | 1e                   | 20      | 78                          | 0                  | 14                 | 64                 |
| 9      |   |                      | 0       | 39                          | 0                  | 0                  | 39                 |
| 10     |   | 1f                   | 40      | 64                          | 0                  | 0                  | 64                 |
| 11     |   |                      | 20      | 36                          | 0                  | 0                  | 36                 |

<sup>a</sup> Référence 50. <sup>b</sup> Mesuré par RMN <sup>1</sup>H

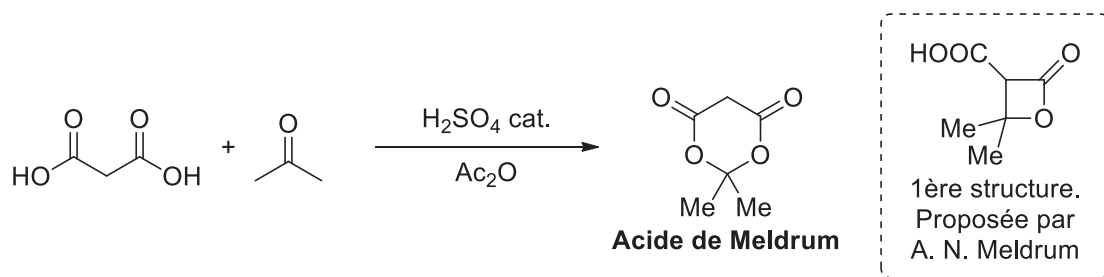
### 1.3.2.3. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons pu, lors de ces travaux préliminaires, mettre au point une réaction sélective d'aza-Michael d'une hydrazine sur un acyl-pyrrole  $\alpha,\beta$ -insaturé en conditions faiblement basiques *via* une catalyse par une base de Brønsted. Une preuve de concept pour la cyclisation de ces produits d'aza-Michael vers la synthèse de pyrazolidinones sans racémisation a été obtenue. Malheureusement, malgré le criblage de nombreux substrats et catalyseurs, une réaction efficace et énantiosélective de pyrazolidinones n'a pas pu être obtenue par cette voie car les excès énantiomériques ne dépassent pas les 38%. C'est pourquoi nous avons ensuite voulu explorer une nouvelle voie synthétique se basant sur l'expertise du laboratoire dans la chimie de l'acide de Meldrum.

## 1.4. L'acide de Meldrum dans la littérature

### 1.4.1. Historique, synthèse et propriétés

L'acide de Meldrum a été synthétisé pour la première fois en 1908 par Andrew Norman Meldrum en mettant en présence de l'acide malonique et de l'acétone dans l'anhydride acétique avec une quantité catalytique d'acide sulfurique (Schéma 52).<sup>55</sup> Néanmoins, la structure qu'il propose à l'époque est celle d'une  $\beta$ -lactone possédant une fonction acide carboxylique. Il faudra attendre 1948 pour que la structure correcte de l'acide de Meldrum soit révélée.<sup>56</sup> De par ses nombreux avantages et ses diverses réactivités, l'acide de Meldrum a suscité beaucoup d'intérêts.<sup>57</sup> En chimie organique, son intérêt synthétique fait qu'il a été couramment utilisé pour la synthèse de produits naturels<sup>57d</sup> et en tant que substrat pour des réactions multicomposés.<sup>57c</sup> De plus, l'acide de Meldrum trouve aujourd'hui des applications dans d'autres domaines tels que les polymères.<sup>58</sup>



**Schéma 52. Synthèse de l'acide de Meldrum**

L'acide de Meldrum présente pour le chimiste de nombreuses qualités d'un point de vue pratique. C'est un solide blanc, cristallin, stable et peu hygroscopique. De plus, il est commercialement peu cher ( $\leq 1$  euro/gramme) et libère comme seuls sous-produits du  $\text{CO}_2$  et de l'acétone lorsqu'il est engagé en réaction.

En termes de propriétés physico-chimiques, la caractéristique la plus marquante de l'acide de Meldrum est sa forte acidité. En effet, le  $\text{pK}_a$  de l'acide de Meldrum dans le DMSO est de 7,3 ce qui est bien inférieur à la dimédone (11,2) ou encore le diméthylemalonate (15,9) (Schéma 53). Ainsi, le  $\text{pK}_a$  de l'acide de Meldrum dans l'eau est quasi-identique à celui de l'acide acétique (respectivement 4,83 et 4,76).

De plus, l'acide de Meldrum possède la particularité d'être stable en conformation bateau et n'est jamais observé sous sa forme énolique en solution (Schéma 54).

<sup>55</sup> Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc., Trans.* **1908**, 93, 598.

<sup>56</sup> Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3426-3428.

<sup>57</sup> Pour des revues sur l'acide de Meldrum voir : a) McNab, H. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 345. b) Chen, B.-C. *Heterocycles* **1991**, 32, 529. c) Gerencsér, J.; Dormán, G.; Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 439-448. d) Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 789-811. e) Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. *Mol. Divers.* **2009**, 13, 399-419. f) Dumas, A. M.; Fillion, E. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 440-54.

<sup>58</sup> Exemples récents utilisant l'acide de Meldrum en chimie des polymères : a) Kwon, T. W.; Jeong, Y. K.; Lee, I.; Kim, T. S.; Choi, J. W.; Coskun, A. *Adv. Mater.* **2014**, 26, 7979-85. b) Wu, J.; Iacono, S. T.; McCandless, G. T.; Smith, D. W.; Novak, B. M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9220-2.

|                    |      |      |      |      |
|--------------------|------|------|------|------|
|                    |      |      |      |      |
| pK <sub>a</sub>    |      |      |      |      |
| (DMSO)             | 7,3  | 11,2 | 15.9 | 12.6 |
| (H <sub>2</sub> O) | 4.83 |      |      | 4.76 |

Schéma 53. Comparaison du pK<sub>a</sub> de différentes molécules avec l'acide de Meldrum

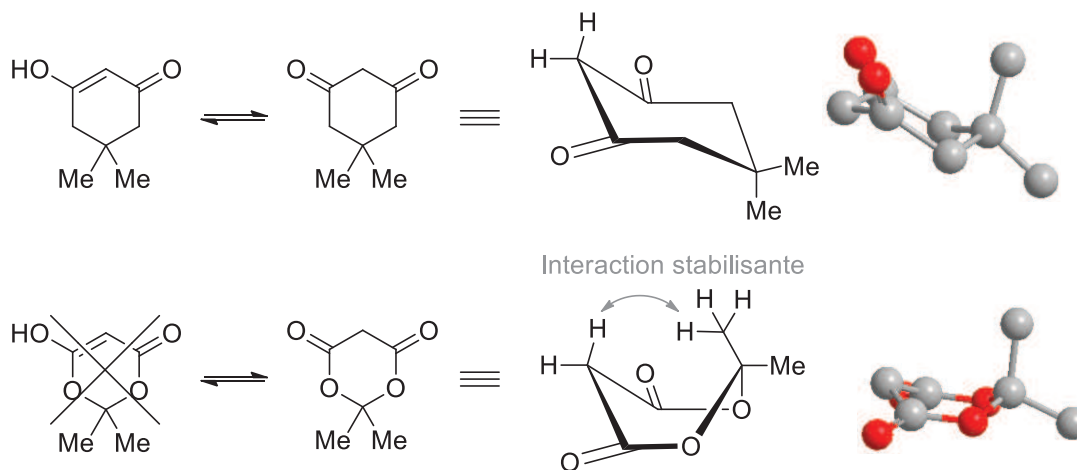


Schéma 54. Structure et énolesation

Bien que les origines exactes de ces différentes propriétés soulèvent toujours des débats, plusieurs études théoriques se sont intéressées à ces phénomènes.<sup>59</sup> La structure en bateau de l'acide de Meldrum a ainsi pu être expliquée par des liaisons intramoléculaires (électrostatiques<sup>59b</sup> ou H-H<sup>59d</sup>). Sa forte acidité peut s'expliquer par différentes contributions. D'un point de vue thermodynamique, l'énolate formé est très stable grâce à sa grande conjugaison et à un renforcement de l'effet anomérique, *via* l'augmentation de la densité électronique sur les oxygènes 1 et 3 (Schéma 55, a et b). D'un point de vue réactionnel, la liaison  $\sigma_{C-H}$  axiale du méthylène étant parfaitement alignée avec l'orbitale  $\pi^*_{C=O}$  adjacente, cela permet le transfert direct des électrons, lors de la déprotonation, sans déformation préalable importante de la conformation de la molécule (Schéma 55 c).

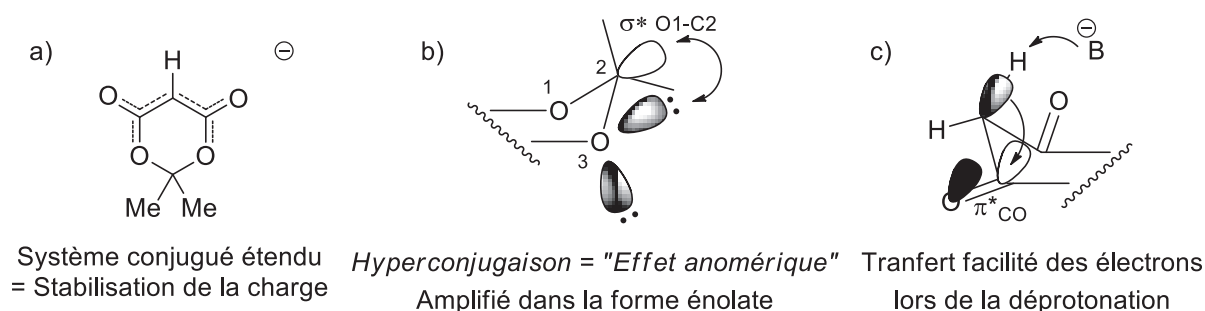


Schéma 55. Apports de la théorie sur l'acidité de l'acide de Meldrum

<sup>59</sup> a) Byun, K.; Mo, Y.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3974-3979. b) *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1141-1149. c) Nakamura, S.; Hirao, H.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4309-16. d) Chopra, D.; Zhurov, V. V.; Zhurova, E. A.; Pinkerton, A. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2389-95.

### 1.4.2. Réactivité

L'acide de Meldrum natif possède classiquement trois centres réactionnels. Le premier est le méthylène en position 5, qui possède un caractère nucléophile après déprotonation. Cependant, l'anion formé étant très stable, il ne réagit qu'en présence de bons électrophiles. Les deux autres sont les fonctions carbonyles en positions 4 et 6 (Schéma 56), qui sont sensibles aux attaques nucléophiles, et ceci d'autant plus lorsque l'acide de Meldrum est di-substitué en position 5.<sup>59d,60</sup> Lors d'une addition nucléophile, l'acide de Meldrum peut ensuite se fragmenter pour libérer une molécule d'acétone, puis dans certains cas, subir une décarboxylation, notamment si la réaction bénéficie d'un apport en énergie.

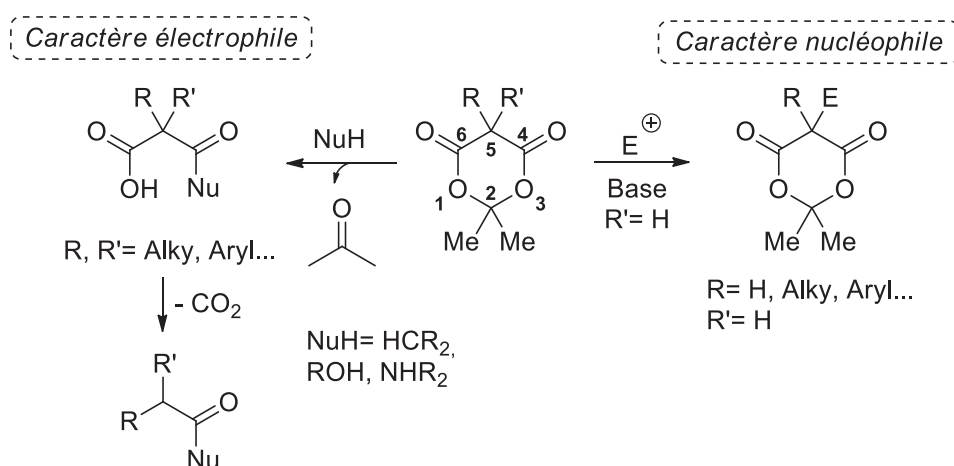


Schéma 56. Réactivité de l'acide de Meldrum

Les dérivés de l'acide de Meldrum 5-substitués peuvent être obtenus par addition de l'énolate de l'acide de Meldrum sur un électrophile. Dans les faits, il est généralement difficile dans ce type de réactions d'être sélectif vis-à-vis de la mono-substitution. Le dérivé intermédiaire étant aussi acide que l'acide de Meldrum natif, il peut alors être déprotoné dans les mêmes conditions et effectuer une seconde addition. On obtient alors un composé symétrique di-substitué. Les dérivés mono-substitués sont donc classiquement synthétisés par des méthodes indirectes, soit par synthèse du motif acide de Meldrum à partir de l'acide malonique substitué correspondant, soit par une réaction de réduction (Schéma 57 a et cf. § I.1.4.2.1) ou d'addition d'un nucléophile sur un dérivé d'acide de Meldrum (Schéma 57 b).

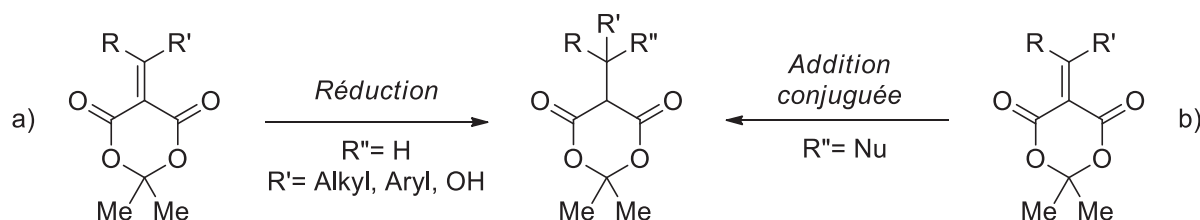


Schéma 57. Synthèses indirectes

Enfin, lorsqu'il est chauffé, l'énolate de l'acide de Meldrum effectue une réaction de rétro-hétéro-Diels-Alder, conduisant ainsi à la formation d'un acyl-cétène extrêmement

<sup>60</sup> Fillion, E.; Fishlock, D. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6682-6695.

réactif. D'autres types de cétones peuvent être aussi obtenus à partir de l'acide de Meldrum dans des conditions de pyrolyse sous vide (Schéma 58).<sup>61</sup>

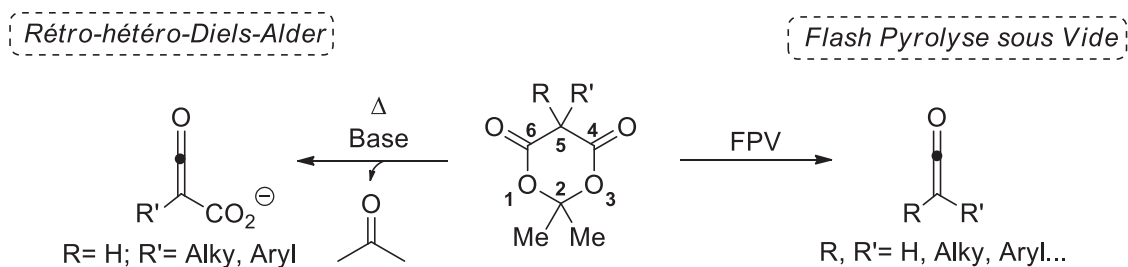


Schéma 58. Formations de cétones à partir de l'acide de Meldrum

#### 1.4.2.1. Les 5-méthylidènes de Meldrum

Les 5-méthylidènes de Meldrum sont des dérivés conjugués de l'acide de Meldrum dont la réactivité est  $10^{10}$  fois supérieure à celle de leurs équivalents dérivés de malonates.<sup>62</sup> Ces composés peuvent être synthétisés, pour les méthylidènes monosubstitués, par condensation de l'acide de Meldrum sur des aldéhydes, le plus souvent par une réaction de Knoevenagel catalysée par de l'acétate de pyrrolidinium,<sup>63</sup> ou par chauffage dans l'eau (Schéma 59 a).<sup>64</sup>

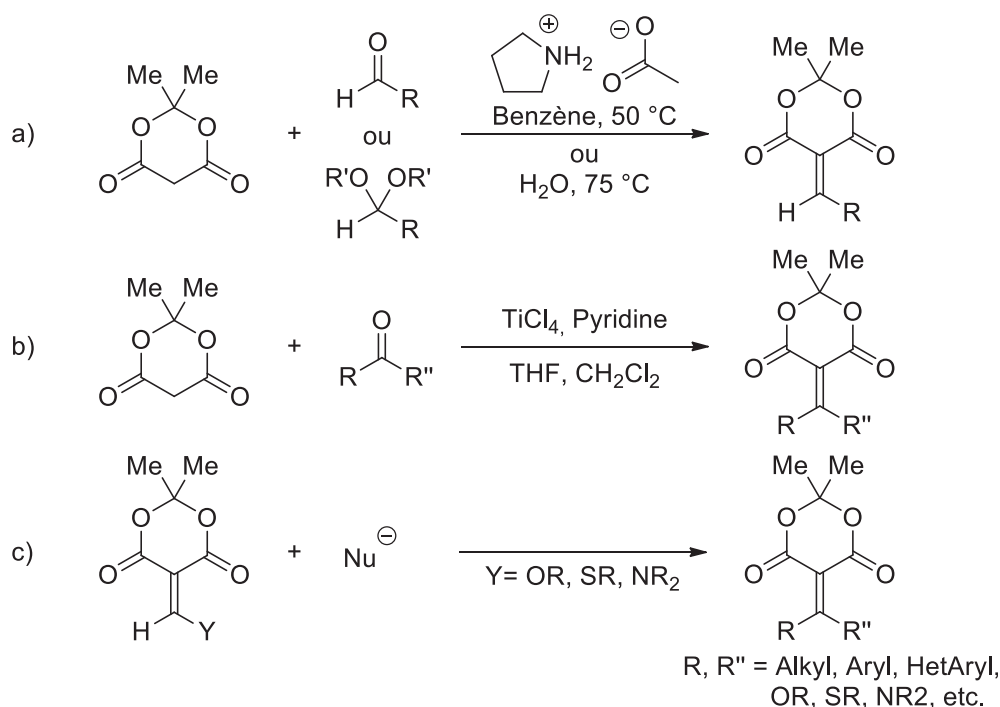


Schéma 59. Synthèses de 5-méthylidènes de Meldrum

<sup>61</sup> Gaber, A. E.-A. M.; McNab, H. *Synthesis* **2001**, 2059-2074.

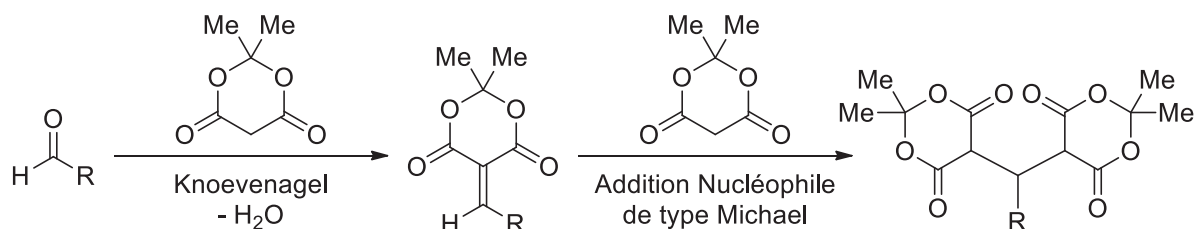
<sup>62</sup> a) Kaumanns, O.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2738-45. b) Kaumanns, O.; Lucius, R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9675-82.

<sup>63</sup> Dumas, A. M.; Seed, A.; Zorzitto, A. K.; Fillion, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7072-7074.

<sup>64</sup> Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5203-5205.

Pour les méthylidènes di-substitués, la condensation de l'acide de Meldrum avec des cétones étant plus difficile, elle est classiquement effectuée en présence de tétrachlorure de titane (Schéma 59 b).<sup>65</sup> Une méthode indirecte consiste, quant à elle, à synthétiser dans un premier temps un méthylidène portant un groupement partant qui servira ensuite à introduire le substituant désiré par une réaction d'addition/élimination (Schéma 59 c).<sup>66</sup>

Dans le cas des 5-méthylidènes monosubstitués, il est à noter que la stabilité est intrinsèquement liée à la nature du substituant. En effet, seuls ceux comportant un hétéroatome, un cycle aromatique ou un groupement alkyle encombré sont directement synthétisables et stables dans le temps. Cela se traduit notamment par un nombre très limité d'exemples de la littérature impliquant des 5-méthylidènes de Meldrum substitués par des chaînes alkyles linéaires. Ce problème se pose d'autant plus pour des méthylidènes non-substitués qui peuvent uniquement être générés et utilisés *in-situ* à partir d'un précurseur.<sup>67</sup> Un des problèmes rencontré lors de la synthèse des 5-méthylidènes de Meldrum est, par exemple, la réaction d'addition nucléophile de l'acide de Meldrum sur l'accepteur de Michael nouvellement formé (Schéma 60).



**Schéma 60. Réaction secondaire lors de la formation de 5-méthylidènes de Meldrum**

Ces composés sont de très bon électrophiles, de ce fait, ils sont couramment utilisés dans des réactions de cycloaddition (Schéma 61 a),<sup>68</sup> ou dans des réactions d'addition conjuguée avec une grande variété de nucléophiles carbonés, pour l'essentiel en catalyse organométallique (Schéma 61 b et c).<sup>69</sup> La création de liaisons C-C impliquant les 5-méthylidènes de Meldrum a d'ailleurs récemment fait l'objet d'une revue par Fillion.<sup>57f</sup> De plus, comme précédemment évoqué, ces composés permettent d'obtenir facilement les 5-alkyls Meldrum correspondants par une réaction de réduction. Cette réaction peut être effectuée en cascade afin de générer et réduire *in-situ* des alkylidènes de Meldrum qui pourraient autrement être instables.<sup>70</sup> Celle-ci est le plus souvent mise en œuvre en présence de proline afin de catalyser la réaction de Knoevenagel, ainsi que de l'ester de Hantzsch en tant que source d'hydrogènes pour l'étape de réduction (Schéma 61 d).

<sup>65</sup> Baxter, G. J.; Brown, R. F. C. *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 1551.

<sup>66</sup> Ziegler, F. E.; Guenther, T.; Nelson, R. V. *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 661-665.

<sup>67</sup> a) Eberle, M.; Lawton, R. G. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1974-1982. b) Zia-Ebrahimi, M.; Huffman, G. W. *Synthesis* **1996**, 215-218.

<sup>68</sup> Hicken, E. J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1135-8.

<sup>69</sup> Knopf, T. F.; Zarotti, P.; Ichikawa, T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9682-3. Fillion, E.; Wilsily, A.; Lou, T. *Synthesis* **2009**, 2066-2072.

<sup>70</sup> a) Ramachary, D. B.; Kishor, M.; Ramakumar, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 651-656. b) Ramachary, D. B.; Venkaiah, C.; Reddy, Y. V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5400-5406.

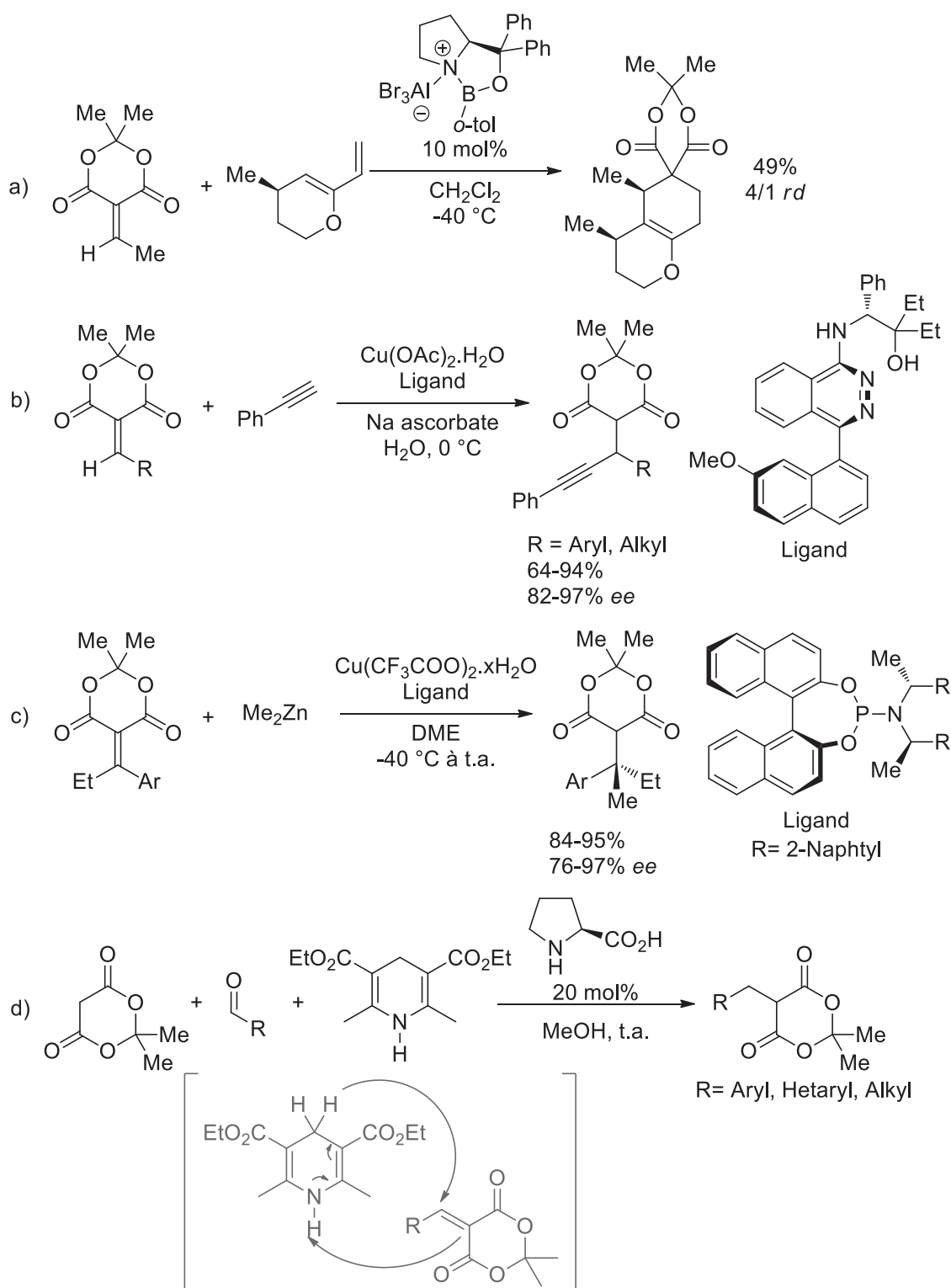


Schéma 61. Exemples de réactions avec les 5-méthylidènes de Meldrum

### 1.4.3. L'acide de Meldrum en réaction multicomposés

On peut définir une réaction multicomposés comme une réaction où trois réactifs, au moins, sont introduits au début de la réaction et constitueront une partie significative du produit final.<sup>13,71</sup> Selon la mise en œuvre, on pourra distinguer différents types de réactions multicomposés. On parlera de réaction domino lorsque la présence des réactifs dans un seul type de conditions conduit au produit final. On parlera plutôt de réaction consécutive lorsqu'un changement des conditions réactionnelles (température, solvant...) est nécessaire intermédiairement. Enfin, on distinguera les réactions monotopes, dans lesquelles une étape de traitement doit être effectuée entre deux séquences réactionnelles. Conceptuellement, ces réactions sont très intéressantes car elles permettent d'accéder rapidement à une grande diversité moléculaire. Néanmoins, la conception de telles réactions est relativement complexe car il faut rendre les substrats compatibles entre eux, mais aussi avec les différents composés intermédiaires, les sous-produits, les produits finaux, ainsi qu'avec les conditions réactionnelles. D'un point de vue environnemental, les réactions multicomposés sont très bénéfiques puisqu'elles permettent souvent une économie d'atomes, une réduction du nombre de manipulations, de la quantité d'énergie utilisée, ou encore des quantités de solvants. De plus, ce type de réactions permet de faciliter la synthèse de bibliothèques de molécules et est donc très attractif pour la mise en place des systèmes de criblage à haut débit.

De par ses différentes réactivités, l'acide de Meldrum est un substrat de choix pour le développement de réactions multicomposés. Celles-ci ayant déjà fait l'objet d'une revue, il y a quelques années,<sup>57c</sup> nous allons dans cette partie détailler plus particulièrement des exemples récents, en essayant de les classer par grandes familles de réactions.

#### 1.4.3.1. Knoevenagel/Cycloaddition

La synthèse de 5-méthylidènes de Meldrum *in-situ* par une réaction de type Knoevenagel peut être utilisée en cascade avec les réactions de cycloaddition. Dans cette catégorie, la réaction la plus fréquemment rencontrée est la réaction de cycloaddition avec des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées qui, sous catalyse énamine, permet d'obtenir de manière stéréosélective des composés spiraniques de type [5,5]undecane-1,5,9-triones avec une large variété de substituants. Cette réaction fera l'objet de plus de détail dans la suite de ce manuscrit car elle représente la première utilisation de l'acide de Meldrum dans une réaction énantiosélective organocatalysée (cf. § I.1.4.4).<sup>72</sup>

---

<sup>71</sup> Pour des revues sur les réactions multicomposés en organocatalyse notamment, voir : a) Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3969-73. b) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969-4009. c) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237-294. d) Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7712-22. e) Zhu, J.; Bienayme, H.; *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. f) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-75.

<sup>72</sup> Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233-4237.

### 1.4.3.2. Réaction de type Biginelli

La réaction de Biginelli, qui implique typiquement un acétoacétate, un aldéhyde et une urée pour la construction de dihydropyrimidines, est une des réactions multicomposés les plus utilisées et les plus robustes. Cette réaction peut être adaptée à l'utilisation de l'acide de Meldrum afin de fournir des dérivés de type pyrimidinediones (Schéma 62).<sup>73</sup>

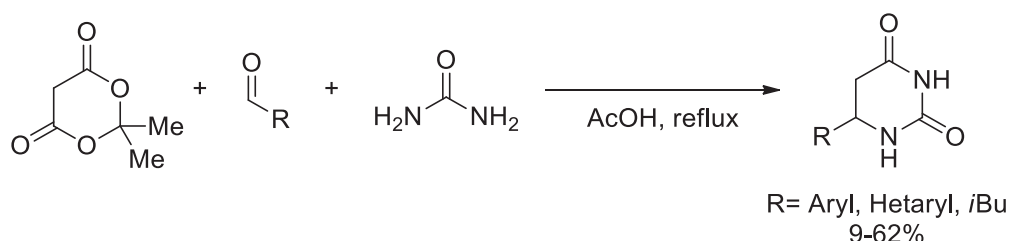


Schéma 62. Réaction de Biginelli avec l'acide de Meldrum

Selon certaines conditions, le même mélange d'aldéhyde, d'urée et d'acide de Meldrum permet aussi d'obtenir des structures de type 2,4-dioxa-8,10-diazaspiro[5.5]undécane-1,5,9-trione en utilisant deux équivalents d'aldéhyde (Schéma 63).<sup>74</sup>

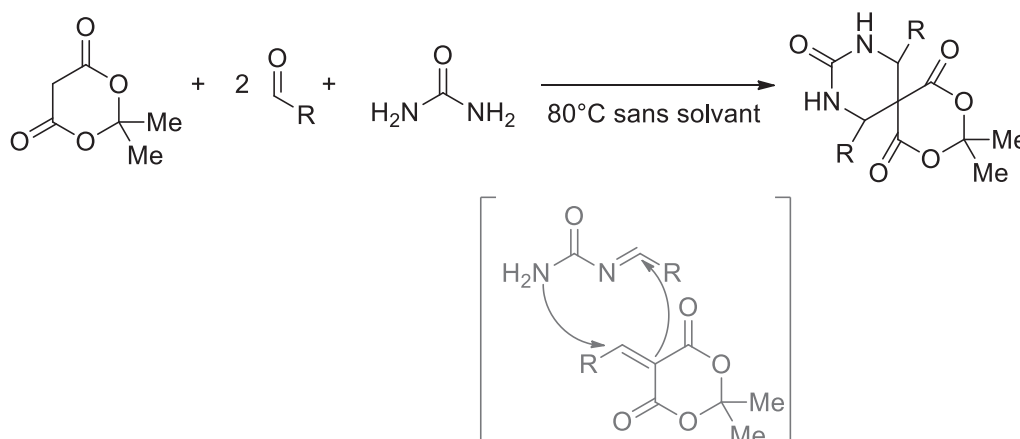


Schéma 63. Synthèse de 2,4-dioxa-8,10-diazaspiro[5.5]undécane-1,5,9-triones

D'autre part, la réaction de Biginelli peut être étendue, dans des conditions basiques, à sa variante la réaction de Biginelli-Atwal, et utilise d'autres composés azotés de la famille des amidines et guanidines, afin de conduire à des squelettes pyrimidinones variés (Schéma 64). Cette réaction sera décrite plus en détails dans la suite de ce manuscrit (cf. § II.2.1)

<sup>73</sup> Světlík, J.; Veizerová, L. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 199-205.

<sup>74</sup> a) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Bijanzadeh, H. R. *Mol. Divers.* **2004**, *8*, 141-145. b) Jetti, S. R.; Verma, D.; Jain, S. *Journal of Catalysts* **2013**, 1-8.

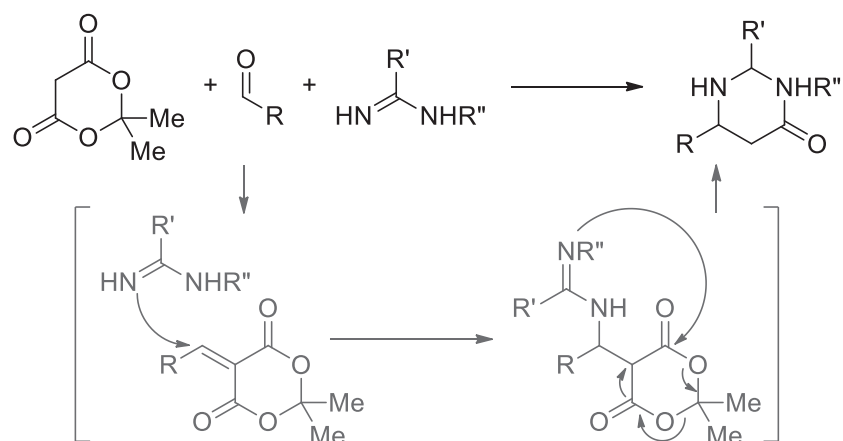


Schéma 64. Synthèse de type Biginelli avec des dérivés amidines

#### 1.4.3.3. Réaction de type Hantzsch

Une autre réaction multicomposés de synthèse d'hétérocycles très connue, la synthèse de Hantzsch, peut elle aussi employer l'acide de Meldrum en tant que substrat. Dans ce cas, l'acide de Meldrum remplace l'une des deux molécules d'acétoacétate classiquement utilisées et ainsi être impliqué dans la réaction de Knoevenagel avec l'aldéhyde. La condensation de l'acétoacétate avec l'aldéhyde, une addition de Michael, puis une étape de décarboxylation permettent d'accéder aux 3,4-dihydropyridinones désirées (Schéma 65). Cette réaction peut être utilisée avec une grande variété d'aldéhydes, d'acétoacétates et d'amines afin de fournir des dihydropyridin-2-ones diversément substituées.<sup>75</sup>

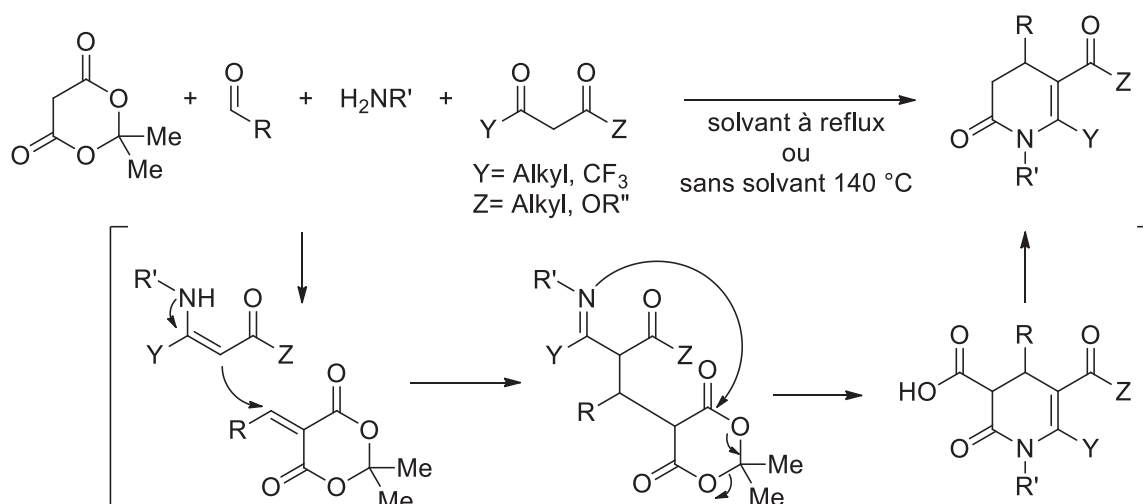


Schéma 65. Réaction de type Hantzsch

<sup>75</sup> Quelques exemples de réactions multicomposés de type Hantzsch : a) Tu, S.; Zhu, X.; Zhang, J.; Xu, J.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Jia, R.; Jiang, B.; Zhang, J.; Yao, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2925-2928. b) Wang, P.; Song, L.; Yi, H.; Zhang, M.; Zhu, S.; Deng, H.; Shao, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3975-3977. c) Ziarani, G. M.; Asadi, S.; Badiei, A.; Mousavi, S.; Gholamzadeh, P. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 637-645.

#### 1.4.3.4. Koevenagel/Isonitrile

De nombreuses publications se sont intéressées aux réactions multicomposés entre l'acide de Meldrum, un aldéhyde et des dérivés isonitriles (Schéma 66).

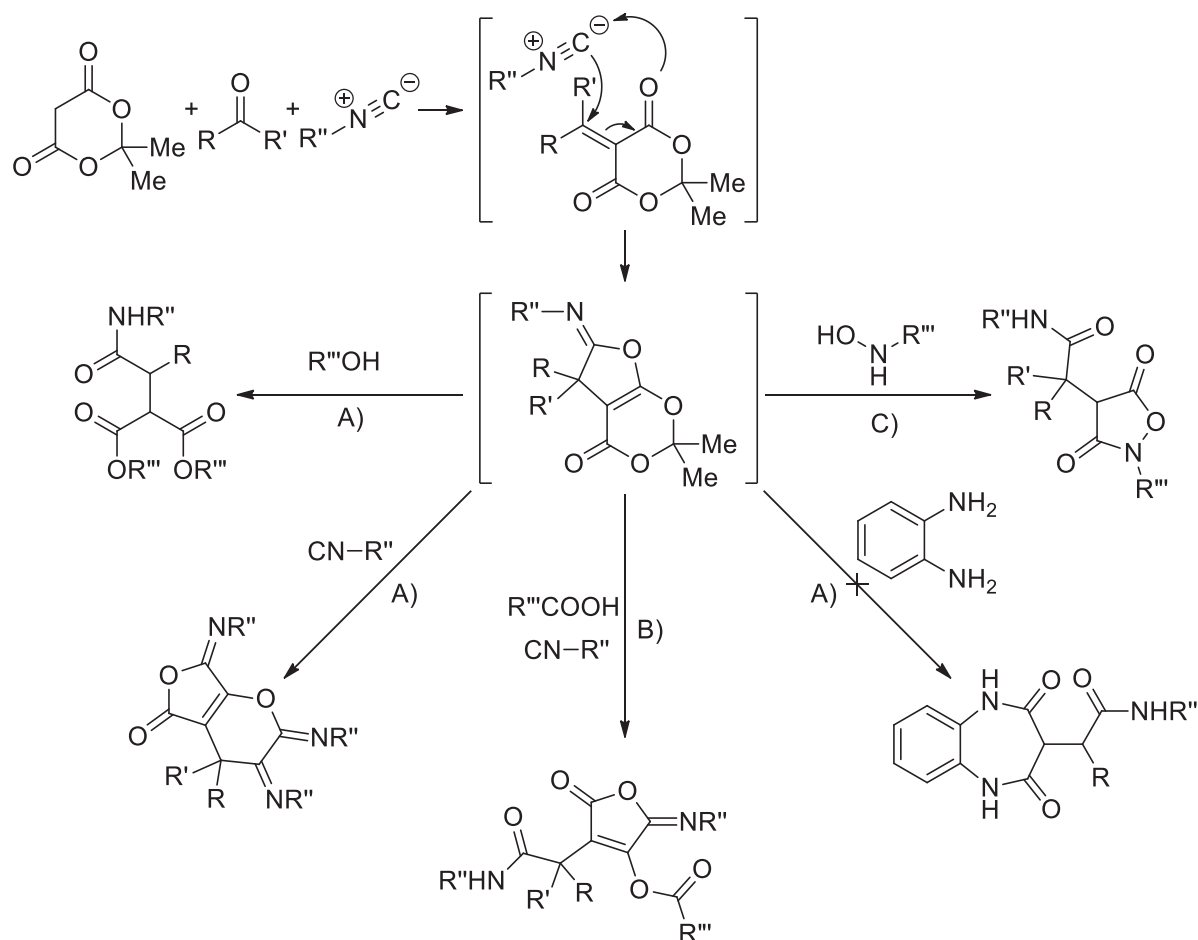


Schéma 66. Réactions de Koevenagel/Isonitrile

Cette réaction permet d'accéder intermédiairement à un motif 6-imino-2,2-diméthyl-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-d][1,3]dioxin-4-one, qui peut ensuite réagir avec un grand nombre de nucléophiles différents, permettant ainsi d'accéder en une seule réaction à des motifs hétérocycliques très variés.<sup>76</sup>

<sup>76</sup> Exemples de réactions de Koevenagel/Isonitrile : a) Habibi, A.; Mousavifar, L.; Yavari, I.; Yazdanbakhsh, M. R. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 603-606. b) Habibi, A.; Seikhosseini Lori, E.; Shokravi, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1075-1078. c) Akbarzadeh, R.; Amanpour, T.; Mirzaei, P.; Bazgir, A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3421-3424. d) Habibi, A.; Rahmani, A. *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 1806-1811. e) Akbarzadeh, R.; Amanpour, T.; Soorki, A. A.; Bazgir, A. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 483-490.

#### 1.4.3.1. Knoevenagel/Addition nucléophile

La séquence réactionnelle probablement la plus fréquemment rencontrée dans la littérature est la séquence Knoevenagel/Addition nucléophile, qui capitalise sur le caractère accepteur de Michael du 5-méthylidène d'acide de Meldrum formé.

La première réaction de ce type, entre l'acide de Meldrum, un aldéhyde et un indole en tant que nucléophile carboné a été découverte en 1978 par Yonemitsu et est donc communément appelée réaction de type Yonemitsu (Schéma 67).<sup>77</sup>

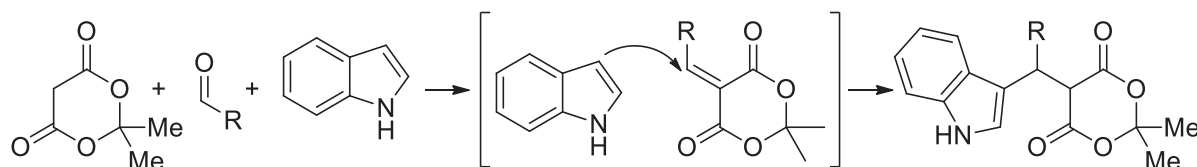


Schéma 67. Réaction type Yonemitsu

Cette réaction est toujours beaucoup étudiée de nos jours dans sa version diastéréosélective à partir d'aldéhydes chiraux, notamment par le groupe de Sapi.<sup>78</sup> En effet, le produit de cette réaction peut être à nouveau engagé dans des réactions de cyclocondensation afin d'accéder rapidement à de nombreuses structures hétérocycliques d'intérêt biologique de manière énantio pure (Schéma 68).

Aujourd'hui, d'autres nucléophiles carbonés sont utilisés dans de telles réactions d'addition nucléophile, comme des sels zwitterioniques de pyridinium (Schéma 69 a),<sup>79</sup> ou même des ions cyanures (Schéma 69 b).<sup>80</sup>

<sup>77</sup> Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 20, 1759-62

<sup>78</sup> a) Boisbrun, M.; Kovács-Kulyassa, Á.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Toupet, L.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9771-9775. b) Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, Á.; Renzetti, A.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 221-223. c) Dardennes, E.; Kovács-Kulyassa, Á.; Boisbrun, M.; Petermann, C.; Laronze, J.-Y.; Sapi, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1329-1339. d) Dardennes, E.; Gerard, S.; Petermann, C.; Sapi, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 208-215.

<sup>79</sup> a) Wang, Q.-F.; Hui, L.; Hou, H.; Yan, C.-G. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 260-265. b) Han, Y.; Chen, J.; Hui, L.; Yan, C.-G. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7743-7748. c) Kumar, A.; Gupta, G.; Srivastava, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6366-6369.

<sup>80</sup> Soleimani, E.; Khodaei, M. M.; Koshvandi, A. T. K. *C. R. Chimie* **2012**, 15, 273-277.

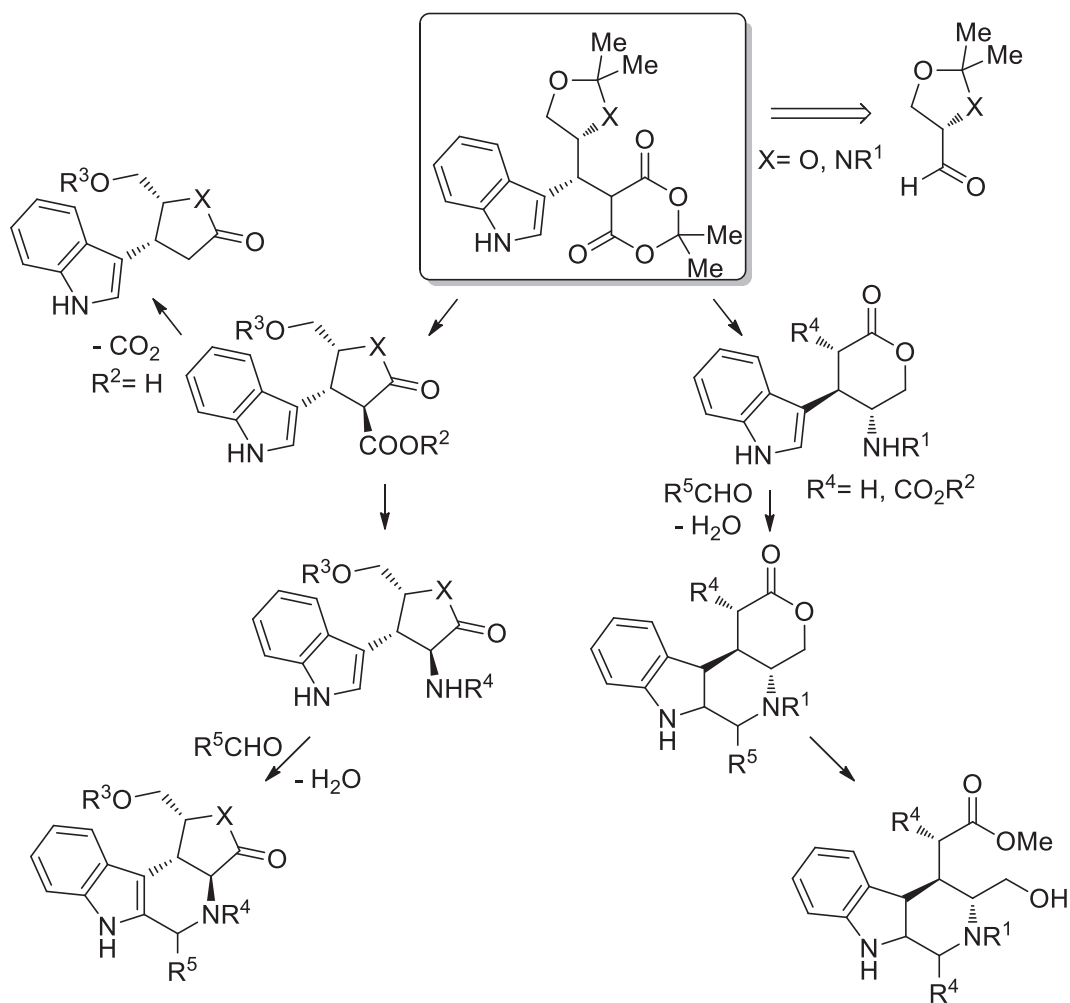


Schéma 68. Produit d'intérêts biologiques accessibles *via* la réaction de type Yonemitsu

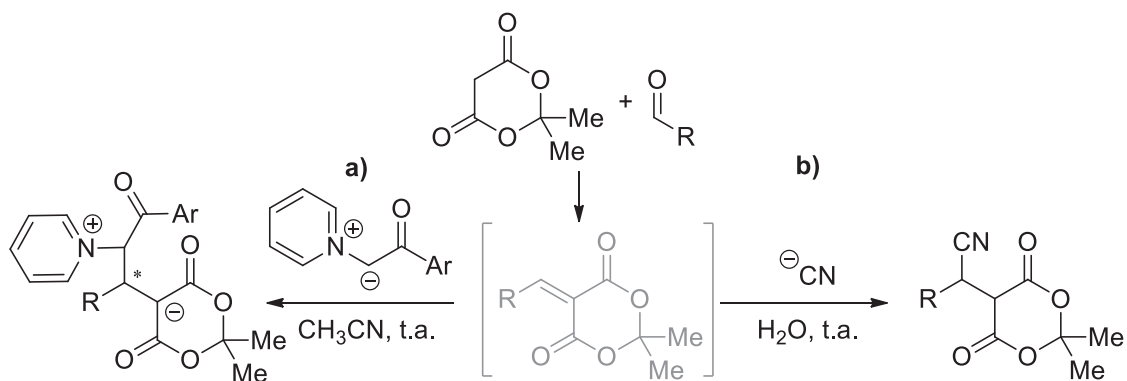


Schéma 69. Réaction d'addition d'un nucléophile carboné

Une seconde attaque nucléophile, initiant généralement l'étape de cyclocondensation, peut ensuite être effectuée par différents types de nucléophiles oxygénés ou azotés. Pour les nucléophiles oxygénés, on retrouve dans cette catégorie différents types de substrats tels que des 3-hydroxycyclohex-2-enones (Schéma 70 a),<sup>81</sup> de l'acide barbiturique (Schéma 70 b),<sup>82</sup> de l'acide kojique en combinaison avec un alcool (Schéma 70 c),<sup>83</sup> des phénols (Schéma 70 d),<sup>84</sup> des dicétones (Schéma 70 e),<sup>85</sup> ou encore des pyrazolones (Schéma 70 f).<sup>86</sup> On accède, encore une fois, à de nombreuses structures hétérocycliques. Pour les nucléophiles azotés, les substrats utilisés sont par exemples des  $\beta$ -céto- ou  $\beta$ -cyano-thioamides (Schéma 71 a),<sup>87</sup> des anilines (Schéma 71 b),<sup>88b</sup> des amino-indoles (Schéma 71 c),<sup>88</sup> divers amino-hétérocycles à cinq chaînons (Schéma 71 d),<sup>89</sup> des aminopyrimidin-4(3*H*)-ones (Schéma 71 e),<sup>90</sup> ou des aminaals de cétène (Schéma 71 f).<sup>91</sup>

#### 1.4.3.1. Conclusion

Malgré un grand nombre de réactions multicomposés utilisant la réactivité versatile de l'acide de Meldrum pour la synthèse d'hétérocycles, la majorité des exemples présentés exploite la formation *in-situ* d'un 5-méthylidène de Meldrum suivie de l'addition d'un nucléophile, le plus souvent carboné. Ces réactions demandant généralement beaucoup d'énergie et donc des conditions relativement dures sont employées. Cela limite au final les méthodologies ainsi développées à l'utilisation de substrats peu sensibles et freine énormément leur développement en version asymétrique.

---

<sup>81</sup> a) Zhu, S.; Wang, J.; Xu, Z.; Li, J. *Molecules* **2012**, *17*, 13856-13863. b) Yavari, I.; Sabbaghan, M.; Hossaini, Z. *Synlett* **2008**, 1153-1154. c) Rad-Moghadam, K.; Sharifi-Kiasaraie, M.; Azimi, S. C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6472-6476.

<sup>82</sup> Veisi, H.; Maleki, A.; Omrani, Z.; Lotfi, S. *RSC Advances* **2014**, *4*, 55313-55317.

<sup>83</sup> Baharfar, R.; Alinezhad, H.; Azimi, R. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, Ahead of Print.

<sup>84</sup> Karami, B.; Eskandari, K.; Khodabakhshi, S. *ARKIVOC* **2012**, 76-84.

<sup>85</sup> a) Rong, L.; Li, X.; Wang, H.; Shi, D.; Tu, S.; Zhuang, Q. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 183-189. b) Wang, X.-M.; Ye, H.-L.; Qaun, Z.-J.; Wang, X.-C. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2357-2367.

<sup>86</sup> Azzam, S. H. S.; Pasha, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6834-6837.

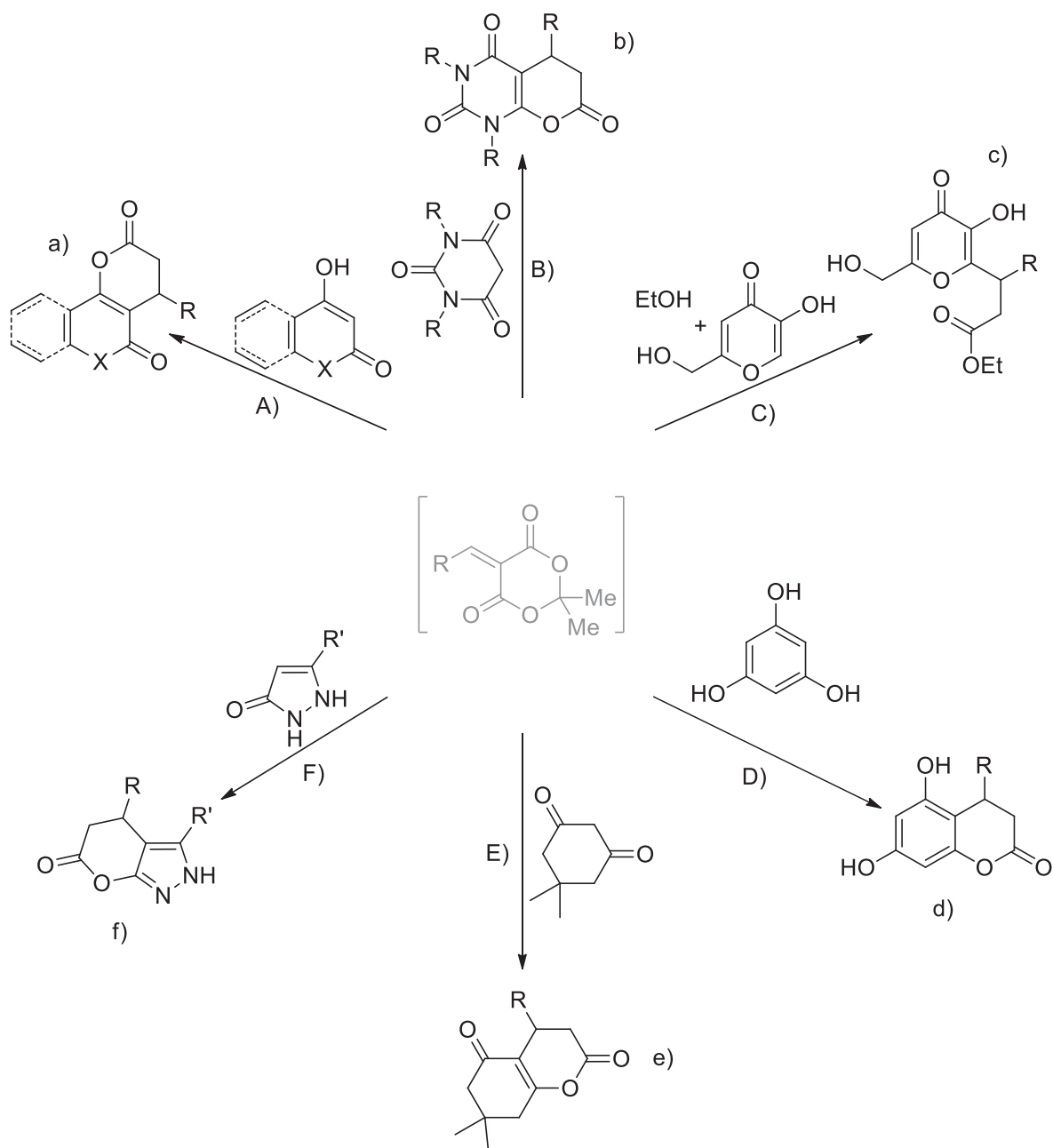
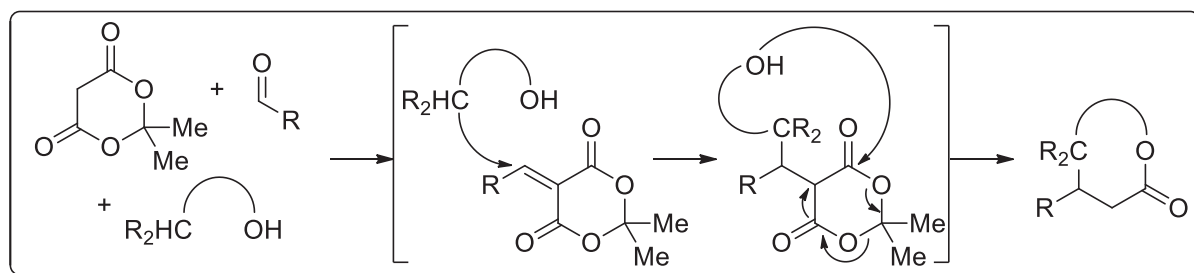
<sup>87</sup> Wen, L.-R.; Ji, C.; Li, M.; Xie, H.-Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1287-1293. Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Pekhtereva, T. M.; Papaianina, O. S.; Suykov, S. Y.; Krivokolysko, S. G. *ACS Combinatorial Science* **2014**, *16*, 543-550.

<sup>88</sup> Zou, B.; Chen, C.; Leong, S. Y.; Ding, M.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 578-582.

<sup>89</sup> a) Lichitsky, B. V.; Komogortsev, A. N.; Dudinov, A. A.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 1591-1595. b) Lichitsky, B. V.; Belyi, R. M.; Komogortsev, A. N.; Dudinov, A. A.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 1026-1031. c) Veisi, H.; Maleki, A.; Jahangard, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1882-1886.

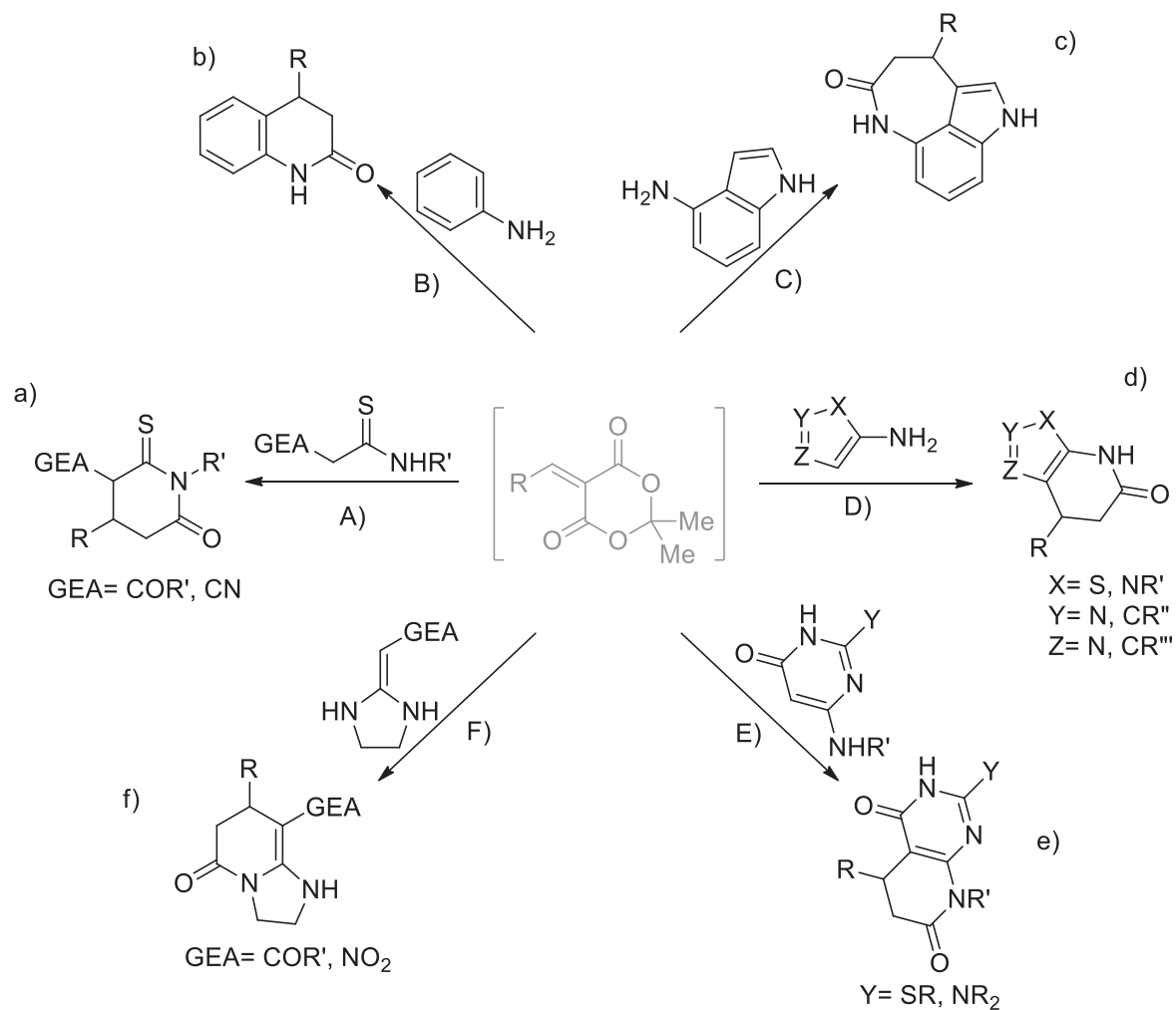
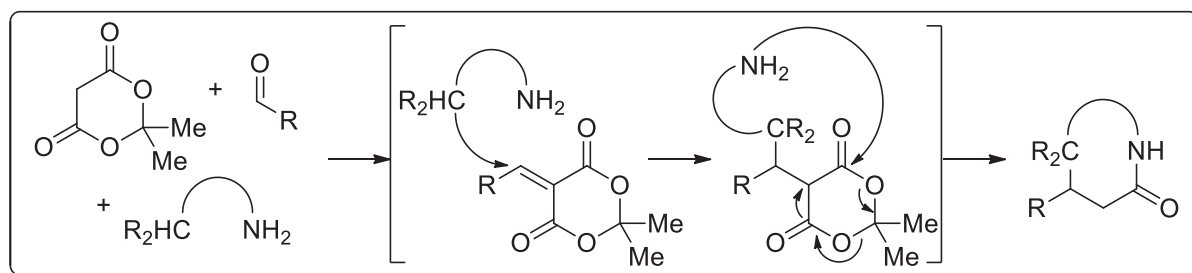
<sup>90</sup> a) Shi, D.-Q.; Shi, J.-W.; Rong, S.-F. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 1331-1334. b) Mohsenimehr, M.; Mamaghani, M.; Shirini, F.; Sheykhan, M.; Moghaddam, F. A. *Chinese Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1387-1391.

<sup>91</sup> a) Yu, C.-Y.; Yang, P.-H.; Zhao, M.-X.; Huang, Z.-T. *Synlett* **2006**, 1835-1840. b) Hu, B.; Zhou, Y.-Y.; Xu, X.; Li, Z.; Deng, W.-P.; Du, W. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1112-1118.



Conditions: A) EtOH, Reflux ou PEG, 60 °C ou TMG.TfOH, t.a. B) EtOH, t.a. C) EtOH, Reflux.  
D) sans solvant, 90 °C. E) sans solvant, t.a. F) H<sub>2</sub>O, Reflux.

Schéma 70. Différentes séquences C-nucléophile/O-nucléophile



Conditions: A) EtOH, reflux. B) PEG, 100 °C. C) DMF, 120 °C. D) EtOH/H<sub>2</sub>O, reflux ou MeCN, reflux ou EtOH, t.a. E) H<sub>2</sub>O, 90 °C ou sans solvant, 60 °C. F) MeCN, reflux

Schéma 71. Différentes séquences C-nucléophile/N-nucléophile

#### 1.4.4. L'acide de Meldrum en organocatalyse asymétrique

Pour ce qui est de l'utilisation de l'acide de Meldrum en organocatalyse asymétrique, peu de méthodologies ont à ce jour été proposées.

##### 1.4.4.1. Cycloaddition asymétrique

Les premières émanent du groupe de Barbas en 2003,<sup>72</sup> dans le développement de la réaction de cycloaddition de type Diels-Alder entre des benzylidènes de Meldrum et des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. En utilisant la proline ou la 5,5-diméthyl thiazolidinium-4-carboxylate en tant que catalyseur, il obtient des spiro[5.5]undecane-1,5,9-triones avec de bon rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 72).

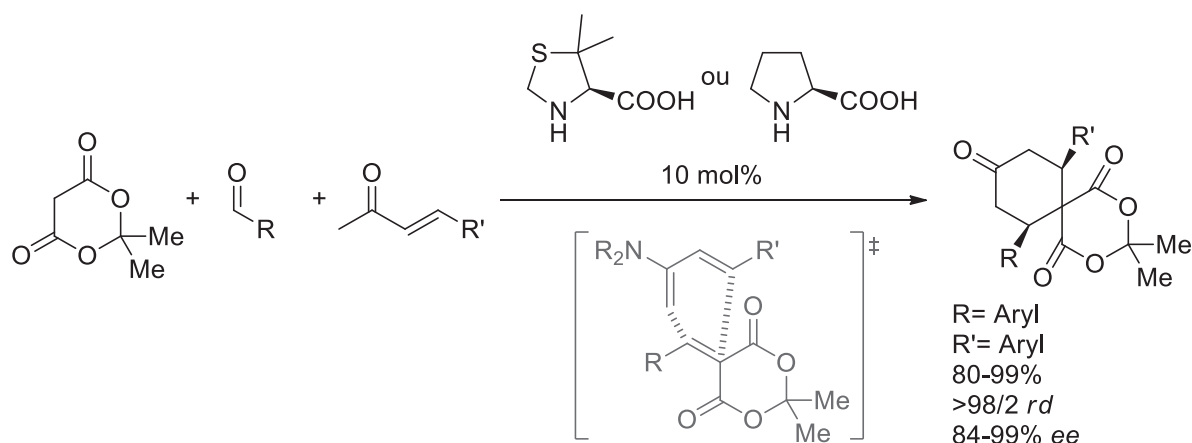


Schéma 72. Synthèse énantiosélective de [5,5]undecane-1,5,9-triones en tricomposante

En 2004, le même groupe a proposé une version séquentielle à quatre substrats où la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée est générée *in-situ* via une réaction de Wittig (Schéma 73).<sup>92</sup> Néanmoins, cette réaction n'atteint pas la même sélectivité que la méthode précédente.

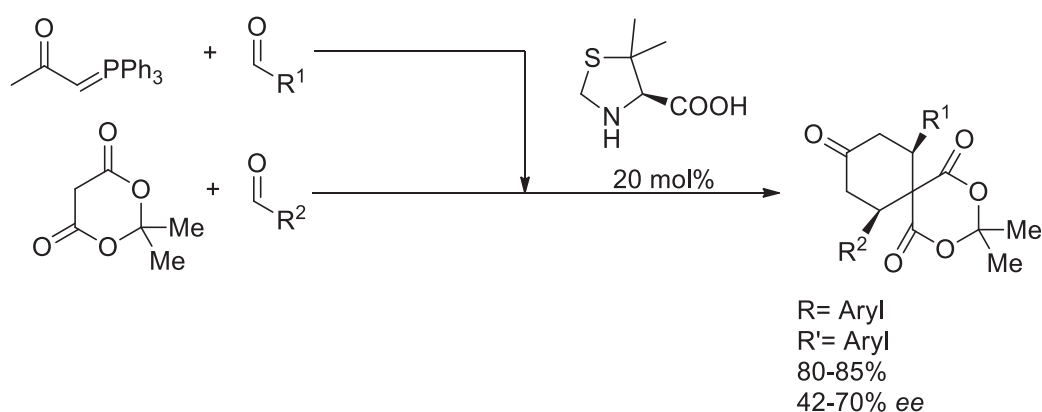


Schéma 73. Synthèse énantiosélective de [5,5]undecane-1,5,9-triones à quatre composants

<sup>92</sup> Ramachary, D. B.; Barbas III, C. F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323-5331.

En 2011, la même réaction, utilisant cette fois l'*épi*-aminoquinine comme catalyseur et un bromophénol en tant qu'additif, a été décrite et permet d'obtenir des produits similaires avec de bons excès énantiomériques et des rendements moyens à bons (Schéma 74).<sup>93</sup>

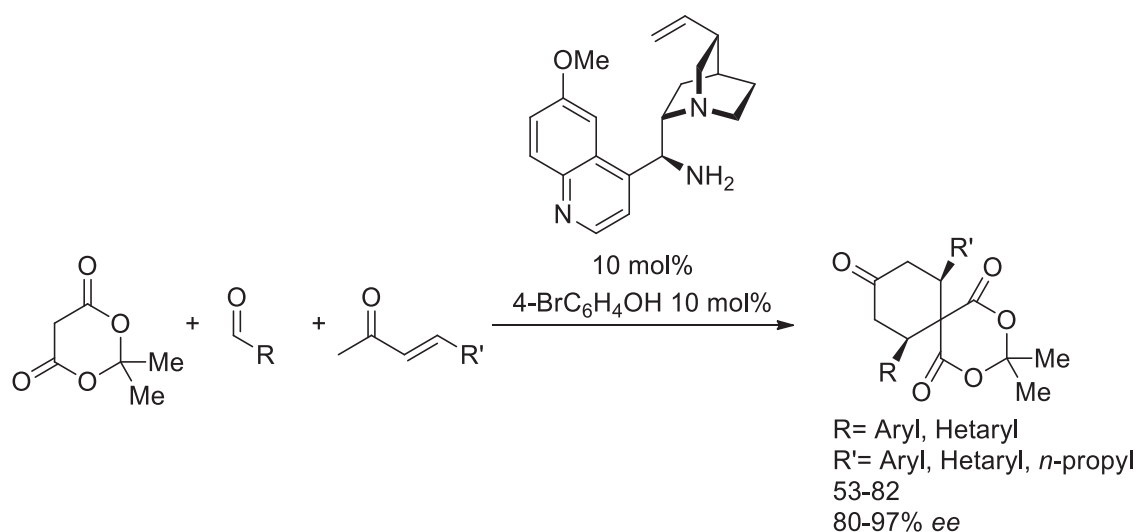


Schéma 74. Synthèse énantiosélective de [5,5]undecane-1,5,9-triones de Feng

#### 1.4.4.2. Additions asymétriques de type Michael

La réaction d'addition énantiosélective de l'acide de Meldrum sur des nitroalcènes a aussi été beaucoup étudiée. En 2007, le groupe de Sas publie le premier exemple, utilisant un équivalent de cinchonine pour obtenir le produit d'addition, mais avec des excès énantiomériques très faibles (Schéma 75 a).<sup>94</sup> Une première amélioration par le groupe de Koskinen, utilisant une thiourée comme catalyseur, a conduit au produit d'addition avec de très bons rendements mais un excès énantiomérique de 75% au maximum (Schéma 75 b).<sup>95</sup> Une autre méthodologie centrée sur la synthèse d'une nouvelle famille de thiourées décrit, elle aussi, un exemple d'addition de l'acide de Meldrum sur un nitroalcène.<sup>96</sup> Néanmoins, encore une fois les excès énantiomériques restent très faibles (Schéma 75 c). Enfin, en 2013, un catalyseur de type squaramide a été utilisé pour catalyser l'addition de l'acide de Meldrum avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique. Toutefois, un seul exemple a été décrit (Schéma 75 d).<sup>97</sup>

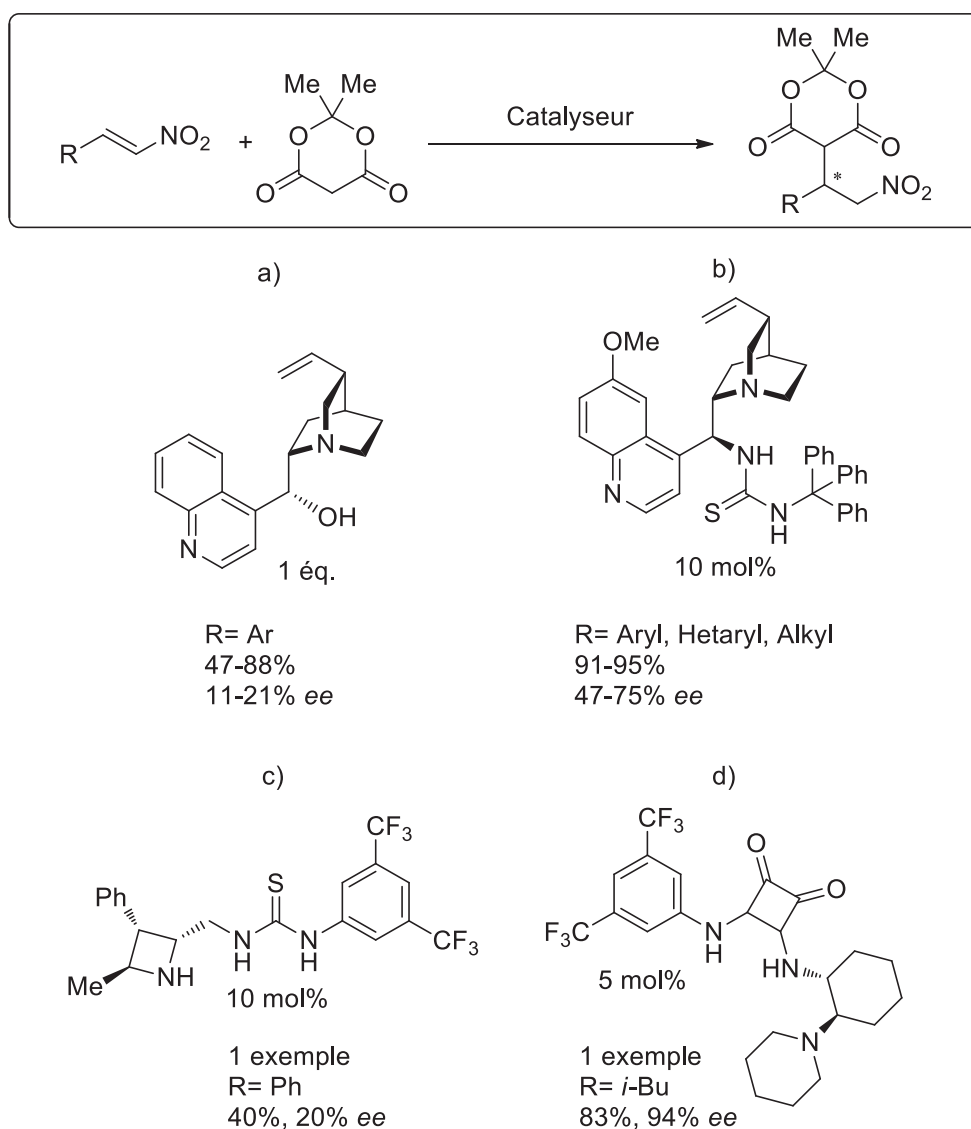
<sup>93</sup> Shi, J.; Liu, Y.-B.; Wang, M.; Lin, L.-L.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1781-1787.

<sup>94</sup> Kleczkowska, E.; Sas, W. *Pol. J. Chem.* **2007**, 81, 1457-1464.

<sup>95</sup> a) Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340-1351. b) Kataja, A. O.; Koskinen, A. M. P. *Arkivoc* **2010**, 205-223.

<sup>96</sup> Menguy, L.; Couty, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2385-2389.

<sup>97</sup> Baran, R.; Veverkova, E.; Skvorcova, A.; Sebesta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7705-7711.



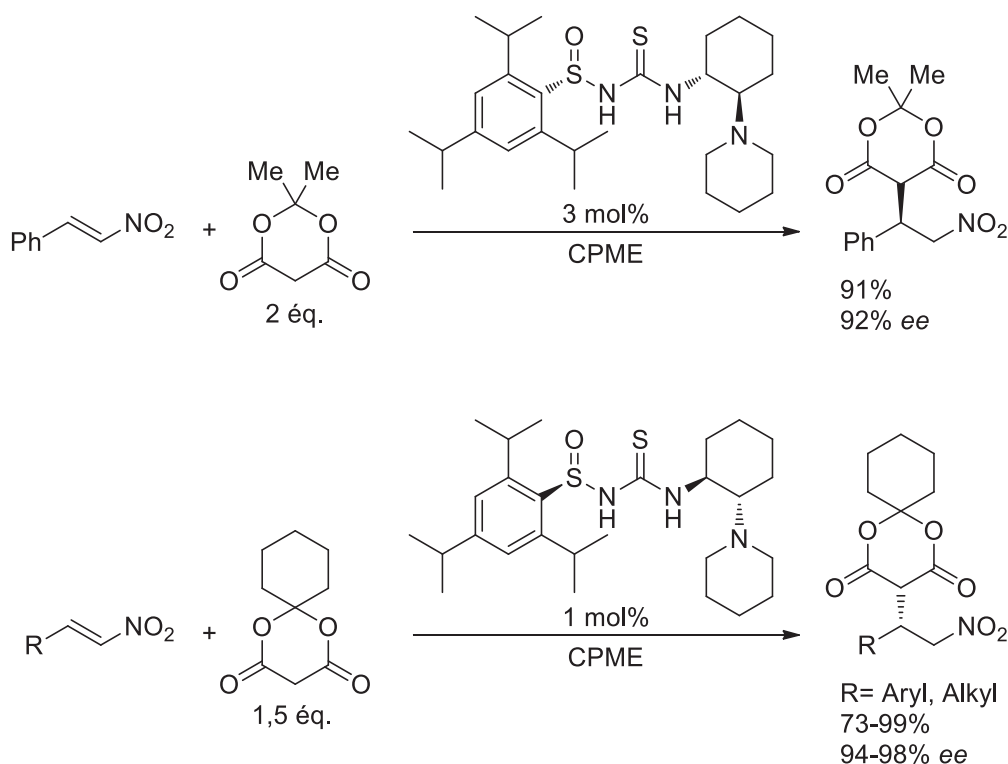
**Schéma 75. Première réaction d'additions sur des nitroalcènes**

Ce sont les travaux du groupe d'Ellman en 2012 qui ont pour la première fois utilisé une large gamme de nitroalcènes avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% (Schéma 76).<sup>98</sup> On remarquera notamment que, dans cette réaction, l'utilisation d'un dérivé de l'acide de Meldrum possédant un groupement cyclohexyle plutôt que *gem*-diméthyle en position 2 permet d'augmenter légèrement les excès énantiomériques.

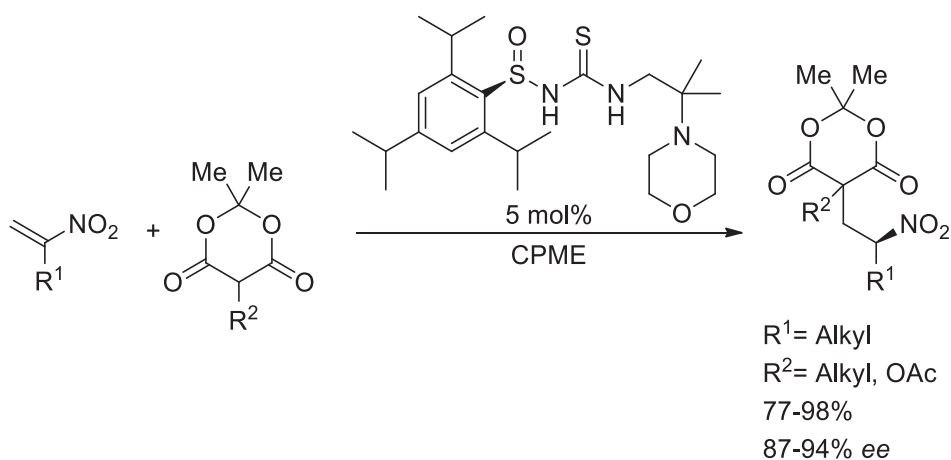
Dans le cas des nitroalcènes  $\alpha$ -substitués en réaction avec des acides de Meldrum fonctionnalisés en position 5, les produits issus de la séquence d'addition-reprotonation asymétrique ont été obtenus avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques, toujours par le groupe d'Ellman.<sup>99</sup> Néanmoins, seuls des substituants alkyls ou un éther sont décrits (Schéma 77).

<sup>98</sup> Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 121-125.

<sup>99</sup> Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Lee, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9058-61.



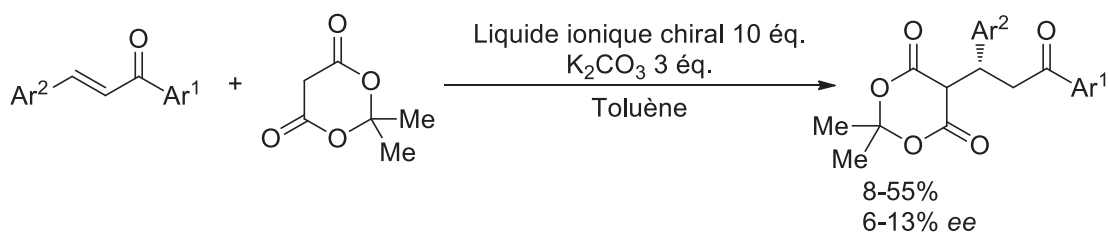
**Schéma 76. Réactions d'additions sur des nitroalcènes du groupe d'Ellman**



**Schéma 77. Réactions d'additions sur des nitroalcènes α-substitués**

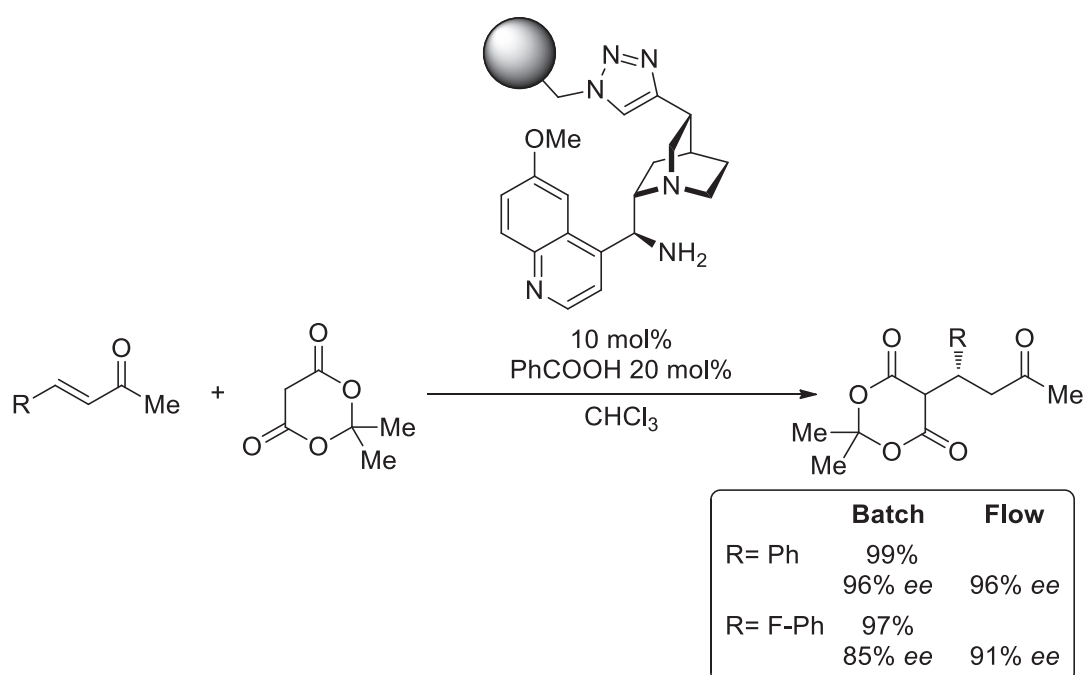
Concernant d'autres accepteurs de Michael que les nitroalcènes, seuls trois exemples ont pour l'instant été décrits et concernent l'addition énantiosélective de l'acide de Meldrum sur des cétones α,β-insaturées. Le premier en 2013, utilisant un liquide ionique chiral pour promouvoir une addition sur des chalcones. Néanmoins, les rendements et les excès énantiomériques obtenus sont très faibles (Schéma 78).<sup>100</sup>

<sup>100</sup> Suzuki, Y.; Wakatsuki, J.; Tsubaki, M.; Sato, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9690-9700.



**Schéma 78. Réaction d'addition énantiosélective sur des chalcones**

Plus récemment, une réaction similaire capitalisant sur une épi-aminoquinine immobilisée par chimie « click » a permis d'effectuer l'addition de l'acide de Meldrum avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques à la fois en réaction classique et en « flow-chemistry » (Schéma 79).<sup>101</sup>



**Schéma 79. Addition énantiomérique avec un catalyseur supporté**

Très récemment, une autre réaction asymétrique exploite une réaction tandem de réduction d'un benzylidène de l'acide de Meldrum et l'addition énantiosélective de l'acide de Meldrum, substitué en position 5 correspondant sur une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée activée par une amine primaire.<sup>102</sup> Les produits correspondants sont obtenus avec de bons rendements et des excès énantiomériques variables (Schéma 80 a). Cette réaction a même été étendue à sa version à quatre composants avec formation *in-situ* du benzylidène de Meldrum, mais conduit à des excès énantiomériques plus faibles (Schéma 80 b).

<sup>101</sup> Izquierdo, J.; Ayats, C.; Henseler, A. H.; Pericas, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4204-4209.

<sup>102</sup> Luo, S.; Fu, N.; Guo, Y.; Zhang, L. *Synthesis* **2015**, Ahead of Print.

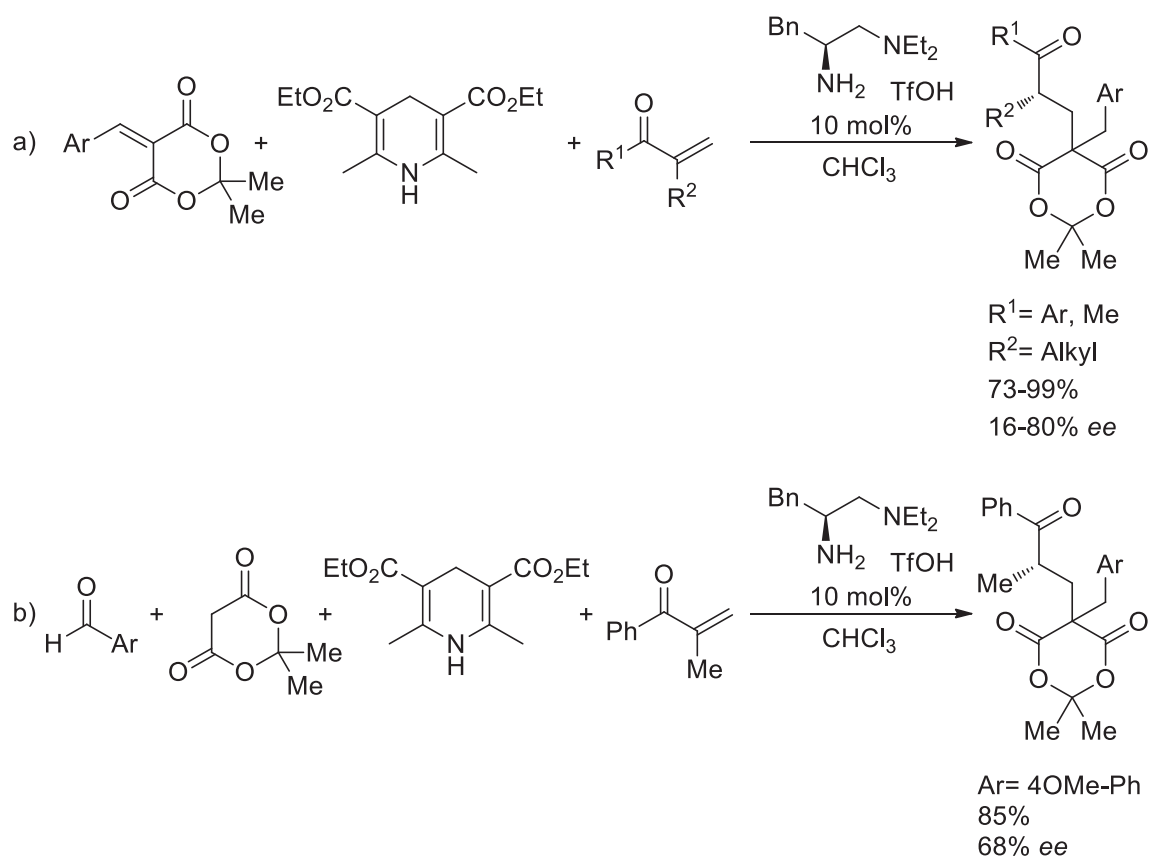


Schéma 80. Réduction/Addition nucléophile asymétrique

#### 1.4.4.3. Addition de type Friedel-Craft/Cyclocondensation

Une réaction d'addition de  $\beta$ -naphthols sur des benzylidènes de Meldrum catalysée par la thiourée de Takemoto permet, quant à elle, d'accéder à des  $\beta$ -arylsplitomicines avec des bons rendements et excès énantiomériques faibles à bon (Schéma 81).<sup>103</sup> Cette réaction représente le premier exemple d'addition/cyclocondensation asymétrique.

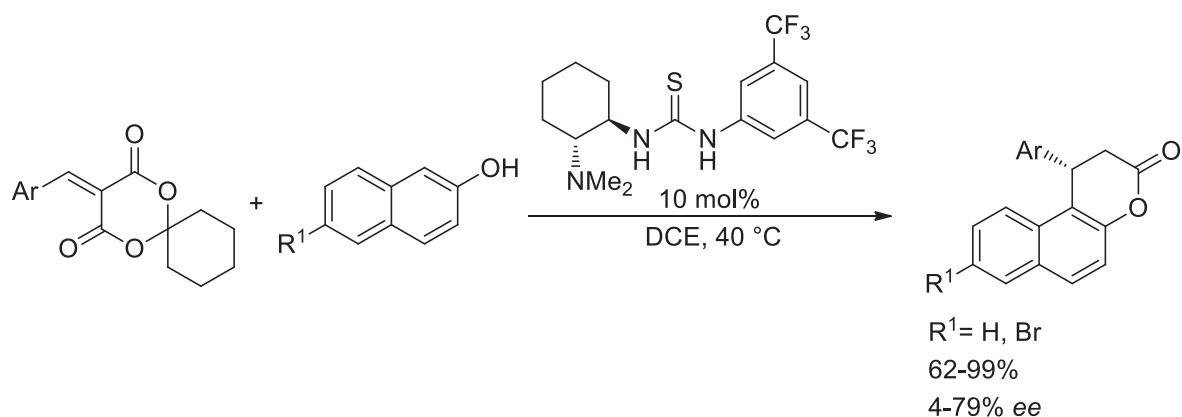


Schéma 81. Première Addition/Cyclocondensation asymétrique

<sup>103</sup> Wang, J.-Y.; Zhang, H.; Liao, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Feng, Y.-J.; Zhang, X.-M. *Synlett* **2012**, 23, 796-800.

#### 1.4.4.4. Addition nucléophile/Cyclocondensation

Dans ce contexte, notre groupe s'est intéressé à l'utilisation de l'acide de Meldrum en catalyse par des bases de Brønsted dérivées du quinquina, pour la synthèse d'isoxazolidinones chirales. Tout d'abord, une réaction de cycloaddition formelle entre l'acide de Meldrum et des nitrones a été développée.<sup>104</sup> Il a été remarqué durant ces travaux une réactivité accrue des N-Boc nitrones développées par Denis.<sup>105</sup> Dans ces conditions, les réactions sont terminées en quelques heures à température ambiante. Néanmoins, dans sa version asymétrique, les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus à hauteur de 63% (Schéma 82). En effet, il est nécessaire d'avoir dans le milieu une quantité stœchiométrique de base chirale afin de générer la nitronne réactive. L'utilisation de toute co-base afin de diminuer la quantité de base chirale à employer entraîne systématiquement une diminution de l'excès énantiomérique.

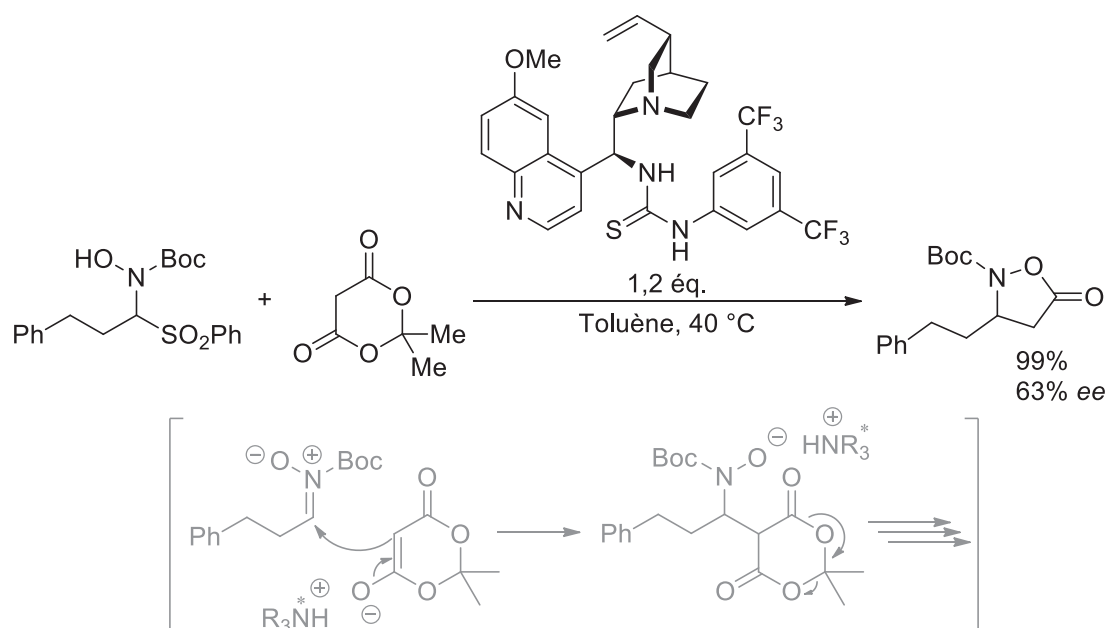


Schéma 82. Réaction de cycloaddition formelle asymétrique avec des nitrones

Dans une seconde approche, notre groupe s'est intéressé à la reprotonation énantiosélective de ces structures isoxazolidinones  $\alpha$ -substituées.<sup>106</sup> Dans ce nouveau système catalytique bi-phasique, le catalyseur permet de générer *in-situ* et de manière catalytique la nitronne, d'extraire l'énolate de Meldrum de la phase aqueuse et d'effectuer la reprotonation énantiosélective de l'isoxazolidinone après l'étape de décarboxylation (Schéma 83). Les isoxazolidinones correspondantes sont alors obtenues avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.

<sup>104</sup> Postikova, S.; Tite, T.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2513-2517.

<sup>105</sup> Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J. N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5147-50.

<sup>106</sup> Tite, T.; Sabbah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11569-11571.

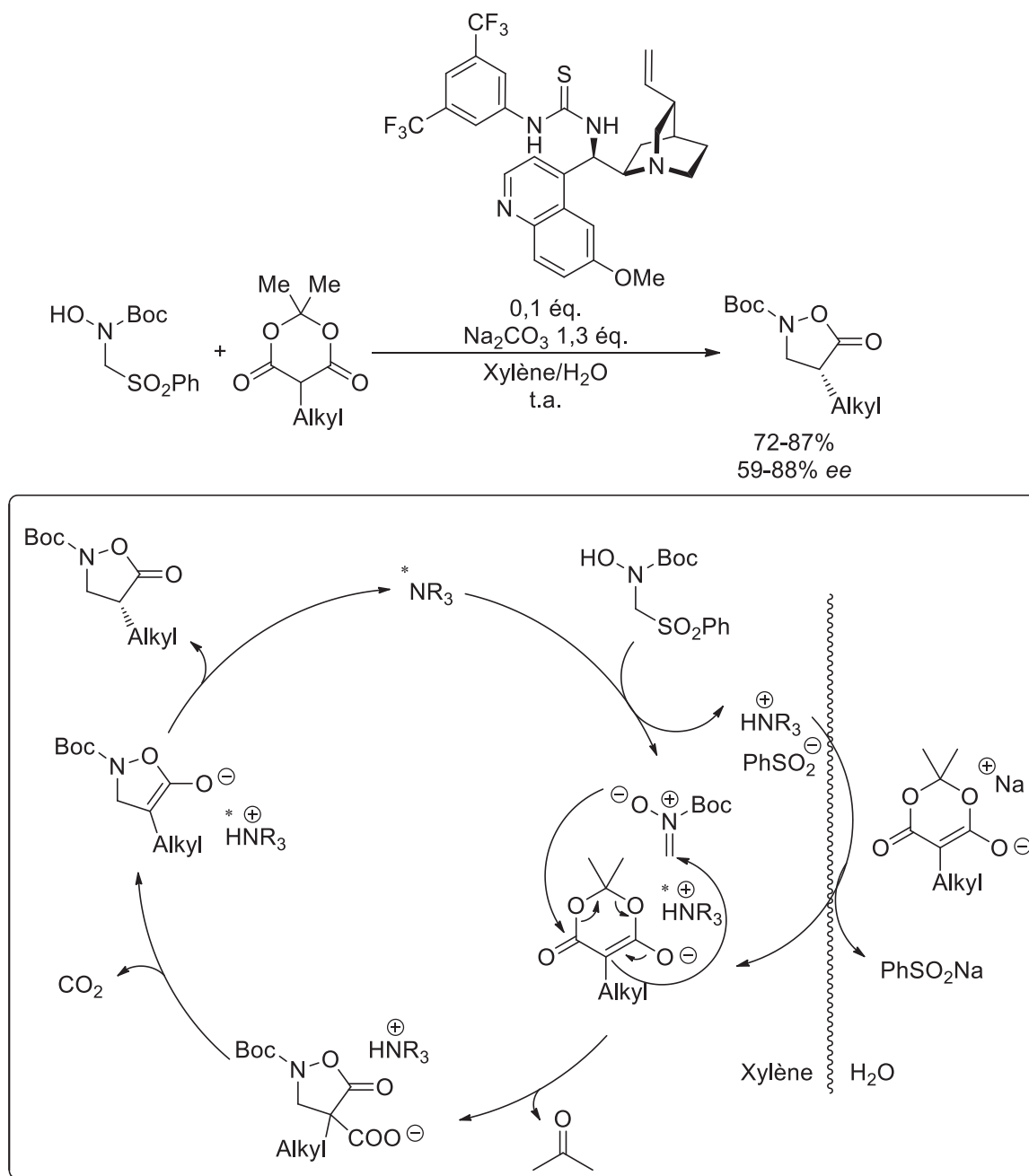
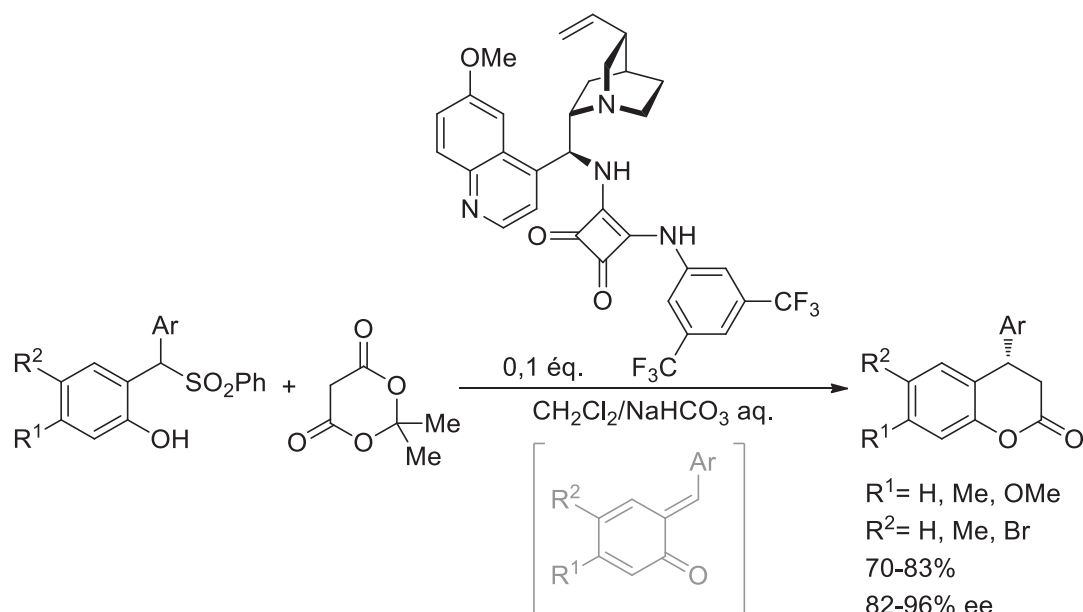


Schéma 83. Décarboxylation/reprotonation asymétrique d'isoxazolidinones

Récemment, le groupe de Bernardi a publié la synthèse énantiosélective de 3,4-dihydrocoumarines *via* un système catalytique similaire permettant l'addition de l'acide de Meldrum sur des méthylidènes d'ortho-quinones générés *in-situ*, le tout avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 84).<sup>107</sup>

<sup>107</sup> Caruana, L.; Mondatori, M.; Corti, V.; Morales, S.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6037-6041.



**Schéma 84. Synthèse asymétrique de dihydrocoumarines du groupe de Bernardi**

On constate au final que l'utilisation de l'acide de Meldrum en organocatalyse asymétrique reste aujourd'hui limitée à seulement une quinzaine d'exemples. En parallèle de nos travaux, seuls les deux exemples de Feng et Zhang et de Bernardi font appel à la stratégie domino d'addition nucléophile/cyclocondensation et fournissent des structures de type dihydrocoumarine. Compte tenu du grand nombre de synthèses d'hétérocycles développées en versions racémiques, on peut raisonnablement penser qu'il reste encore beaucoup à exploiter de la grande réactivité de l'acide de Meldrum. C'est dans cette optique que nous avons décidé de continuer à travailler au développement de méthodologies innovantes pour la synthèse asymétrique d'hétérocycles mettant en jeu l'acide de Meldrum.

## Partie II : Résultats et discussion

### Chapitre 1 : Synthèse de Pyrazolidinones

Afin de développer une synthèse énantiosélective de pyrazolidinones, nous avons voulu nous appuyer sur notre expertise en chimie de l'acide de Meldrum. Par analogie avec le travail effectué pour la synthèse d'isoxazolidinones,<sup>104</sup> nous avons imaginé remplacer les dipôles 1,3 de type nitrones par des azométhine imines dans la réaction formelle de cycloaddition [3+2] (Schéma 85). Ce projet a été réalisé en collaboration avec le Dr Romain Noël et le Dr Christophe Berini.

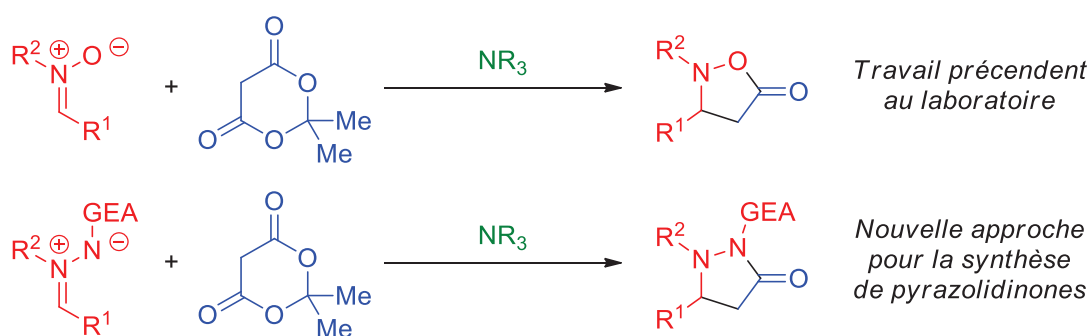


Schéma 85. Nouvelle approche pour la synthèse de pyrazolidinones

#### 1.1. Les azométhine imines

##### 1.1.1. Aspects bibliographiques

Les azométhine imines sont des dipôles-1,3 où un iminium est substitué par un atome d'azote chargé négativement, généralement stabilisé par un groupement électro-attracteur (GEA).<sup>108</sup> On distingue trois grandes classes d'azométhine imines :

- Les azométhine imines *N,N*-cycliques où les deux atomes d'azote sont reliés au sein d'un cycle (Schéma 86 a).
- Les azométhine imines *C,N*-cycliques où la fonction iminium est comprise dans un cycle (Schéma 86 b).
- Les azométhine imines acycliques (Schéma 86 c).

Il est à noter que les azométhine imines acycliques sont instables et donc particulièrement difficiles à synthétiser. En effet, celles-ci ont tendance très facilement à s'hydrater et à dimériser (Schéma 87).<sup>109</sup>

<sup>108</sup> Pour des revues récentes sur les azométhine imines voir : a) Mäcorg, U.; Tšupova, S. *Heterocycles* **2014**, 88, 129. b) Qiu, G.; Kuang, Y.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3483-3504.

<sup>109</sup> Pour discussion voir : Hashimoto, T.; Kimura, H.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. *Nat. Chem.* **2011**, 3, 642-6.

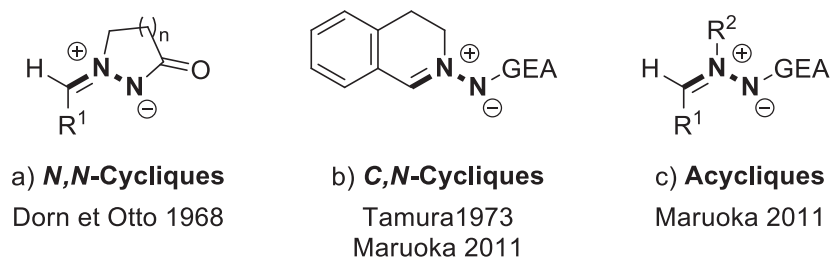


Schéma 86. Les différents types d'azométhine imines

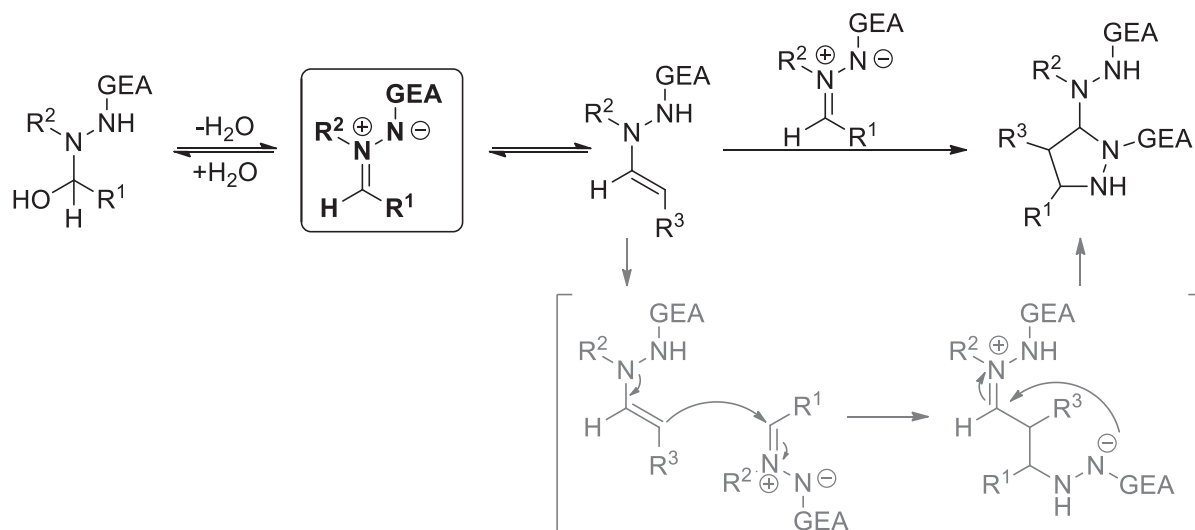


Schéma 87. Instabilité des azométhine imines acycliques

Historiquement, les premières azométhine imines stables sont les azométhine imines *N,N*-cycliques, synthétisées par Dorn et Otto en 1968.<sup>110</sup> Ces azométhine imines sont le plus souvent synthétisées par condensation de l'hydrazine cyclique, ou pyrazolidinone, correspondante avec un aldéhyde (Schéma 88 a). Les azométhine imines *C,N*-cycliques ont, quant à elles, été synthétisées pour la première fois en 1973 par Tamura.<sup>111</sup> Celles-ci peuvent être générées par cyclisation d'une hydrazone dérivée d'un aldéhyde aromatique sur un groupement éthyle avec un groupe partant (Schéma 88 b).

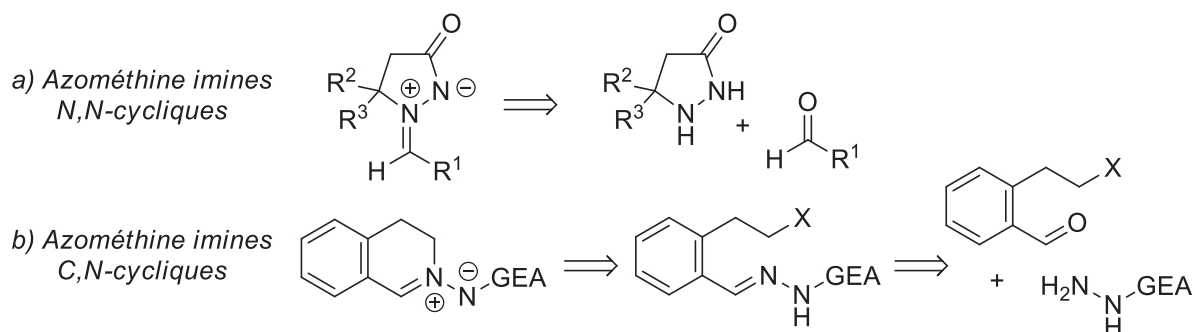


Schéma 88. Synthèse des azométhine imines

<sup>110</sup> Dorn, H.; Otto, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 214-215.

<sup>111</sup> Tamura, Y.; Minamikawa, J.-I.; Miki, Y.; Okamoto, Y.; M., I. *Yakugaku Zasshi* **1973**, 93, 648-653.

### 1.1.2. Les azométhine imines en cycloaddition organocatalysée

Les azométhine imines ont été utilisées dans des réactions de réduction,<sup>112</sup> d'additions nucléophiles,<sup>113</sup> de cycloaddition, etc. Dans cette partie, nous allons passer en revue des exemples de la littérature qui nous intéressent plus particulièrement pour le développement de notre méthodologie, c'est-à-dire les réactions de cycloaddition énantiosélectives organocatalysées utilisant des azométhine imines.<sup>114</sup>

#### 1.1.2.1. Azométhine imines *N,N*-cycliques

La première réaction de cycloaddition organocatalysée énantiosélective a été mise au point en 2006 par le groupe de Chen en utilisant des azométhine imines *N,N*-cycliques.<sup>115</sup> Cette réaction implique une catalyse iminium afin d'activer un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé. Les produits sont obtenus avec de bons rendements, une bonne sélectivité pour le produit *exo* et de bons excès énantiomériques. Cependant, seuls des aldéhydes substitués par des groupements alkyles peuvent être utilisés. De même, pour les azométhine imines, un seul exemple aliphatique est décrit et conduit à l'excès énantiomérique le plus faible du criblage.

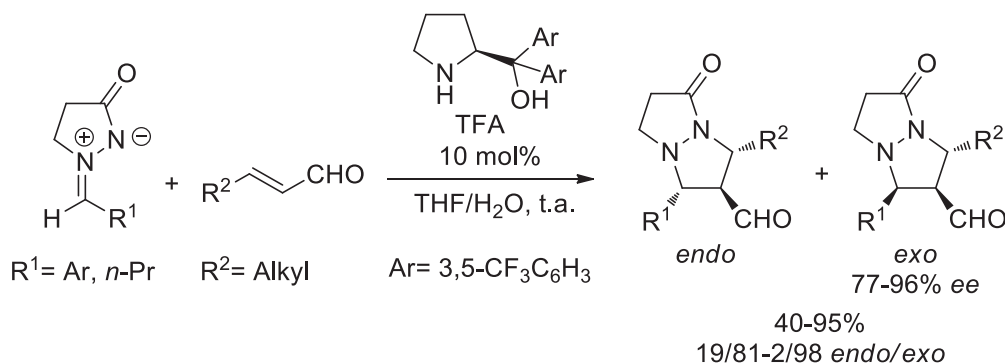


Schéma 89. Première réaction de cycloaddition organocatalysée énantiosélective

En 2007, le même groupe publie une méthodologie similaire, mais cette fois pour l'activation de cétones cycliques  $\alpha,\beta$ -insaturées.<sup>116</sup> Ici, les azométhine imines substituées par des aromatiques ou des groupements alkyles sont bien tolérées, mais aucun exemple avec une cétone acyclique n'est proposé.

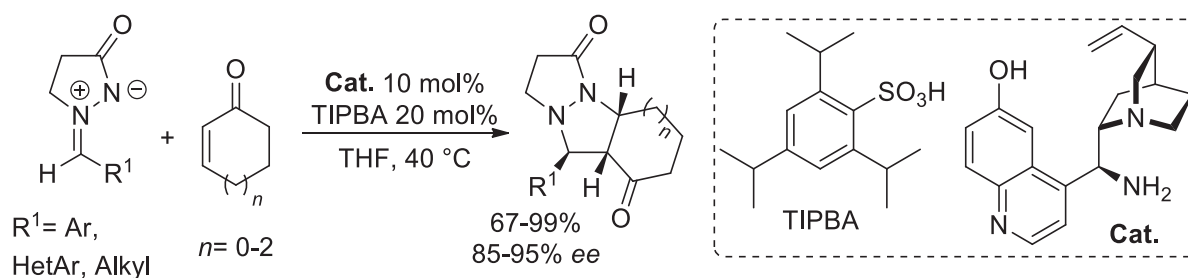
<sup>112</sup> a) Kawai, H.; Kusuda, A.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6324-7. b) Okusu, S.; Kawai, H.; Xu, X.-H.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 216-219. c) Li, N.-K.; Liu, Z.-M.; Huang, X.-F.; Zhang, J.-X.; Chen, X.; Wang, Y.; Wang, X.-W. *RSC Advances* **2013**, *3*, 9154. d) Kong, L. P.; Li, N. K.; Zhang, S. Y.; Chen, X.; Zhao, M.; Zhang, Y. F.; Wang, X. W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8656-70.

<sup>113</sup> Shintani, R.; Soh, Y. T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4106-9.

<sup>114</sup> Pour une revue récente sur les réactions de cycloaddition des azométhine imines voir : Najera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**.

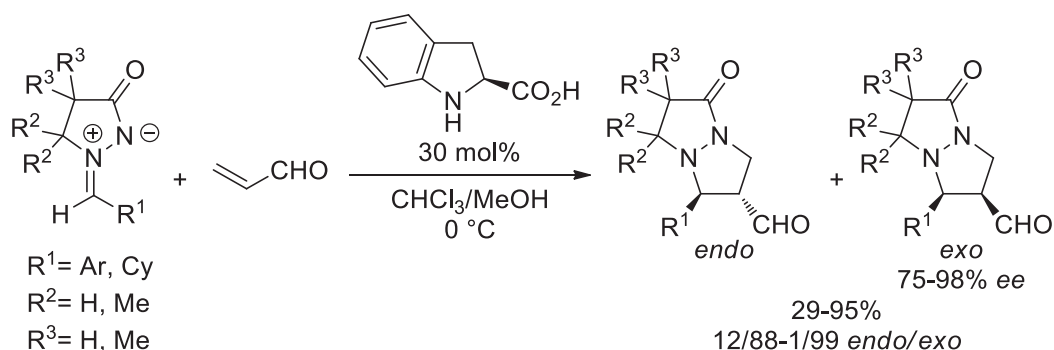
<sup>115</sup> Chen, W.; Yuan, X.-H.; Li, R.; Du, W.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1818-1822.

<sup>116</sup> Chen, W.; Du, W.; Duan, Y. Z.; Wu, Y.; Yang, S. Y.; Chen, Y. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667-70.



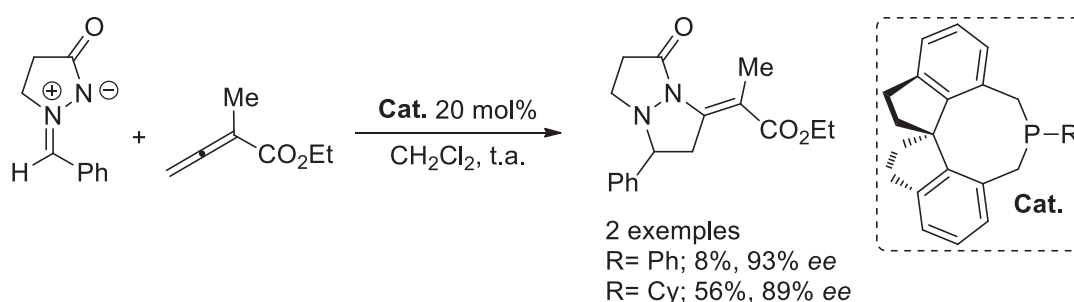
**Schéma 90.** Réaction de cycloaddition avec des cétones cycliques  $\alpha,\beta$ -insaturées

En 2010, une méthodologie utilisant le même type d'activation a été mise au point.<sup>117</sup> Ici, la partie pyrazolidinone de l'azométhine imine peut être fonctionnalisée sans effet majeur sur l'énantiosélectivité, mais comme dans le cas de Chen, c'est l'azométhine imine aliphatique qui fournit le moins bon résultat en termes d'excès énantiomérique.



**Schéma 91.** Réaction de cycloaddition organocatalysée énantiosélective développée par Chen

Un premier exemple en cycloaddition catalysée par des phosphines a été proposé par le groupe de Kwon en 2011.<sup>118</sup> Seuls deux exemples de cycloaddition [3+2] avec de bons excès énantiomériques ont été obtenus, et avec de faibles rendements.



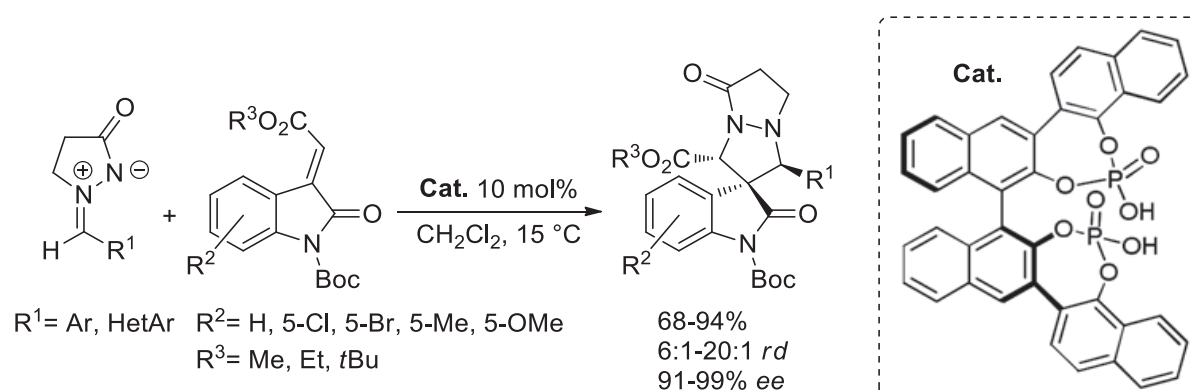
**Schéma 92.** Première réaction de cycloaddition énantiosélective catalysée par une phosphine

Une première méthodologie utilisant des acides phosphoriques chiraux repose sur l'utilisation d'un bis-acide phosphorique chiral pour obtenir de manière simultanée l'activation de l'azométhine imine et du dérivé indolinone. Le composé spirannique

<sup>117</sup> Suga, H.; Arikawa, T.; Itoh, K.; Okumura, Y.; Kakehi, A.; Shiro, M. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1669.

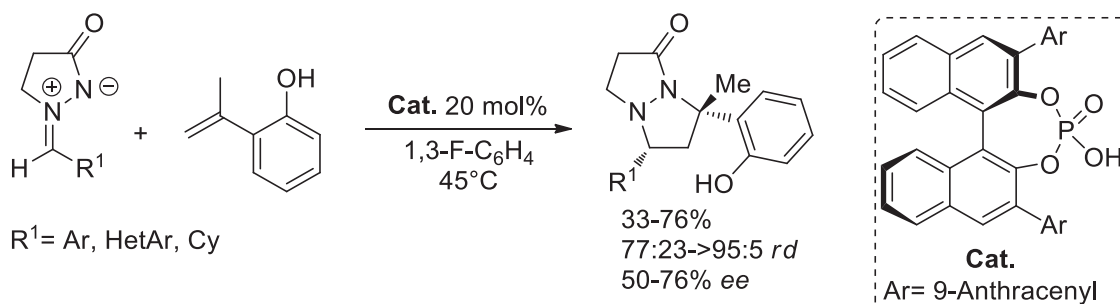
<sup>118</sup> Na, R.; Jing, C.; Xu, Q.; Jiang, H.; Wu, X.; Shi, J.; Zhong, J.; Wang, M.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Guo, H.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13337-48.

correspondant est obtenu avec de bons rendements, une bonne diastéréosélectivité et de très bons excès énantiomériques. Néanmoins, aucun exemple avec une azométhine imine aliphatique n'est présenté.<sup>119</sup>



**Schéma 93. Réaction de cycloaddition énantiosélective catalysée par un bis-acide phosphorique**

Un second exemple d'activation par un acide de Brønsted met en jeu des azométhine imines dans une réaction de cycloaddition avec une double liaison substituée par un phénol.<sup>120</sup> Ceci en fait un exemple très intéressant de cycloaddition à demande inverse. Les excès énantiomériques les plus faibles sont de nouveau obtenus pour l'azométhine imine portant un substituant alkyle.



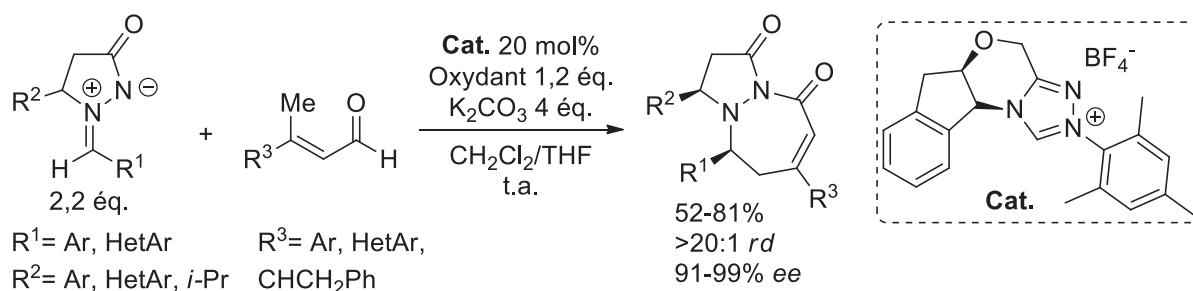
**Schéma 94. Réaction de cycloaddition énantiosélective catalysée par un acide dérivé du BINOL**

Un dernier exemple, impliquant une azométhine imine *N,N*-cyclique, utilise la catalyse par les carbènes et permet d'effectuer la résolution cinétique d'azométhine imines chirales racémiques.<sup>121</sup> Les composés [3.5.0]bicycliques correspondants sont obtenus avec de bons rendements, une très bonne diastéréosélectivité et de bons excès énantiomériques.

<sup>119</sup> Hong, L.; Kai, M.; Wu, C.; Sun, W.; Zhu, G.; Li, G.; Yao, X.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6713-5.

<sup>120</sup> Zhu, R. Y.; Wang, C. S.; Zheng, J.; Shi, F.; Tu, S. J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9305-12.

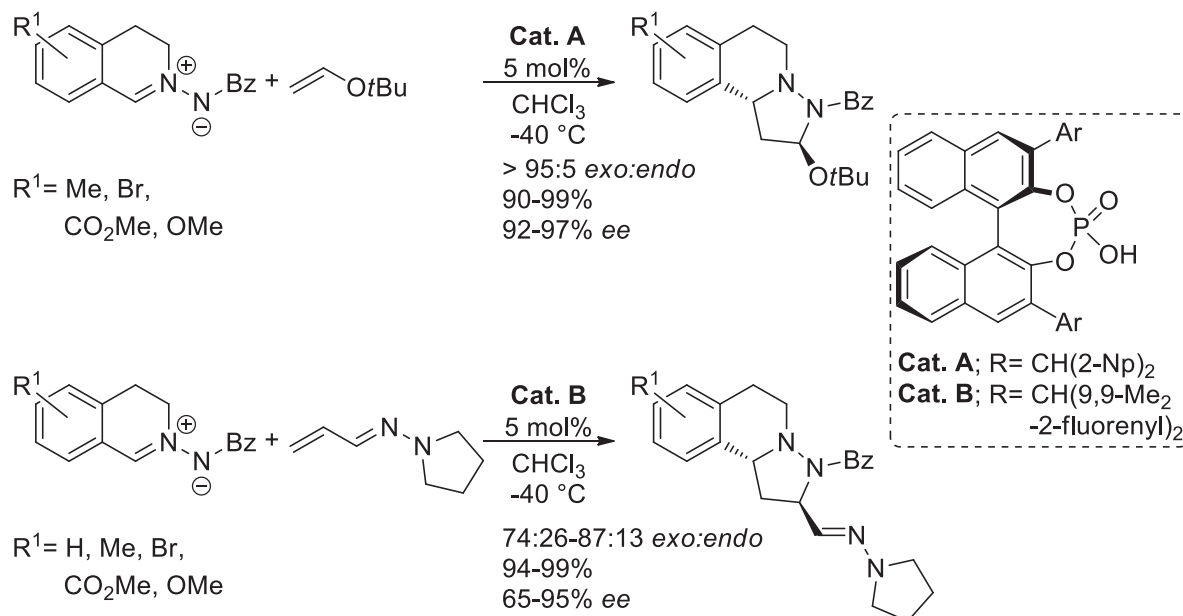
<sup>121</sup> Wang, M.; Huang, Z.; Xu, J.; Chi, Y. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1214-7.



**Schéma 95. Réaction de cycloaddition énantiosélective catalysée par un carbène**

### 1.1.2.2. Azométhine imines *C,N*-cylques

La première réaction de cycloaddition énantiosélective utilisant des azométhine imines *C,N*-cylques a été publiée en 2011 par le groupe de Maruoka.<sup>122</sup> On a de nouveau ici affaire à un exemple de réaction de cycloaddition à demande inverse avec un partenaire riche en électrons. Avec une catalyse par un acide phosphorique dérivé du BINOL, la réaction est très sélective pour le produit *exo* et fournit de très bons excès énantiomériques (Schéma 96).

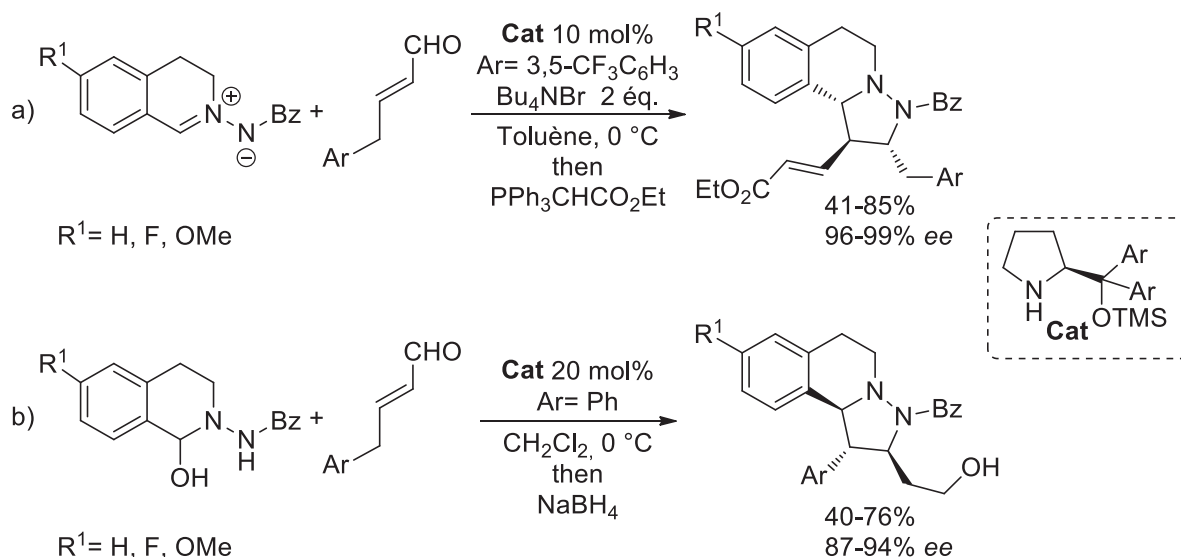


**Schéma 96. Réaction de cycloaddition avec des azométhine imines *C,N*-cylques développée par Maruoka**

Il faudra attendre 2014 pour voir apparaître de nouveaux exemples de cycloadditions organocatalysées énantiosélectives. Une première méthodologie, développée par le groupe de Fraile et Alemán, utilise sélectivement la catalyse iminium (Schéma 97 a) ou énamine (Schéma 97 a) pour l'activation d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>123</sup> Les produits correspondants sont obtenus avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques pour des aldéhydes substitués par des groupements aromatiques.

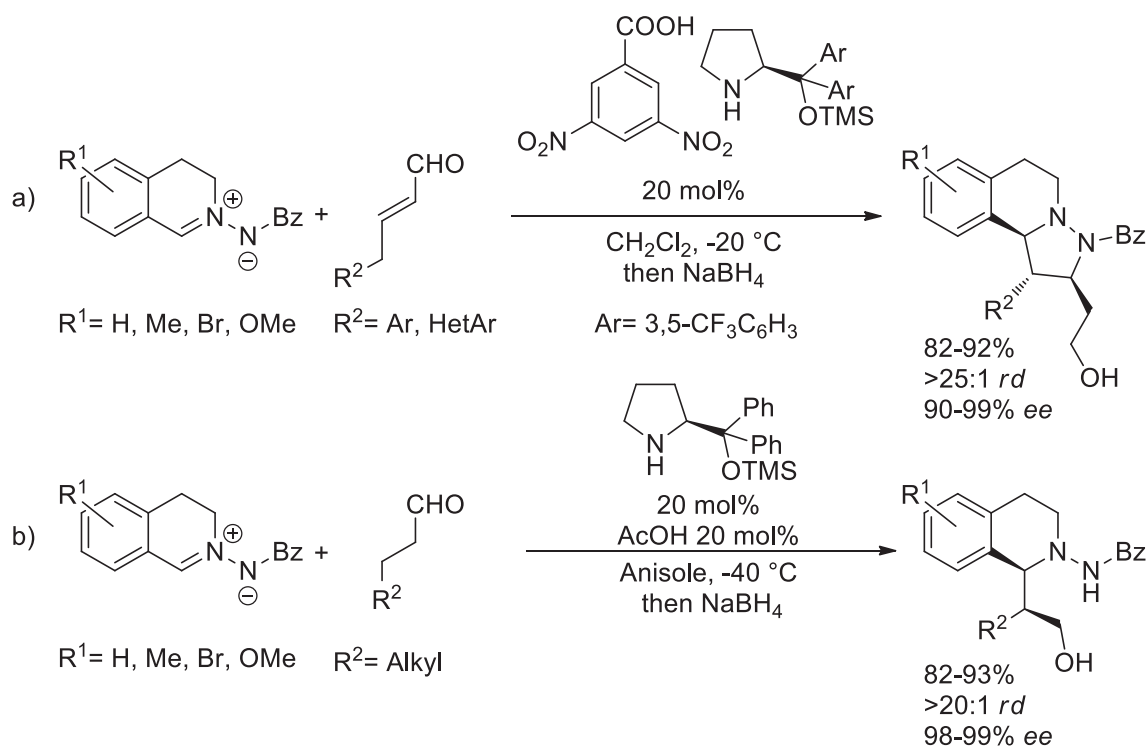
<sup>122</sup> Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3489-92.

<sup>123</sup> Izquierdo, C.; Esteban, F.; Parra, A.; Alfaro, R.; Alemán, J.; Fraile, A.; Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10417-33. Alemán, J.; Fraile, A. *Synlett* **2015**.



**Schéma 97. Cycloaddition par catalyse iminium développée par le groupe de Fraile et Alemán**

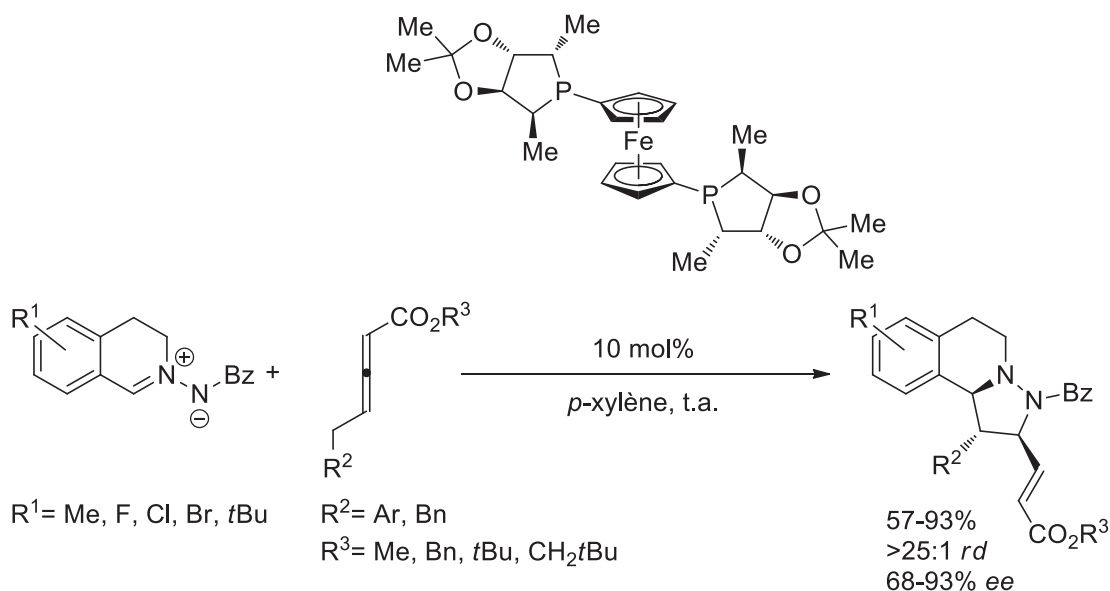
Le groupe de Wang a quant à lui décrit deux méthodologies utilisant la catalyse énamine pour effectuer une réaction de cycloaddition avec des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés (Schéma 98 a) et aliphatiques (Schéma 98 b).<sup>124</sup> Les résultats obtenus sont très bons en termes de rendements, de diastéréosélectivité et d'excès énantiomériques.



**Schéma 98. Cycloaddition par catalyse énamine développée par le groupe de Wang**

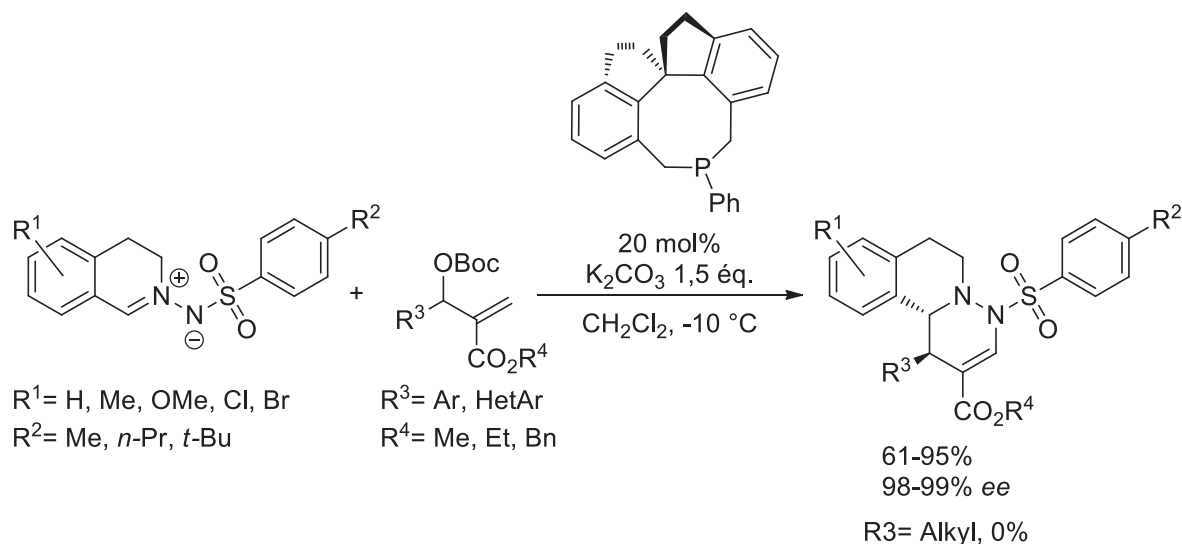
<sup>124</sup> a) Li, W.; Wei, J.; Jia, Q.; Du, Z.; Zhang, K.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6592-6. b) Li, W.; Jia, Q.; Du, Z.; Zhang, K.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4559-62.

Une première méthodologie utilisant la catalyse par les phosphines a développée pour une réaction de cycloaddition avec des allénoates.<sup>125</sup> Les rendements sont moyens à bons, avec une bonne diastéréosélectivité et des excès énantiomériques allant de 68 à 93% (Schéma 99).



**Schéma 99. Réaction de cycloaddition avec des allénoates catalysée par une phosphine**

Une seconde méthodologie utilisant des phosphines a été développée à partir d'adduits de type Morita-Baylis-Hillman.<sup>126</sup> Les rendements et les excès énantiomériques sont bons, mais la réaction est inopérante pour des substituants alkyls en  $\alpha$  du carbonate (Schéma 100).



**Schéma 100. Réaction avec un adduit de type Morita-Baylis-Hillman catalysée par une phosphine**

<sup>125</sup> Wang, D.; Lei, Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15325-9.

<sup>126</sup> Zhang, L.; Liu, H.; Qiao, G.; Hou, Z.; Liu, Y.; Xiao, Y.; Guo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4316-9.

Les deux méthodologies restantes sont celles conduisant à la formation de pyrazolidinones qui ont été décrites précédemment dans ce manuscrit (§ I.1.3) *via* une catalyse carbène avec des  $\alpha$ -chloro-aldéhydes (Schéma 101),<sup>46</sup> et par catalyse base de Lewis sur des acides carboxyliques, préalablement activés en anhydrides mixtes (Schéma 102).<sup>47</sup>

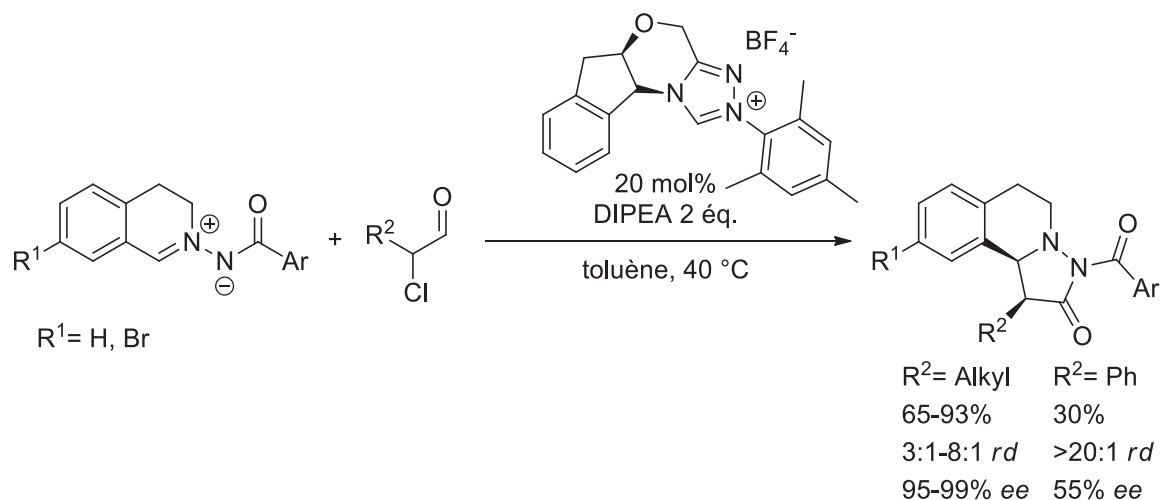


Schéma 101. Synthèse de pyrazolidinones par catalyse carbène

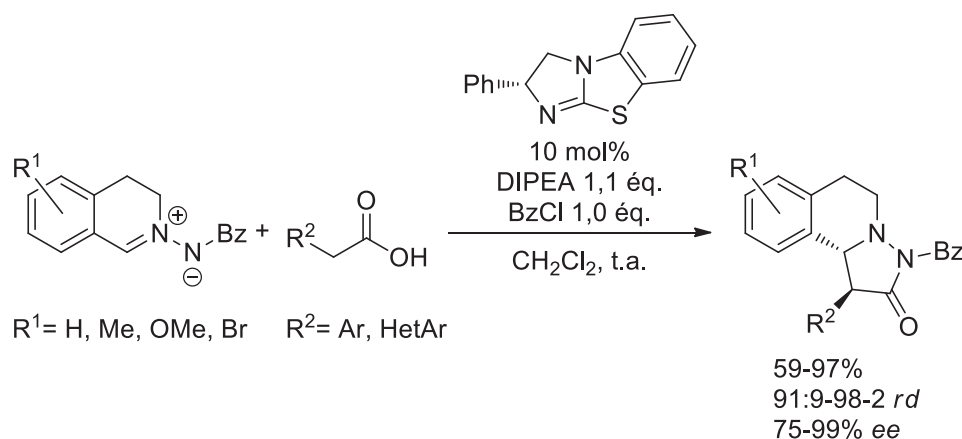


Schéma 102. Synthèse de pyrazolidinones par catalyse base de Lewis

### 1.1.2.3. Azométhine imines acycliques

Des résultats très intéressants ont été obtenus par le groupe de Maruoka en 2011. En effet, ils ont montré qu'il était possible de générer *in-situ* et de manière catalytique des azométhine imines acycliques.<sup>109,127</sup> L'action d'un bis-acide carboxylique dérivé du BINOL permet, en effet, de catalyser la condensation entre une hydrazine acyclique et un aldéhyde. L'azométhine imine étant générée en quantité très faible et en présence d'un desséchant, cela limite les réactions secondaires de dimérisation et d'hydratation. Les azométhine imines ainsi générées ont ensuite été utilisées en réaction avec des diazoesters (Schéma 103 a), des

<sup>127</sup> a) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7279-81. b) Hashimoto, T.; Takiguchi, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11473-6.

isonitriles (Schéma 103 b), ou des alcynures de cuivre (Schéma 103 c). Les produits correspondants sont, en général, obtenus avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques.

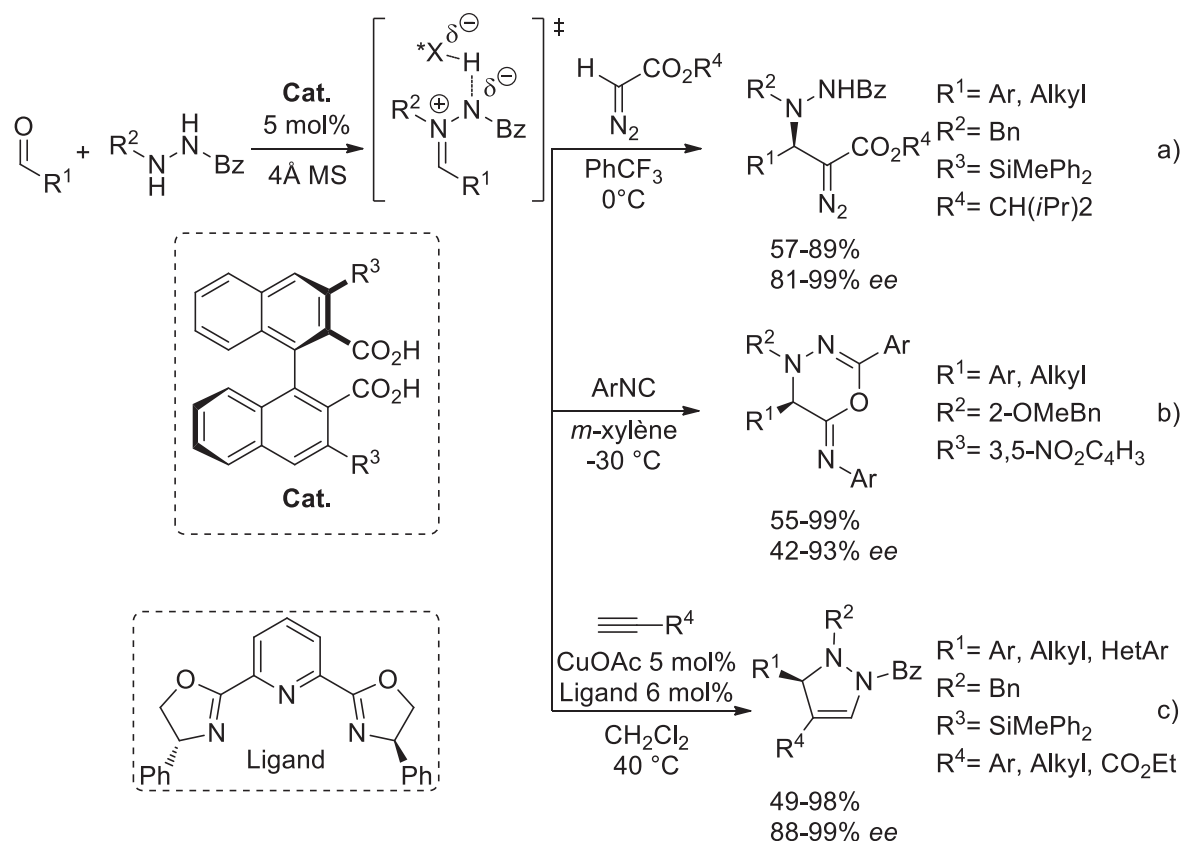


Schéma 103. Utilisation d'azométhine imines acycliques générées *in-situ*

#### 1.1.2.4. Conclusion

Depuis une dizaine d'année, les azométhine imines ont connu un regain d'intérêt, notamment en organocatalyse asymétrique grâce, entre autres, aux travaux du groupe de Maruoka concernant les azométhine imines *C,N*-cycliques et les azométhine imines acycliques. Certains aspects méritent encore d'être travaillés tels que les gammes de substrats tolérés, l'utilisation de bases de Brønsted en tant que catalyseurs ou le développement de réactions multicomposés, ce qui rend l'utilisation de ces substrats d'autant plus intéressante.

## 1.2. Résultats

### 1.2.1. Synthèse et évaluation de différentes azométhine imines

Dans un premier temps, différents types d'azométhine imines ont été synthétisés afin d'évaluer leurs réactivités vis-à-vis de l'acide de Meldrum.

Une première azométhine imine *N,N*-cyclique **11a** a été obtenue avec un très bon rendement par condensation d'un aldéhyde avec une pyrazolidinone en s'inspirant de conditions décrites dans la littérature (Schéma 104).<sup>128</sup>

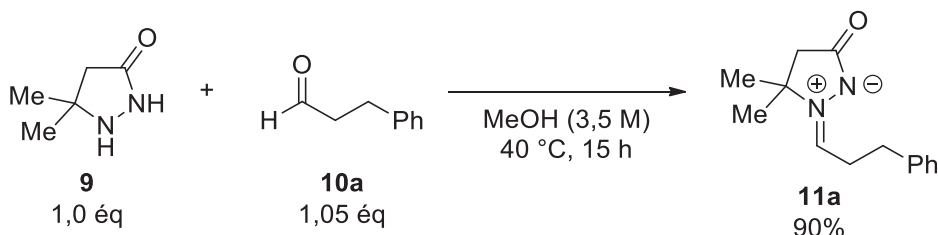


Schéma 104. Synthèse d'une azométhine *N,N*-cyclique

Une seconde azométhine imine **12**, cette fois, *C,N*-cyclique, a été synthétisée selon le protocole décrit par Maruoka.<sup>129</sup> Le composé final est obtenu avec un rendement global de 32% en trois étapes à partir du substrat commercial (Schéma 105).

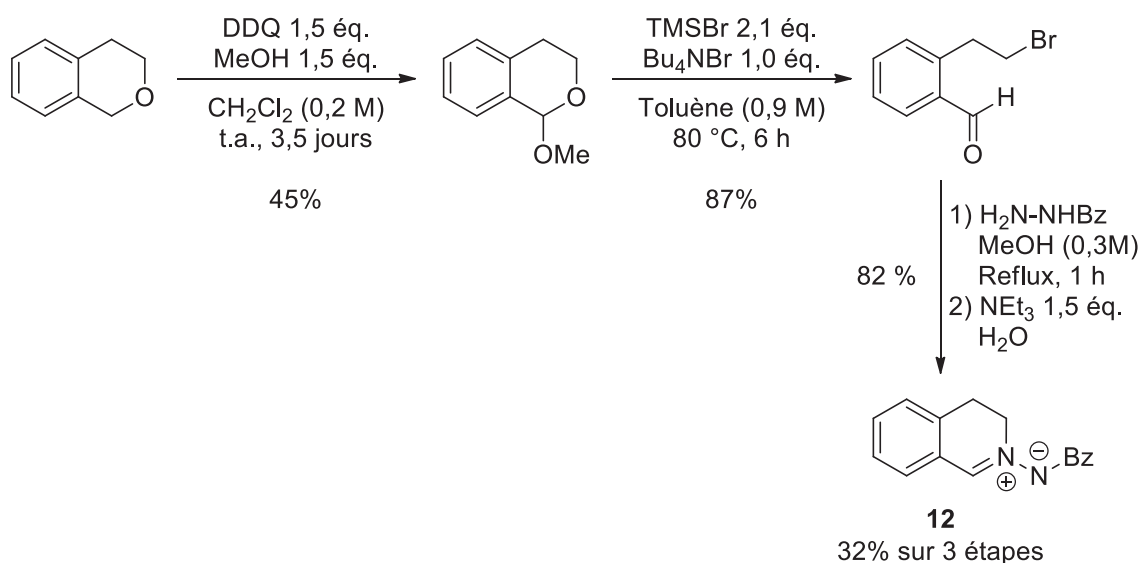
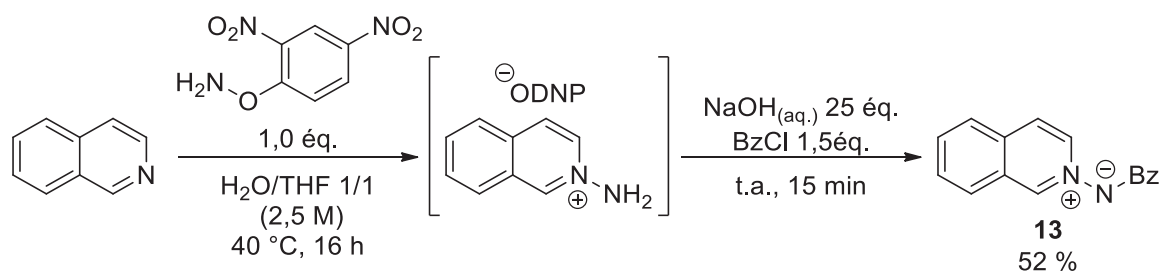


Schéma 105. Synthèse d'une azométhine *C,N*-cyclique

A titre de comparaison, un ylure de *N*-aminoisoquinoléine **13** a aussi été préparé *via* une réaction d'aza-amination/benzoylation monotope décrite par le groupe de Charette.<sup>130</sup> L'ylure désiré est obtenu avec un rendement de 52% en une seule étape (Schéma 106).

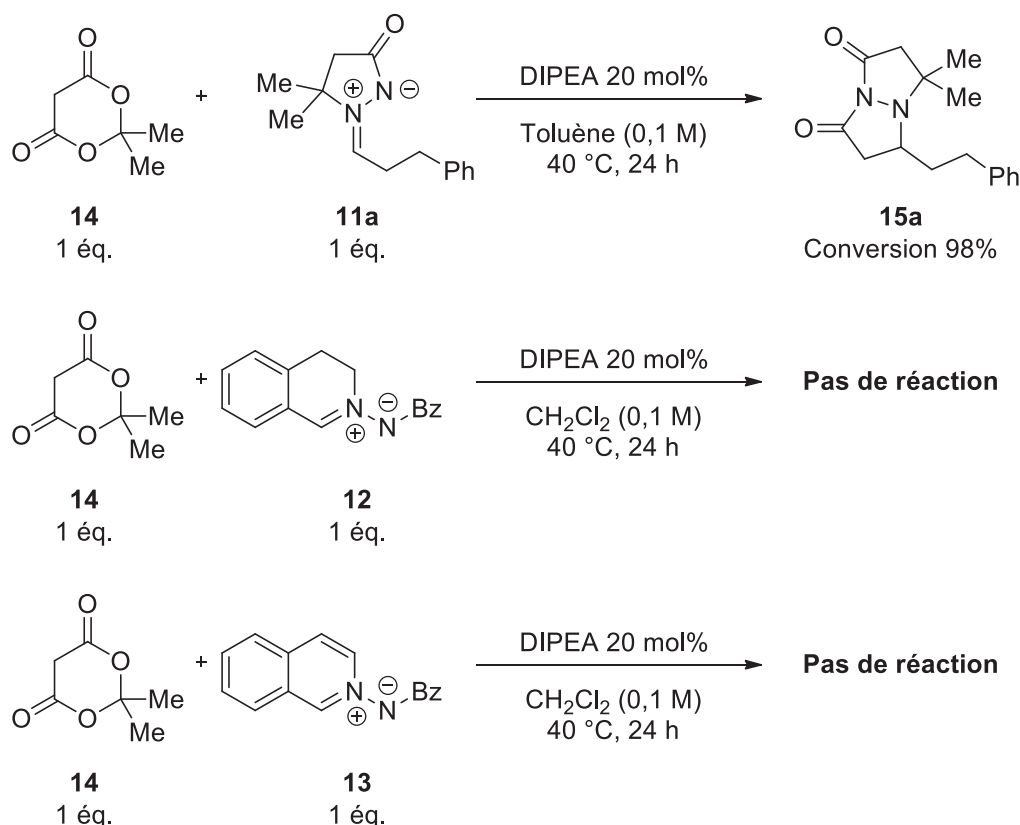
<sup>128</sup> Shintani, R.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778-9.

<sup>129</sup> Hashimoto, T.; Maeda, Y.; Omote, M.; Nakatsu, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4076-7.



**Schéma 106. Synthèse d'un ylure de *N*-aminoisoquinoléine**

Nous avons ensuite voulu tester ces trois différents substrats dans des conditions réactionnelles similaires à celles employées avec les nitrones, avec un équivalent d'acide de Meldrum **14** et en employant la *N,N*-diisopropyléthylamine (**DIPEA**) en tant que catalyseur à hauteur de 20%. Néanmoins pour des questions de solubilité, les composés **12** et **13** ont été mis en réaction dans le dichlorométhane. Des trois substrats testés, seule l'azométhine imine *N,N*-cyclique **9** conduit à la formation d'un produit avec un très bon taux de transformation de 98% (Schéma 107). Les analyses préliminaires sont cohérentes avec la structure du produit **15a**.



**Schéma 107. Criblage des trois différents ylures**

Encouragés par ce résultat, nous avons donc continué le développement de notre méthodologie vers la synthèse énantiosélective de pyrazolidinones. Néanmoins, lorsque nous

<sup>130</sup> Legault, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7119-22.

avons voulu obtenir la configuration absolue du produit **15a** par diffractométrie de rayons X (DRX),<sup>131</sup> la structure obtenue a été celle du produit **16a** (Schéma 108). Du point de vue de la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , les déplacements chimiques théoriques de **15a** et **16a** sont très similaires. De plus, ces structures n'ayant été que peu décrites dans la littérature,<sup>132</sup> il ne nous était pas possible de déterminer la structure du produit par analogie. Une étude approfondie par RMN a permis de confirmer cette structure. Un premier couplage HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , après un temps d'acquisition long, permet d'observer un faible couplage cohérent avec la structure du produit **16a**, mais c'est lorsque le couplage HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  a été effectué,<sup>133</sup> que nous avons pu enfin confirmer la structure observée par DRX, car on observe de façon nette sur les couplages  $^3J$  que les protons des groupements méthyles et les protons de la chaîne alkyle corrélerent avec deux azotes différents.

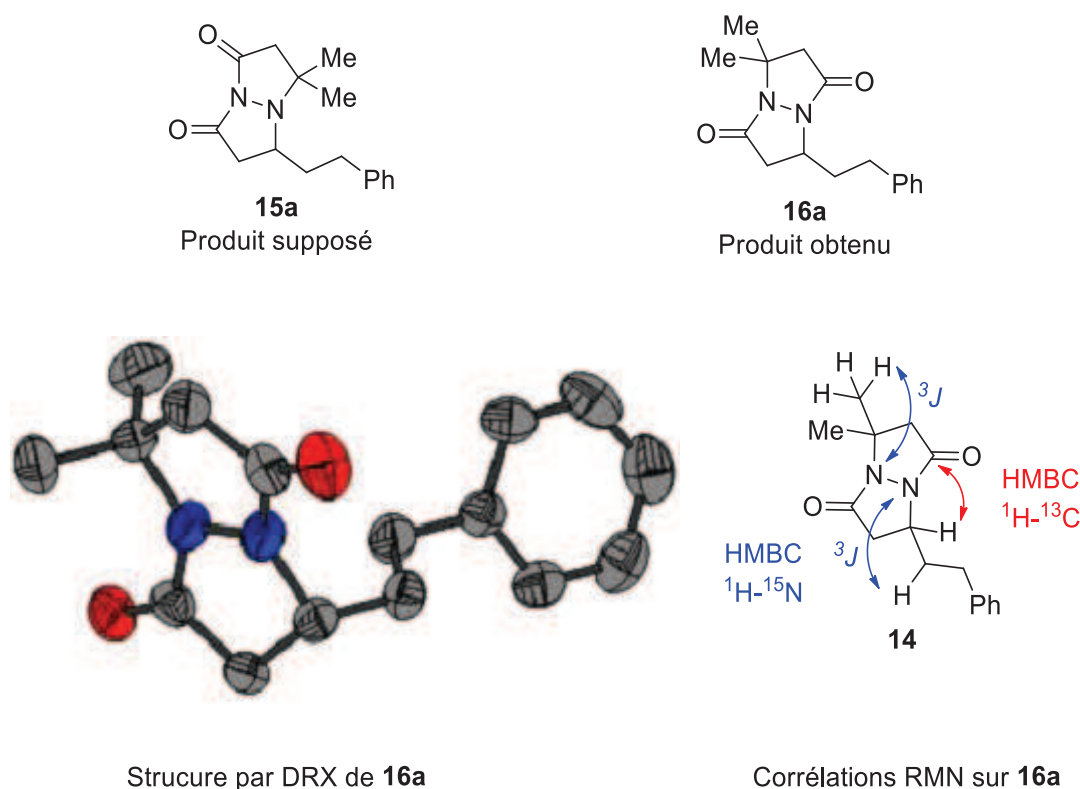


Schéma 108. Etude par DRX et RMN du produit 14

Ces données structurales ayant été obtenues à la suite du développement de notre méthodologie, les résultats concernant l'optimisation de la réaction seront, dans la suite de ce manuscrit, présentés de façon chronologique. Nous reviendrons ensuite sur l'étude mécanistique effectuée afin d'expliquer cette réactivité particulière entre ces azométhine imines et l'acide de Meldrum.

<sup>131</sup> Travail effectué en collaboration avec le Dr Morgane Sanselme.

<sup>132</sup> Pour des exemples de structures proches voir : a) Martinez-Perez, J. A.; Pickel, M. A.; Caroff, E.; Woggon, W.-D. *Synlett* **1999**, 1875-1878. b) Sherrill, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7053-7056.

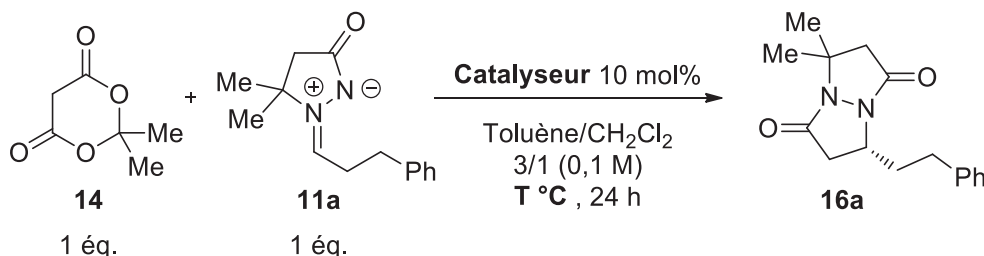
<sup>133</sup> Etude effectuée sur RMN 400 MHz au sein de l'équipe Analyse et Modélisation du laboratoire COBRA par Hassan Oulyadi et Lina Truong.

## 1.2.2. Optimisation de la réaction énantiosélective

### 1.2.2.1. Criblage de catalyseurs

Nous nous sommes dans un premier temps mis à la recherche d'un catalyseur permettant d'obtenir le produit **16a** de manière énantiosélective (Tableau 3 et Schéma 109). Pour des questions de solubilité, ces réactions ont été effectuées dans un mélange toluène/dichlorométhane 3/1. La **DIPEA** qui fournissait un rendement quasi quantitatif à 40 °C, perd son activité à 20 °C (entrées 1 et 2). Les catalyseurs dérivés des alcaloïdes du *Quinquina* les plus simples n'ont permis d'obtenir le produit **16a** que sous forme de traces (entrées 3-6). Même chauffé à 40 °C, comme la **DIPEA**, le **QN-SQ** ne conduit pas au produit **16a** (entrée 7). Ce n'est qu'en travaillant avec des dérivés dimériques, c'est-à-dire les ligands développés par Sharpless (entrée 8 à 10), que le produit a été obtenu. La nature de l'espaceur est néanmoins cruciale puisque le **(DHQ)<sub>2</sub>Pyr** ne permet pas d'obtenir le produit (entrée 8), mais le **(DHQ)<sub>2</sub>AQN** fournit 21% de produit avec 82% d'excès énantiomérique (entrée 9). Le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** se trouve être le meilleur catalyseur pour cette réaction avec 79% de rendement et 85% d'excès énantiomérique pour le produit **16a** (entrée 10). Nous avons donc poursuivi notre étude sur les catalyseurs en nous intéressant plus particulièrement à des catalyseurs dimériques proches du **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL**. Seuls le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** et son pseudo-énantiomère étant disponibles commercialement, nous avons donc commencé par la synthèse de différents analogues.

Tableau 3. Premier criblage de catalyseur



| entrée         | Catalyseur              | Température (°C) | Rendement (%) <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|----------------|-------------------------|------------------|----------------------------|---------------------|
| 1 <sup>c</sup> | DIPEA                   | 40               | 98                         | -                   |
| 2 <sup>c</sup> | DIPEA                   | 20               | traces                     | -                   |
| 3              | QN                      | 20               | 2                          | -                   |
| 4              | DHQN                    | 20               | traces                     | -                   |
| 5              | DHCD                    | 20               | traces                     | -                   |
| 6              | QN-SQ                   | 20               | 3                          | -                   |
| 7              | QN-SQ                   | 40               | traces                     | -                   |
| 8              | (DHQ) <sub>2</sub> Pyr  | 20               | traces                     | -                   |
| 9              | (DHQ) <sub>2</sub> AQN  | 20               | 21                         | 82                  |
| 10             | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL | 20               | 79                         | 85                  |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0.25 éq. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC. <sup>c</sup> catalyseur 20 mol%.

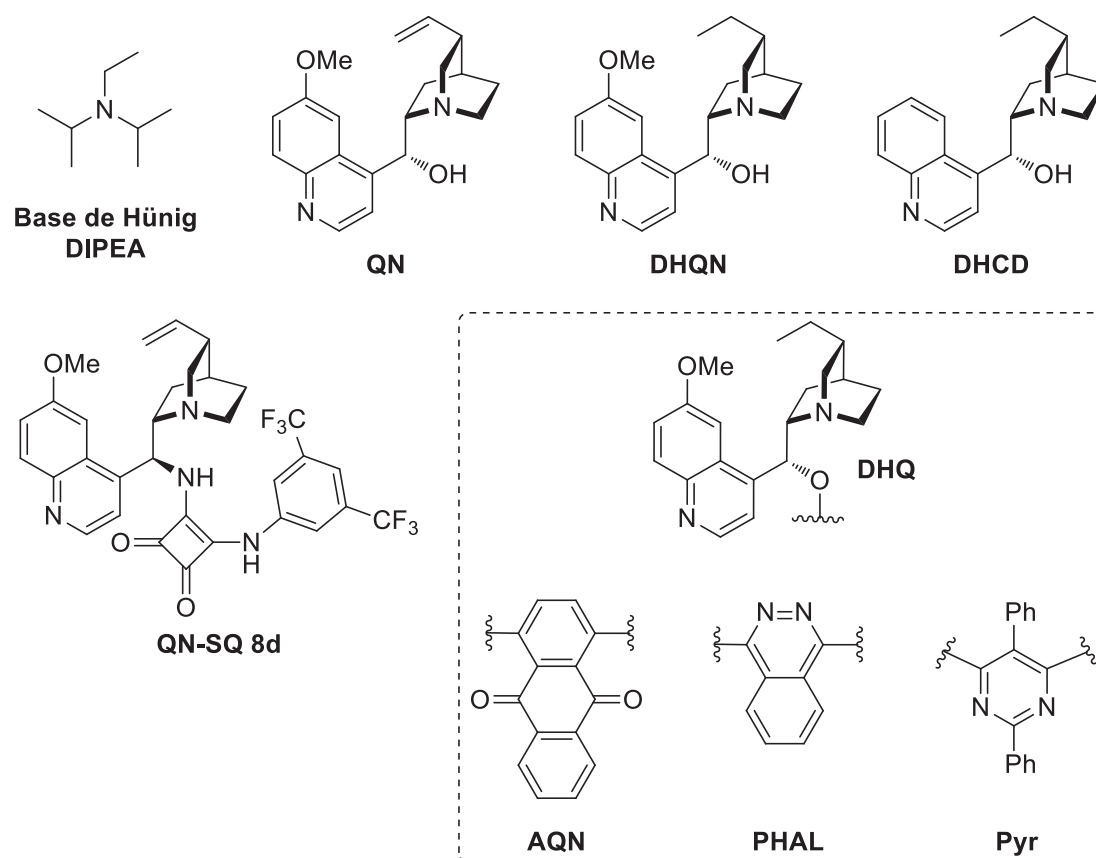


Schéma 109. Premier criblage de catalyseur

Dans un premier temps, le catalyseur **(QN)<sub>2</sub>PHAL** a pu être synthétisé en une étape selon un protocole de la littérature avec un bon rendement de 68% (Schéma 110).<sup>134</sup>

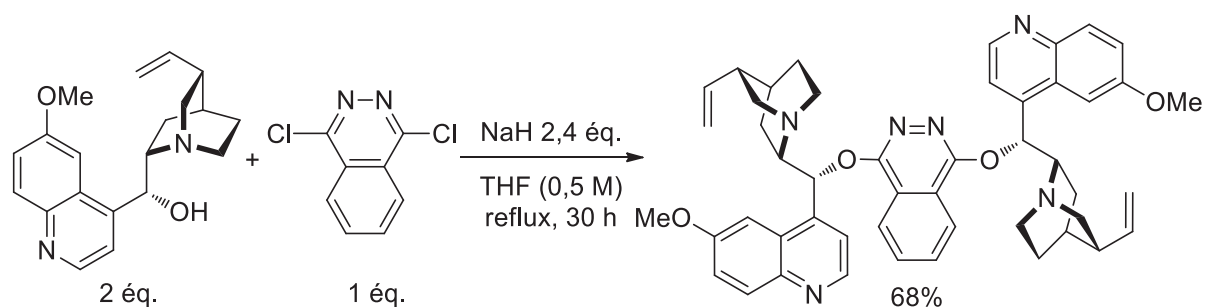


Schéma 110. Synthèse du **(QN)<sub>2</sub>PHAL**

Ensuite, le catalyseur **(DHCD)<sub>2</sub>PHAL** a été synthétisé avec une étape préalable de réduction de la Cinchonidine commerciale,<sup>135</sup> puis un couplage similaire à celui effectué avec la Quinine (Schéma 111).

<sup>134</sup> Motorina, I.; Crudden, C. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2325-2328.

<sup>135</sup> Hintermann, L.; Wu, H. *Synthesis* **2013**, 45, 888-892.

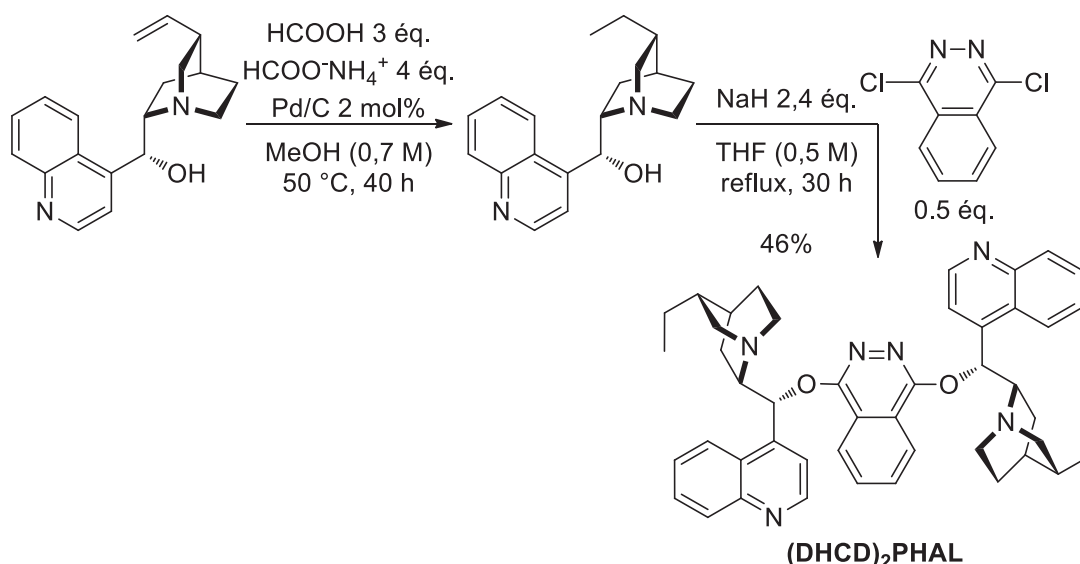


Schéma 111. Synthèse du (DHCD)<sub>2</sub>PHAL

Un dérivé possédant la partie phthalazine mais une seule fonction dihydroquinone a pu être obtenu en adaptant un protocole de la littérature.<sup>134</sup> Dans un premier temps, une mono-fonctionnalisation de la dichlorophthalazine est effectuée en conditions douces (Schéma 112). Dans un second temps, le deuxième atome de chlore est remplacé par une fonction méthoxy afin d'obtenir le **(DHQ)PHAL-OMe** avec un rendement de 44% après purification.

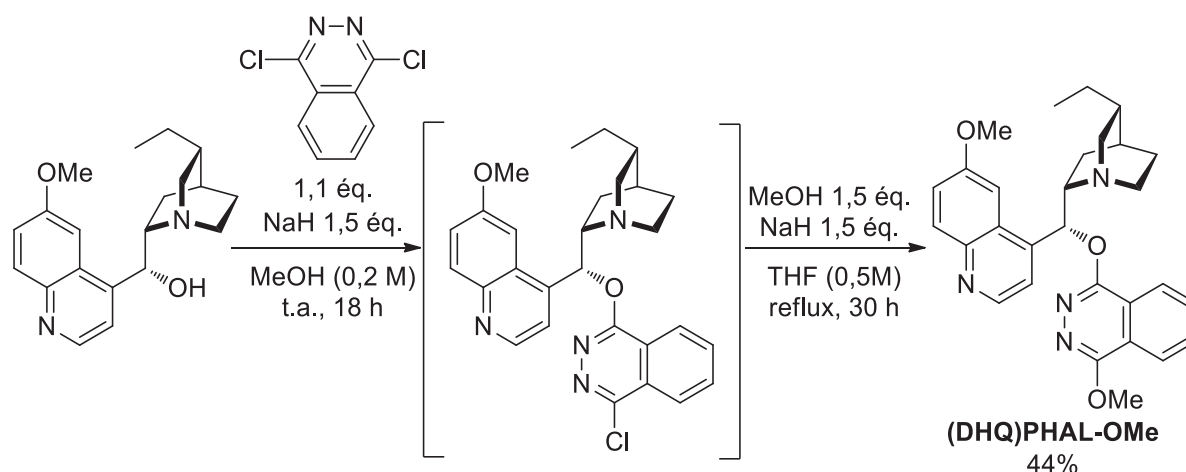


Schéma 112. Synthèse du (DHQ)PHAL-OMe

Enfin, afin d'obtenir un équivalent du **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** avec la même structure, mais une seule fonction quinuclidine disponible, une mono-méthylation du **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** a été effectuée avec de l'iodure de méthyle pour obtenir le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL-Me<sup>+</sup> I<sup>-</sup>** avec une faible rendement de 12% (Schéma 113).<sup>136</sup> Ce faible rendement s'explique par un mélange statistique de catalyseur non-méthylé, mono-méthylé et di-méthylé, en fin de réaction. Le produit mono-méthylé est obtenu après deux étapes de purification. La première est une

<sup>136</sup> Pour la quaternarisation de catalyseurs dimériques voir : a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3828-3829. b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Lin, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8741-8744.

chromatographie sur gel de silice permettant de séparer le composé di-méthylé, très polaire. La seconde est une précipitation qui permet alors de séparer le produit de départ, plus soluble, du catalyseur mono-méthylé désiré.

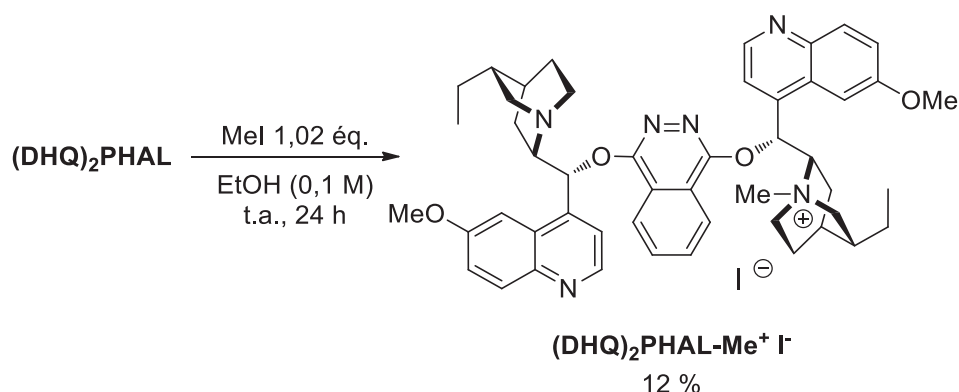
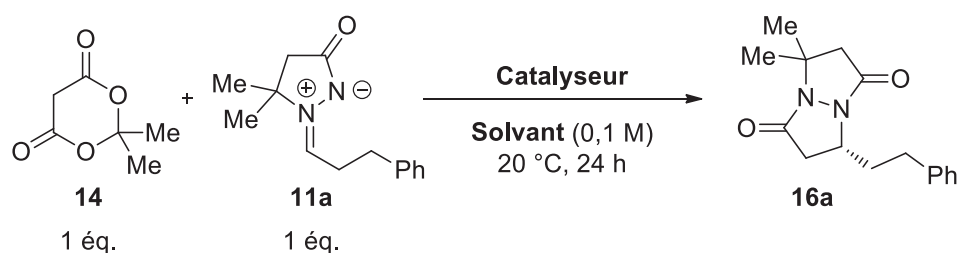


Schéma 113. Synthèse du (DHQ)<sub>2</sub>PHAL-Me<sup>+</sup> I<sup>-</sup>

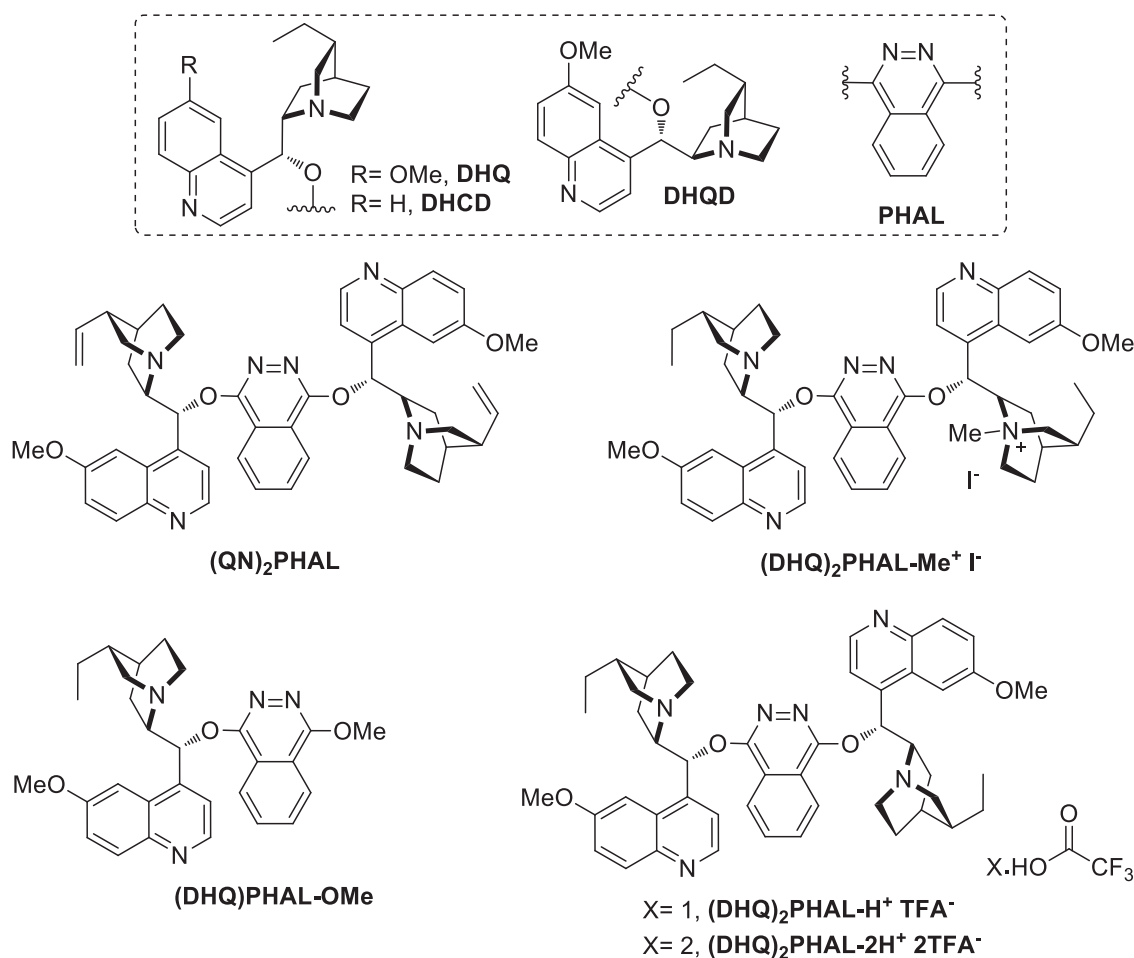
Lors du second criblage de catalyseur (Tableau 4 et Schéma 114), on constate qu'on a bien l'effet pseudo-énantiomérique en utilisant le (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (entrée 2). Malheureusement, concernant le (DHCD)<sub>2</sub>PHAL on constate une diminution de l'excès énantiomérique et une forte diminution du rendement (entrée 3).

Tableau 4. Second criblage de catalyseur



| Entrée | Catalyseur (éq.)                                           |      | Solvant                                 | 16a (%) <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|--------|------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------|----------------------|---------------------|
| 1      | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL                                    | 0,1  | Tol/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3/1 | 79                   | 85                  |
| 2      | (DHQD) <sub>2</sub> PHAL                                   | 0,1  | Tol/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3/1 | 82                   | 86 <sup>c</sup>     |
| 3      | (DHCD) <sub>2</sub> PHAL                                   | 0,1  | Tol/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3/1 | 45                   | 76                  |
| 4      | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL                                    | 0,15 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 69                   | 84                  |
| 5      | (QN) <sub>2</sub> PHAL                                     | 0,15 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 70                   | 87                  |
| 6      | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL                                    | 0,1  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 60                   | 90                  |
| 7      | (DHQ)PHAL-OMe <sup>d</sup>                                 | 0,1  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | traces               | -                   |
| 8      | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL-Me <sup>+</sup> I <sup>-</sup>     | 0,1  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | < 10%                | 79                  |
| 9      | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL-H <sup>+</sup> TFA <sup>-e</sup>   | 0,1  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 25                   | 85                  |
| 10     | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL-2H <sup>+</sup> 2TFA <sup>-e</sup> | 0,1  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | 10                   | 60                  |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0.25 éq. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC. <sup>c</sup> L'énantiomère de configuration opposée est obtenu. <sup>d</sup> Avec tamis moléculaire 3Å. <sup>e</sup> Généré *in-situ*.



**Schéma 114. Second criblage de catalyseurs**

Le **(QN)<sub>2</sub>PHAL** donne quant à lui un excès énantiomérique légèrement supérieur au **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL**, pour un rendement identique (entrées 4 et 5). Ensuite nous avons voulu tester différentes structures qui nous permettraient de connaître les parties importantes de notre catalyseur, de manière similaire au travail effectué par le groupe de Corey pour la catalyse de la dihydroxylation d'oléfines.<sup>137</sup> Tout d'abord, l'activité catalytique est totalement perdue lorsque que l'on utilise le **(DHQ)PHAL-OMe** (entrée 7). Cela confirme que les deux Quinines sont essentielles pour l'activité du catalyseur. Lorsque l'on utilise le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL-Me<sup>+</sup> I<sup>-</sup>** (entrée 8), on constate une forte diminution du rendement mais l'excès énantiomérique du produit **16a** obtenu est encore de 80%. Suite à ce résultat, nous nous sommes demandés si le catalyseur actif ne pourrait pas être un **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** avec une première quinuclidine sous forme de sel d'ammonium (protonée par exemple par l'acide de Meldrum) et une seconde quinuclidine basique.

En effet, une étude par RMN <sup>1</sup>H de différents mélanges acide de Meldrum/**(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** montre un déplacement progressif du déplacement chimique du proton en α de l'oxygène et un élargissement général des signaux des protons (Schéma 115).

<sup>137</sup> Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12226-12227.

Tout ceci est caractéristique de la mise en place d'une protonation équilibrée du catalyseur par l'acide de Meldrum.

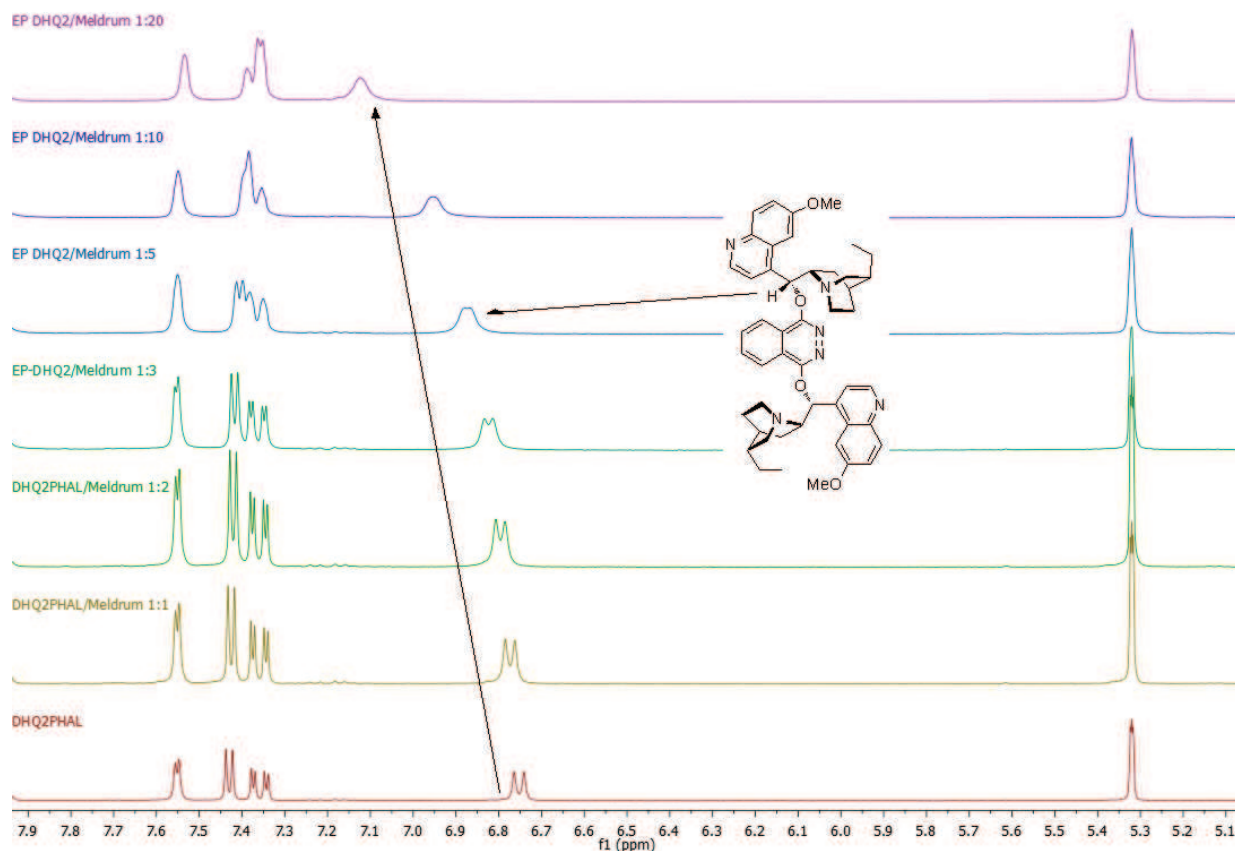


Schéma 115. Etude RMN  $^1\text{H}$  du mélange acide de Meldrum/(DHQ) $_2$ PHAL

Au contraire, après un équivalent d'acide trifluoroacétique, on n'observe quasiment plus de variation du déplacement chimique du proton en  $\alpha$  de l'oxygène (Schéma 116). De plus, on remarque que le spectre du catalyseur est mieux résolu avec deux équivalents d'acide trifluoroacétique qu'avec un équivalent. Ce phénomène avait déjà été observé, lors de sa thèse au sein du laboratoire, par le Dr Aurélie Claraz.<sup>138</sup> L'explication proposée est qu'avec un équivalent d'acide, le proton est échangé entre les deux quinuclidines alors qu'avec deux équivalents on a une espèce complètement protonée, et donc bien définie.

Ce phénomène de protonation équilibrée entre l'acide de Meldrum et le (DHQ) $_2$ PHAL est plutôt inattendu, étant donné la différence de  $\text{pK}_a$ . En effet, on s'attendrait à une protonation immédiate et totale du catalyseur, comme observé dans le cas de l'acide trifluoroacétique.

Afin d'observer l'effet de la protonation du catalyseur sur son efficacité, nous avons ajouté dans le milieu réactionnel un équivalent d'acide trifluoroacétique par rapport au catalyseur (entrée 9). De nouveau, la conversion est diminuée, mais l'excès est cohérent avec

<sup>138</sup> Claraz, A. « Nouvelles applications de paires d'ions coopératifs chirales en organocatalyse : réactions énantiosélectives de protonation, de déprotonation et d'aldolisation directes vinylogues », *Thèse de doctorat en Chimie Organique*, INSA de Rouen, **2012**.

celui obtenu avec le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** sans additif. En revanche, si l'on utilise deux équivalents d'acide par rapport au catalyseur afin de protoner les deux quinuclidines, on observe une diminution plus prononcée du rendement et une forte diminution de l'excès énantiomérique (entrée 10). Cela traduit probablement le fait que le catalyseur mono-protoné est proche de notre espèce catalytique, alors que l'espèce di-protonée se révèle être moins performante. Néanmoins, on peut supposer que l'équilibre acido-basique a un rôle important à jouer dans l'efficacité du catalyseur tout au long de la réaction.

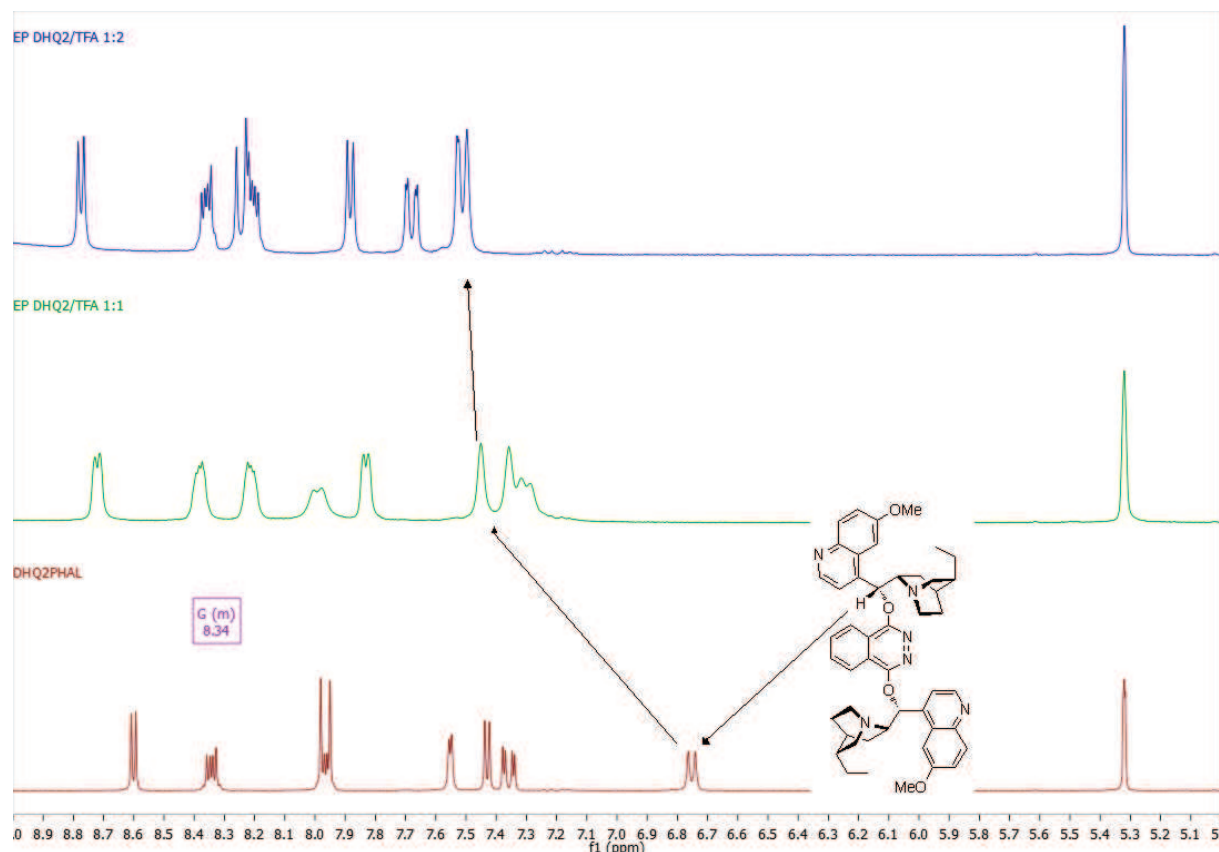


Schéma 116. Etude RMN <sup>1</sup>H du mélange acide de Meldrum/TFA

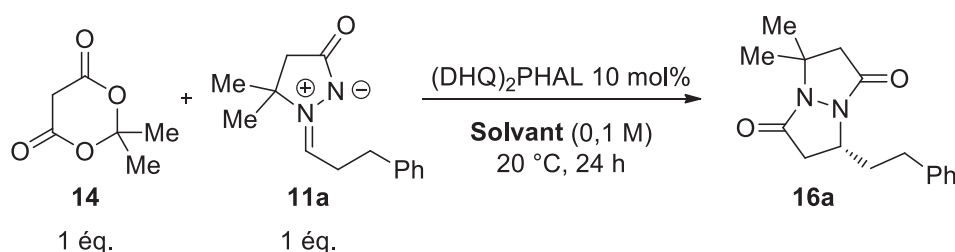
En conclusion, les meilleurs catalyseurs sont au final le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL**, son pseudo-énantiomère le **(DHQD)<sub>2</sub>PHAL**, et le **(QN)<sub>2</sub>PHAL**. Néanmoins le **(QN)<sub>2</sub>PHAL** nous a donné par la suite à des résultats moins reproductibles et s'est avéré moins efficace que le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** sur le premier groupe de substrats testés. C'est pourquoi nous garderons le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** pour la suite de notre optimisation.

#### 1.2.2.2. Optimisation

Durant la recherche de notre catalyseur, nous avons déjà identifié le mélange Toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme solvants potentiels pour notre réaction. Bien que les excès énantiomériques soient légèrement supérieurs dans le dichlorométhane, le mélange Toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> permet tout de même d'obtenir 20% de produit supplémentaire (Tableau 5, entrées 1 et 2). Un premier essai afin de vérifier si la réaction peut être conduite avec moins de solvant montre par contre une diminution de rendement (entrée 3). Pour des questions de solubilité, les solvants faiblement polaires tels que le pentane, le diéthyléther ou le toluène ne

peuvent pas être utilisés dans cette méthodologie. L'utilisation du trifluorotoluène, qui est un solvant polaire et aromatique, et qui pourrait donc mimer le mélange toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, conduit à des rendements similaires à ceux du dichlorométhane, mais l'excès énantiomérique obtenu est seulement de 78% (entrée 4). Le 1,4-dioxane permet d'obtenir un bon excès énantiomérique de 91%, similaire à celui du dichlorométhane, mais le rendement observé est de 47% (entrée 5). Nous avons donc essayé d'utiliser un mélange toluène/1,4-dioxane 3/1 pour comparer ce mélange avec le mélange toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mais dans ce cas on observe au contraire une forte diminution du rendement avec, quand même, un excès énantiomérique de 83% (entrée 6). Le chloroforme fournit un excès énantiomérique équivalent à celui du dichlorométhane, mais avec un rendement encore plus faible (entrée 7). D'autres solvants polaires ont été testés sans fournir de meilleurs résultats en termes de rendement ou d'excès énantiomérique (entrées 8-11). Les solvants fortement polaires et/ou protiques ne sont, quant à eux, pas compatibles avec la réaction et ne fournissent aucun produit (entrées 12 et 13).

**Tableau 5. Etude de l'effet du solvant et de la concentration**



| Entrée | Solvant                                       | Concentration (M) | 16a (%) <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|--------|-----------------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| 1      | Toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3/1   | 0,1               | 79                   | 85                  |
| 2      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 0,1               | 60                   | 90                  |
| 3      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>               | 0.25              | 48                   | 91                  |
| 4      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CF <sub>3</sub> | 0,1               | 59                   | 78                  |
| 5      | 1,4-Dioxane                                   | 0,1               | 47                   | 91                  |
| 6      | Toluène/1,4-Dioxane 3/1                       | 0,1               | 27                   | 83                  |
| 7      | CHCl <sub>3</sub>                             | 0,1               | 29                   | 91                  |
| 8      | THF                                           | 0,1               | 68                   | 72                  |
| 9      | 2-MeTHF                                       | 0,1               | 61                   | 66                  |
| 10     | AcOEt                                         | 0,1               | 68                   | 72                  |
| 11     | MeCN                                          | 0,1               | 23                   | 80                  |
| 12     | DMF                                           | 0,1               | 0                    | -                   |
| 13     | 2-méthyl-2-butanol                            | 0,1               | 0                    | -                   |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0.25 éq. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC.

Au final, le meilleur compromis reste l'utilisation du mélange Toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3/1 qui bien que fournissant un excès énantiomérique légèrement inférieur à celui du dichlorométhane permet de former 20% de produit supplémentaire.

D'autres paramètres de la réaction ont aussi été modifiés, mais n'ont pas permis d'améliorer la méthodologie (Tableau 6). En termes de température, si la réaction est conduite à 40 °C cela permet d'augmenter les rendements, mais au prix d'une diminution de l'excès énantiomérique (entrée 2). Au contraire, si l'on travaille à 10 °C, on peut obtenir un très bon excès énantiomérique de 94%, mais la réaction est fortement ralentie et seuls 20% de produit sont obtenus au bout de vingt-quatre heures (entrée 3). L'augmentation de la quantité de catalyseur engendre de manière inattendue une diminution de l'excès énantiomérique (entrée 4). Le comportement inverse est observé si l'on diminue la quantité de catalyseur, mais encore une fois la conversion est fortement diminuée (entrée 5). De plus, il est possible d'obtenir un meilleur rendement en laissant la réaction s'effectuer pendant 48 heures, mais encore une fois, une diminution de l'excès énantiomérique est observée (entrée 6). Enfin, l'utilisation d'une quantité sur-stœchiométrique d'acide de Meldrum, afin d'avoir toujours de l'acide pour protoner le catalyseur, même au bout de quarante-huit heures de réaction, n'apporte pas d'amélioration de rendement ou d'excès énantiomérique (entrées 7 et 8). Le fait que le catalyseur soit impliqué dans un équilibre de protonation rend d'autant plus complexe l'optimisation des paramètres régulant cet équilibre.

Tableau 6. Etude d'autres paramètres

| Entrée         | X (équ.) | Y (mol%) | Température (°C) | Temps (h) | 16a (%) <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|----------------|----------|----------|------------------|-----------|----------------------|---------------------|
| 1              | 1,0      | 10       | 20               | 24        | 79                   | 85                  |
| 2              | 1,0      | 10       | 40               | 24        | 96                   | 72                  |
| 3              | 1,0      | 10       | 10               | 24        | 21                   | 94                  |
| 4              | 1,0      | 20       | 20               | 24        | 78                   | 77                  |
| 5 <sup>c</sup> | 1.0      | 5        | 20               | 24        | 22                   | 94                  |
| 6              | 1,0      | 10       | 20               | 48        | 91                   | 71                  |
| 7              | 1,5      | 10       | 20               | 24        | 68                   | 83                  |
| 8              | 1,5      | 10       | 20               | 48        | 90                   | 69                  |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0.25 équ. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC. <sup>c</sup> solvant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, à comparer avec 60% de rendement et 90% d'ee à 10 mol% de catalyseur.

De manière intéressante, la réaction ne fonctionne pas à partir du diéthylmalonate, ce qui montre bien la spécificité de l'acide de Meldrum pour ce type de réactions (Schéma 117).

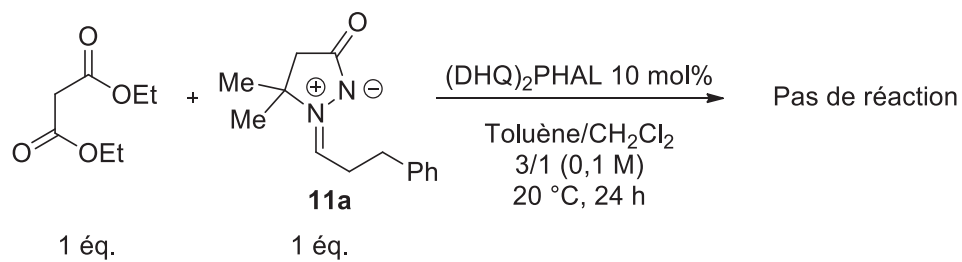


Schéma 117. Réaction à partir du diéthylmalonate

### 1.2.3. Vers une réaction multicomposés

#### 1.2.3.1. Mise en place de la réaction multicomposés

Une fois les conditions réactionnelles optimales identifiées, nous avons voulu savoir s'il était possible de mettre au point une version multicomposés de cette réaction. En effet, les azométhine imines étant formées à partir d'un aldéhyde et d'une pyrazolidinone, on pourrait choisir d'introduire ces deux substrats directement dans le milieu réactionnel (Schéma 118). Cela permettrait de s'affranchir de la synthèse des azométhine imines, qui peut parfois être compliquée ou de rendement faible.

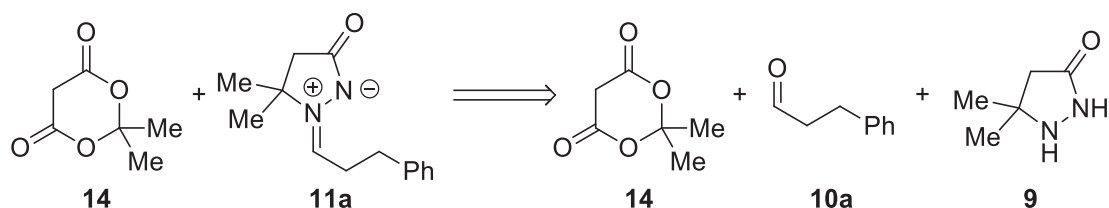


Schéma 118. Vers une réaction multicomposés

Le premier test effectué avec un équivalent d'aldéhyde **10a** et un équivalent de pyrazolidinone **9** à la place de l'azométhine imine **11a**, a permis d'obtenir le produit **16a** avec un rendement diminué, mais le même excès énantiomérique (Schéma 119). Une légère augmentation de la quantité de catalyseur pour passer à 15 mol% permet néanmoins de récupérer une meilleure conversion, sans perte significative d'excès énantiomérique.

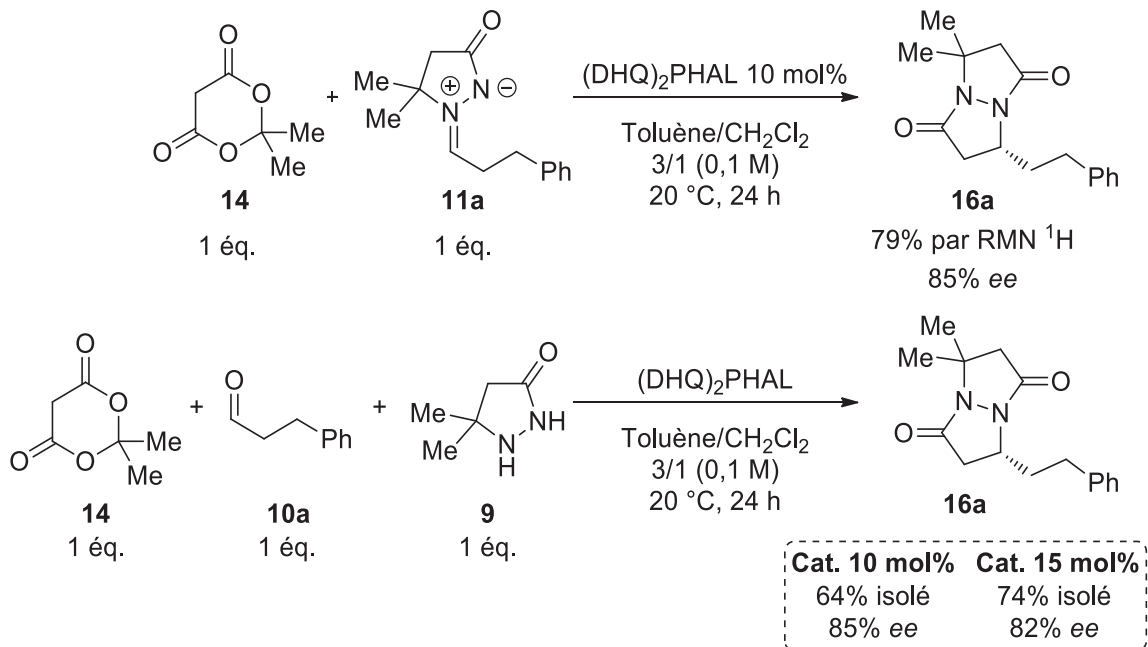


Schéma 119. Adaptation de la réaction en multicomposés

### 1.2.3.2. Etendue de la réaction

Une fois les conditions déterminées pour la réaction multicomposés, nous avons testé différents aldéhydes afin de déterminer le champ d'application de la réaction (Schéma 120). On constate que les chaînes alkyles linéaires ou  $\beta$ -substituées sont toujours bien tolérées avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (**16a-d**). Néanmoins, les aldéhydes portant des chaînes  $\alpha$ -disubstituées et des cycles, subissent une diminution de rendement, ainsi que d'excès énantiomérique (**16e-g**).

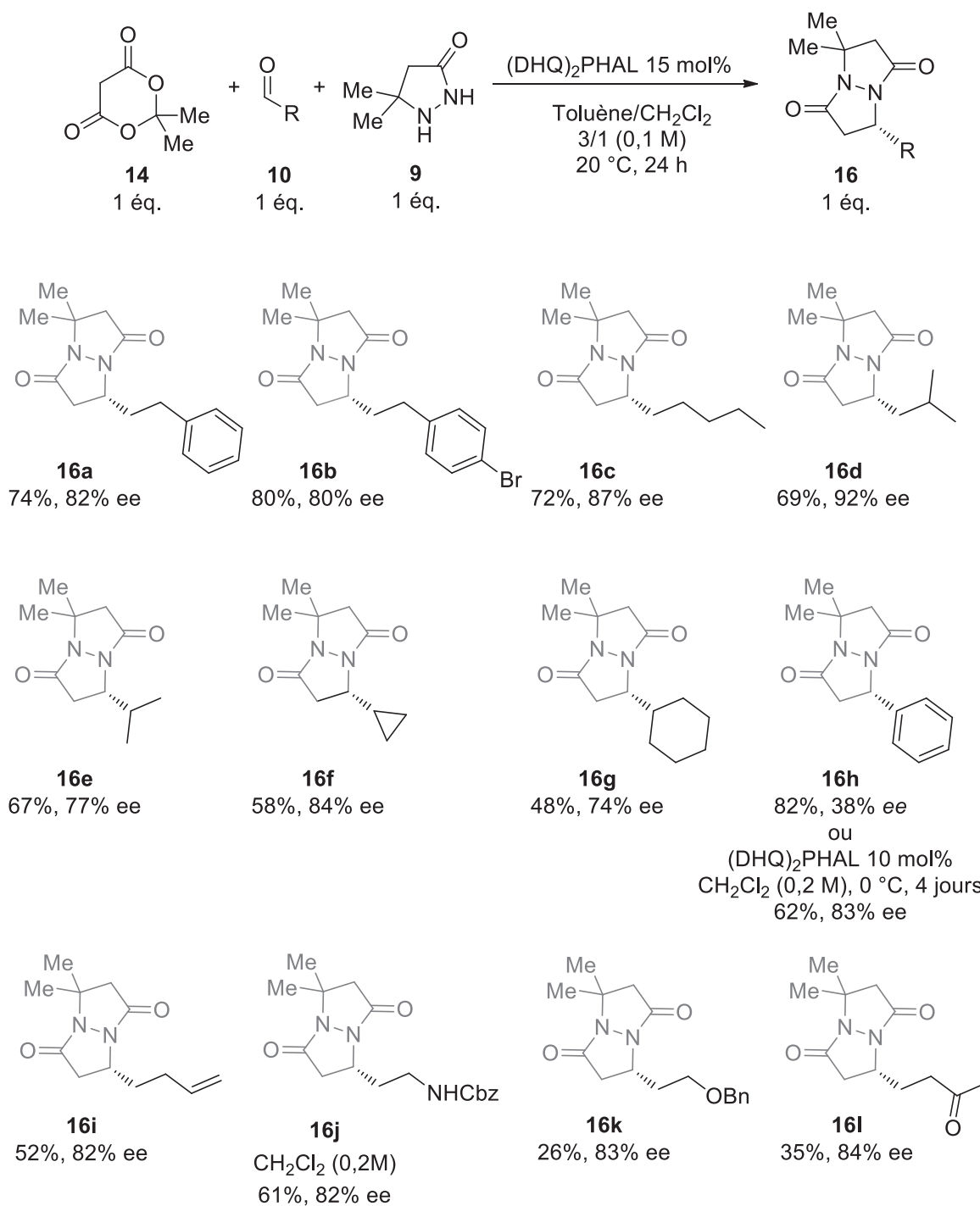


Schéma 120. Etendue de la réaction avec différents aldéhydes

Le produit **16h**, issu du benzaldéhyde, a quant à lui montré une forte diminution d'excès énantiomérique dans les conditions standards avec 82% de rendement pour seulement 38% d'excès énantiomérique. Une légère ré-optimisation des conditions réactionnelles permet néanmoins d'obtenir un rendement correct et un bon excès énantiomérique en travaillant avec 10 mol% de catalyseur dans le dichlorométhane à 0 °C pendant quatre jours. Les aldéhydes **10i-l** possédant une double liaison terminale, un carbamate, un éther ou encore une cétone sont bien tolérés avec de bons excès énantiomériques, toutefois, on observe une baisse des rendements (26-61%).

Il est à noter que quatre de ces composés ont été recrystallisés et obtenus de manière quasiment énantiopure (Schéma 121). C'est à ce stade que nous avons pu déterminer la configuration absolue du centre stéréogène formé, en effectuant la DRX du produit **16b** énantiopure et possédant un atome de brome comme atome lourd.

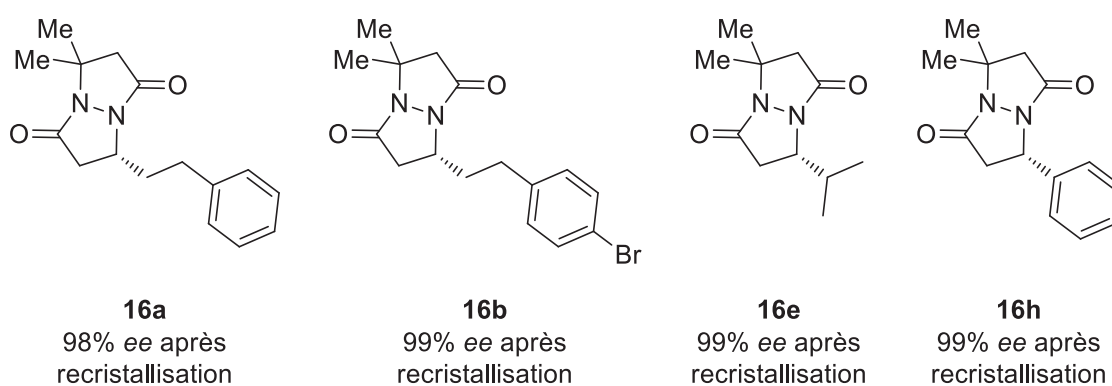


Schéma 121. Recrystallisation de différents produits

Afin d'avoir une idée de la tolérance de la réaction vis-à-vis de la substitution sur la partie pyrazolidinone, des azométhine imines sans la fonction *gem*-diméthyle avaient été synthétisées. Ces composés sont néanmoins connus pour être sensibles à l'humidité et à la purification par chromatographie, en série aliphatique linéaire.<sup>118</sup> C'est pourquoi, seules les azométhine imines de cette série qui précipitent en fin de réaction, par addition de diéthyléther, peuvent être obtenues (Schéma 122).

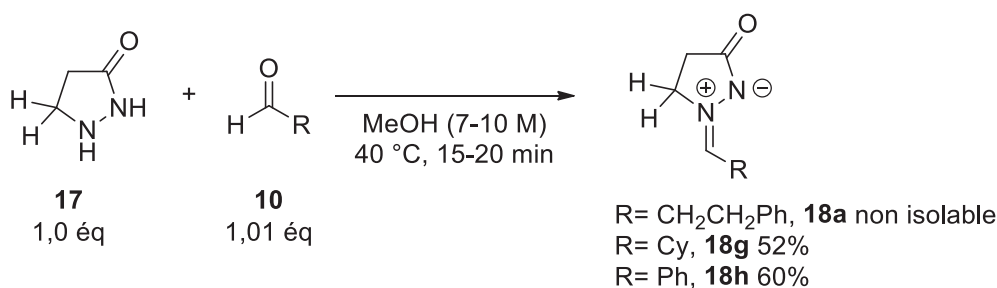


Schéma 122. Synthèse d'azométhine imines sans groupement *gem*-diméthyle

Lorsque ces azométhine imines sont utilisées en tant que substrat dans nos conditions optimisées, on remarque immédiatement une forte diminution de l'excès énantiomérique pour atteindre seulement 11% (Schéma 123). Cela traduit probablement le fait que le groupement

*gem*-diméthyle est très important pour la différenciation des états de transition conduisant aux deux énantiomères.

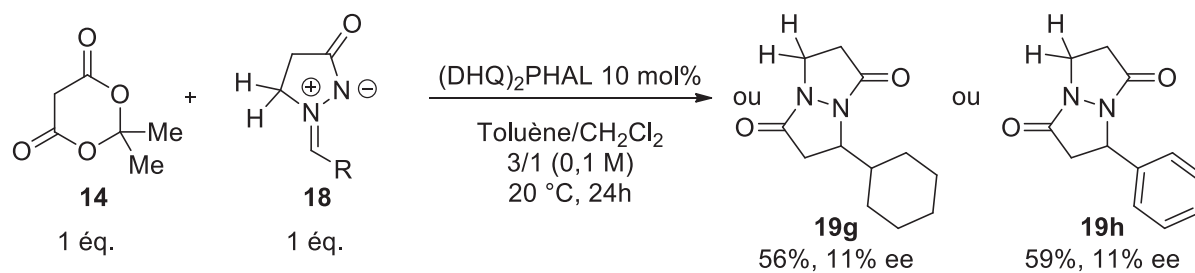


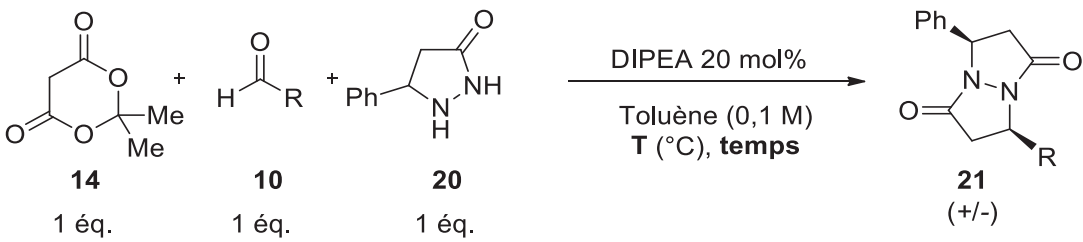
Schéma 123. Réaction avec des azométhine imines sans groupement *gem*-diméthyle

### 1.2.4. Elaboration d'une réaction diastéréosélective

Dans la continuité du travail effectué pour la synthèse énantiosélective de pyrazolidinones, nous nous sommes demandé s'il serait possible d'accéder à une version diastéréosélective, *via* l'utilisation d'une pyrazolidinone chirale. Cette approche est d'autant plus intéressante que les voies d'accès à des pyrazolidinones énantio-pures comme substrats de départ ont déjà été décrites dans la littérature,<sup>40</sup> ce qui permet d'envisager une autre voie d'accès à des pyrazolidinones énantiomériquement enrichies.

Les premiers tests effectués dans des conditions standards (toluène, 40 °C, **DIPEA** 20 mol%), ont permis d'obtenir les pyrazolidinones portant des chaînes aliphatiques avec de très bons rendements et une très bonne diastéréosélectivité (Tableau 7, entrées 1 et 2). Dans le cas du benzaldéhyde, encore une fois la sélectivité est moindre dans les mêmes conditions que pour les dérivés aliphatiques (entrée 3). Toutefois, une diminution de la température permet de récupérer une bonne diastéréosélectivité (entrée 4) et on peut effectuer la réaction sur quarante-huit heures, ce qui diminue un peu la diastéréosélectivité mais permet d'obtenir un bien meilleur rendement (entrée 5). Le diastéréomère majoritaire est de configuration *cis*, comme le montre la structure obtenue par DRX du produit **21b** (Schéma 124).

Tableau 7. Etude de la réaction diastéréosélective

|  |            |                                                                      |                  |           |                            |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------------------|
| Entrée                                                                               | Substrat   | R                                                                    | Température (°C) | Temps (h) | Rendement <sup>a</sup> (%) | <i>rd</i> <sup>b</sup> ( <i>cis/trans</i> ) |
| 1                                                                                    | <b>10a</b> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph                                   | 40               | 24        | 89                         | >98:2                                       |
| 2                                                                                    | <b>10b</b> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) | 40               | 24        | 96                         | >98:2                                       |
| 3                                                                                    | <b>10h</b> | Ph                                                                   | 40               | 24        | 72                         | 71:29                                       |
| 4                                                                                    | <b>10h</b> | Ph                                                                   | 20               | 24        | 56                         | >98:2                                       |
| 5                                                                                    | <b>10h</b> | Ph                                                                   | 20               | 48        | 83                         | 93:7                                        |

<sup>a</sup> Rendements isolés. <sup>b</sup> Mesuré par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel.

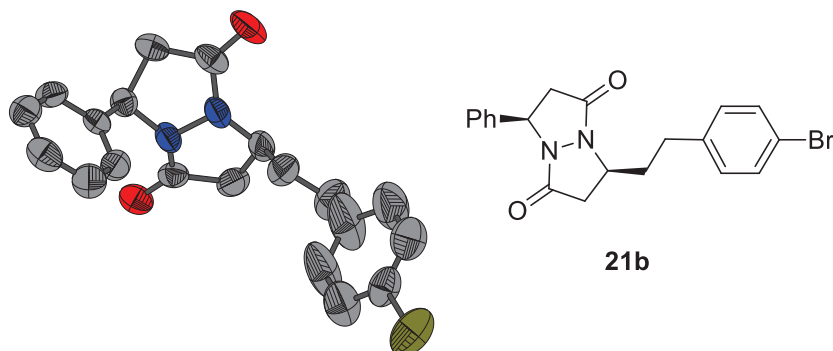


Schéma 124. Structure par DRX du produit **21b**

### 1.2.5. Vers une résolution cinétique

Ayant à la fois en main une réaction en version énantiosélective et diastéréosélective, nous avons alors envisagé d'effectuer la résolution cinétique de notre pyrazolidinone chirale racémique. Cette option est d'autant plus intéressante que nous avons déjà observé que la substitution en position 5 sur la pyrazolidinone est importante pour la différenciation des états de transition, dans la réaction énantiosélective. Néanmoins, les premiers tests effectués montrent peu de sélectivité (Tableau 8), même en travaillant à basse température. Devant ces résultats, il semblerait que la réaction soit ici sous contrôle du substrat et sachant que nous sommes limités en termes de catalyseurs, car notre réaction est très sélective, nous n'avons pas désiré poursuivre dans la mise au point de cette méthodologie.

Tableau 8. Etude de la réaction en résolution cinétique

|        | <b>14</b><br>0,5 éq.               | <b>10</b><br>1 éq.                             | <b>20</b><br>1 éq. |                                                                                         |               |                            |                                |
|--------|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|--------------------------------|
|        |                                    |                                                |                    | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL <b>X</b> mol%<br><b>Solvant (0,1 M)</b><br><b>T (°C), temps</b> |               |                            |                                |
|        |                                    |                                                |                    |                                                                                         |               |                            | <b>21</b>                      |
| Entrée | R                                  | Solvant                                        | X                  | T (°C)                                                                                  | Temps (jours) | Rendement <sup>a</sup> (%) | ee <sup>b</sup> <i>cis</i> (%) |
| 1      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph | Toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>3/1 | 15                 | 10                                                                                      | 2             | 44                         | 20                             |
| 2      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                | 15                 | 10                                                                                      | 2             | 44                         | 33                             |
| 3      | Ph                                 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                | 10                 | 0                                                                                       | 4             | 100                        | 28                             |

<sup>a</sup> Rendements mesurés par rapport à **14** avec Bn<sub>2</sub>O 0.25 éq. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC.

## 1.2.6. Clivage de la liaison N-N

### 1.2.6.1. Intérêt des diazacyclooctanes

Afin de valoriser les pyrazolidinones bi-cycliques obtenues, la rupture de la liaison N-N peut être envisagée afin d'accéder à des 1,5-diazacyclooctanes **22**. En effet, ces structures sont connues dans certains alcaloïdes naturels,<sup>139</sup> et sont utilisées en tant que mimes de di-β-peptides cycliques (Schéma 125).<sup>140</sup>

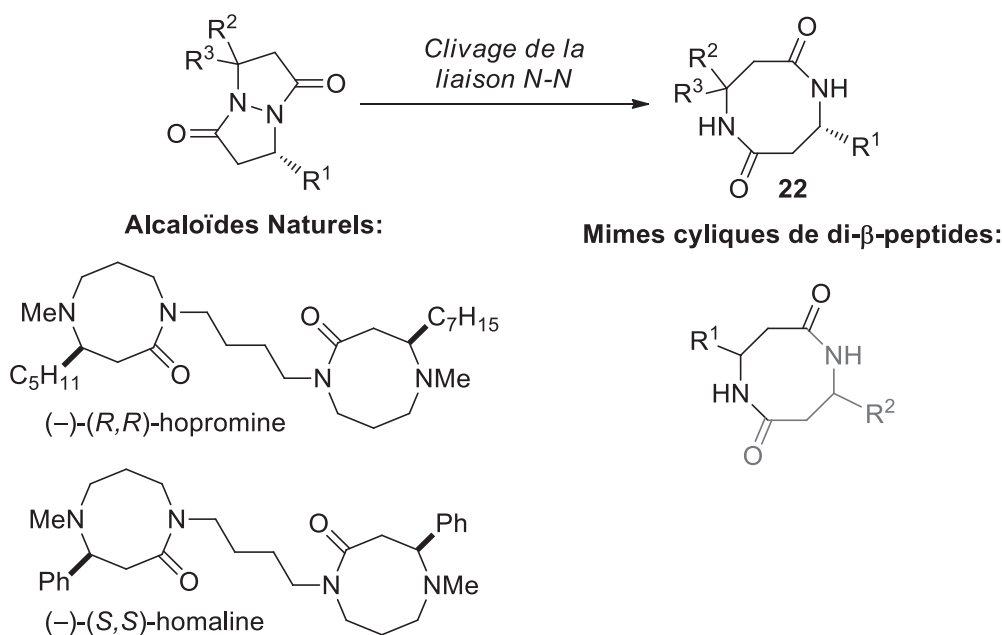


Schéma 125. Valorisation en 1,5-diazacyclooctanes

### 1.2.6.2. Mise en œuvre

Différentes méthodes pour le clivage de la liaison N-N, ont été testées. Tout d'abord, dans un système d'hydrogénation H-Cube<sup>®</sup> en présence de nickel de Raney, mais aucune réaction n'est observée (Schéma 126).

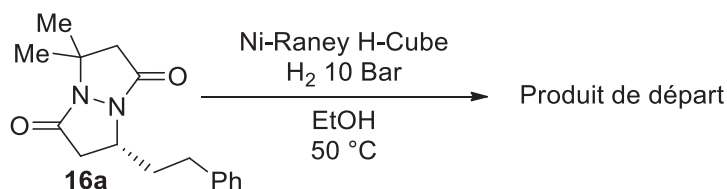


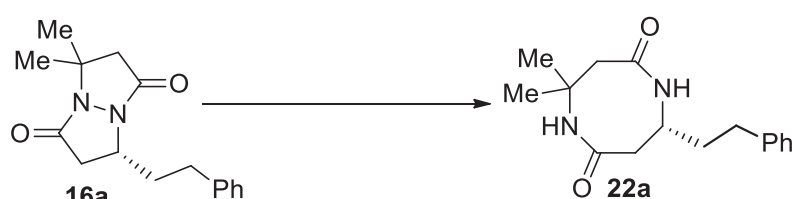
Schéma 126. Tentative de clivage avec du nickel de Raney

<sup>139</sup> a) Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Stonehouse, J. P.; Thomson, J. E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7028-45. b) Crombie, L.; Haigh, D.; Jones, R. C. F.; Mat-Zin, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2055-2068.

<sup>140</sup> a) Oppong, K. A.; Ellis, C. D.; Lauferweiler, M. C.; O'Neil, S. V.; Wang, Y.; Soper, D. L.; Baize, M. W.; Wos, J. A.; De, B.; Bosch, G. K.; Fancher, A. N.; Lu, W.; Suchanek, M. K.; Wang, R. L.; Demuth, T. P., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4291-4. b) Ha, K.; Monbaliu, J. C.; Williams, B. C.; Pillai, G. G.; Ocampo, C. E.; Zeller, M.; Stevens, C. V.; Katritzky, A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8055-8.

Ensuite, le clivage de la liaison *N-N* a été tenté avec divers systèmes de réduction radicalaires (Tableau 9). L'utilisation de SmI<sub>2</sub>, couramment utilisé pour le clivage de liaisons *N-N*, n'a pas permis d'obtenir le produit désiré, malgré les différentes conditions et les divers additifs testés (entrées 1-7).<sup>141</sup> Un premier résultat encourageant a été obtenu en utilisant le sodium naphthalénide,<sup>142</sup> puisque le produit **22a** a ainsi pu être obtenu sans perte d'excès énantiomérique, mais avec un rendement inférieur à 40% (entrée 8). La meilleure méthode pour cette réaction de clivage est une réduction par le sodium dans l'ammoniac liquide qui, bien que demandant une mise en œuvre un peu plus complexe, permet d'obtenir le produit **22** avec un rendement de 57%, malgré une légère diminution de l'excès énantiomérique (entrée 9).<sup>143</sup> Bien que nous obtenions des rendements moyens, cela représente tout de même une nouvelle voie d'accès à des 1,5-diazacyclooctanes énantiorenrichis.

Tableau 9. Essais de clivages de la liaison *N-N* par des systèmes radicalaires



| Entrée | Réactif                         | éq. | Additif                           | éq.   | T (°C) | 22a <sup>a</sup> (%) | ee (22a) (%) <sup>b</sup> | ee (16a) (%) <sup>b</sup> |
|--------|---------------------------------|-----|-----------------------------------|-------|--------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1      | SmI <sub>2</sub><br>(0,1 M THF) | 4   | -                                 | -     | t.a.   | 0                    | -                         | -                         |
| 2      | SmI <sub>2</sub><br>(0,1 M THF) | 4   | -                                 | -     | 70     | 0                    | -                         | -                         |
| 3      | SmI <sub>2</sub><br>(0,1 M THF) | 4   | H <sub>2</sub> O                  | 4     | t.a.   | 0                    | -                         | -                         |
| 4      | SmI <sub>2</sub><br>(0,1 M THF) | 3   | H <sub>2</sub> O                  | 8     | t.a.   | 0                    | -                         | -                         |
| 5      | SmI <sub>2</sub><br>(0,1 M THF) | 4   | H <sub>2</sub> O/NEt <sub>3</sub> | 28/24 | t.a.   | 0                    | -                         | -                         |
| 6      | SmI <sub>2</sub><br>(0,1 M THF) | 3   | HMPA                              | 3     | t.a.   | 0                    | -                         | -                         |
| 7      | SmI <sub>2</sub><br>(0,1 M THF) | 3   | MeOH                              | 247   | t.a.   | 0                    | -                         | -                         |
| 8      | Na/Naphtalène<br>(0,33 M THF)   | 2,5 | -                                 | -     | t.a.   | >40                  | 60                        | 60                        |
| 9      | Na/NH <sub>3</sub>              | 3   | -                                 | -     | -78    | 57                   | 80,5                      | 85                        |

<sup>a</sup> Rendements isolés. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC.

<sup>141</sup> a) Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2004, 3393-3403. b) Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3049-59.

<sup>142</sup> Pour une revue sur les systèmes Redox organométalliques voir : Connelly, N. G.; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 877-910.

<sup>143</sup> Pour un exemple de clivage de liaison *N-N* au Na/NH<sub>3</sub> conduisant à des 1,5-diazacyclo[3.3.0]-octane-2,6-diones voir : Kemp, D. S.; Sidell, M. D.; Shortridge, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4473-4476.

### 1.2.7. Ouverture de la partie pyrazolidinone substrat

Afin d'effectuer une déprotection formelle de notre pyrazolidinone chirale produit, nous nous sommes intéressés au clivage de la partie pyrazolidinone substrat (Schéma 127).

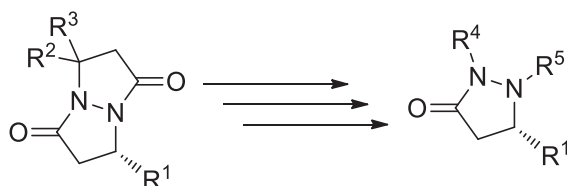


Schéma 127. Vers une déprotection de la pyrazolidinone formée

Un premier clivage au niveau de la fonction *gem*-diméthyle de la pyrazolidinone a été tenté en utilisant des conditions de la littérature.<sup>144</sup> Néanmoins, dans ces conditions, seul le produit de départ a été obtenu en fin de réaction (Schéma 128).

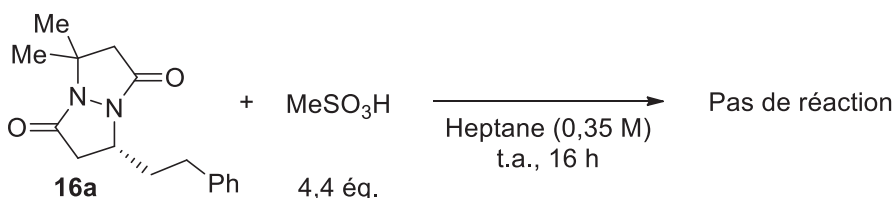


Schéma 128. Tentative de clivage au niveau de la fonction *gem*-diméthyle

Nous avons donc choisi de nous intéresser au produit **21**, dont la position benzylique nous semblait plus accessible en termes de réactivité. Deux systèmes d'hydrogénation catalytique, au palladium sur charbon (Schéma 129 a), et au palladium hydroxyde (Schéma 129 b)<sup>145</sup> ont été testés, mais ont soit laissé le substrat inchangé, soit conduit à sa dégradation.

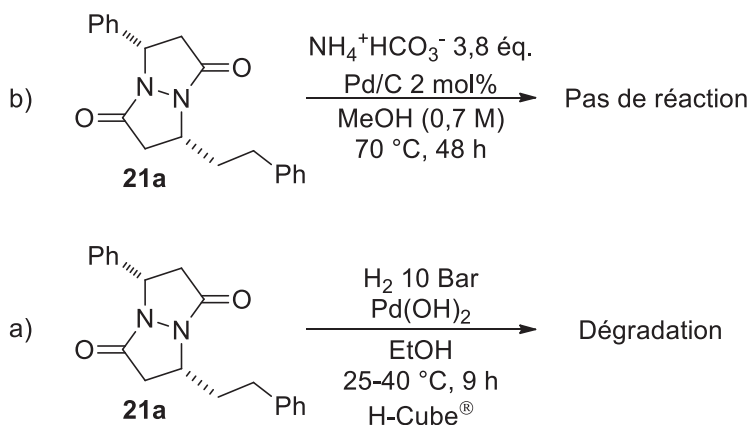


Schéma 129. Tentatives de clivage de la position benzylique au palladium

Pour l'instant, nous n'avons pas réussi à trouver de conditions permettant de cliver la partie pyrazolidinone provenant du substrat.

<sup>144</sup> Wen, Y.; Zhao, B.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2365-8.

<sup>145</sup> Panfil, I.; Krajewski, J.; Gluziński, P.; Stefaniak, L.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7219-7230.



température ambiante en présence de **DIPEA** et la formation du même composé **24a** a pu être observée par RMN  $^1\text{H}$  à hauteur de 17% (Schéma 132).

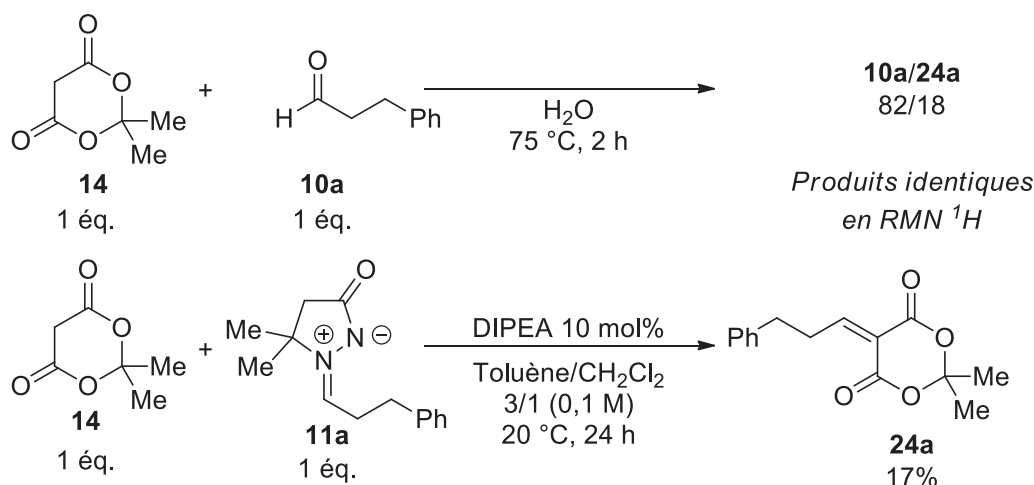


Schéma 132. Etude de l'alkylidène **24a**

En ce qui concerne la version multicomposés, on peut imaginer une réaction de Knoevenagel directe entre l'aldéhyde **10a** et l'acide de Meldrum **14** pour conduire à l'alkylidène **24**. En effet, celle-ci peut être effectuée dans nos conditions réactionnelles, mais seulement en présence d'un catalyseur (Schéma 133). On constate ici le potentiel supérieur du **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** pour cette transformation par rapport à la **DIPEA**, car il conduit à une meilleure conversion dans des conditions identiques.

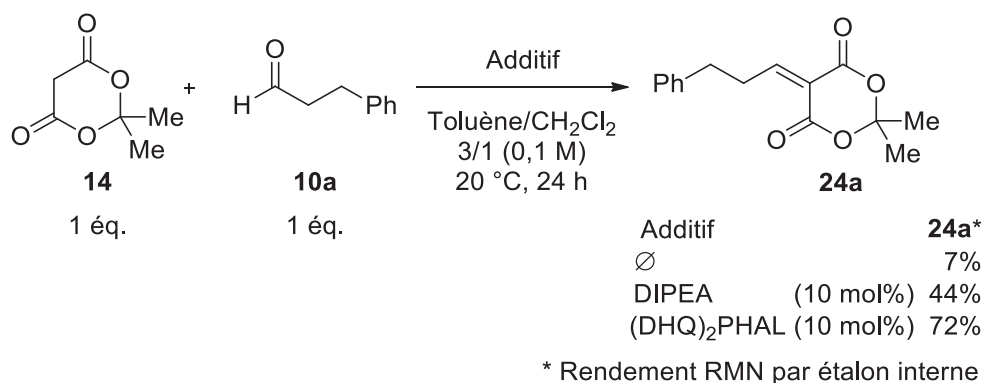


Schéma 133. Formation du benzylidène par catalyse basique

Néanmoins, on ne peut exclure la formation de l'azométhine imine dans les conditions réactionnelles. En effet, même en l'absence de catalyseur, on observe la formation de l'azométhine **11a** par simple mélange de la pyrazolidinone **9** et de l'aldéhyde **10a** (Schéma 134).

A ce stade, il est difficile de trancher à savoir si l'alkylidène **24a** est formé à partir de l'azométhine imine ou directement à partir de l'aldéhyde. Dans tous les cas, si celle-ci est formée, alors elle est rapidement consommée car l'analyse de différents mélanges réactionnels de réactions multicomposés par RMN  $^1\text{H}$  montre souvent la présence de l'alkylidène **24a**, mais pas de l'azométhine **11a**.



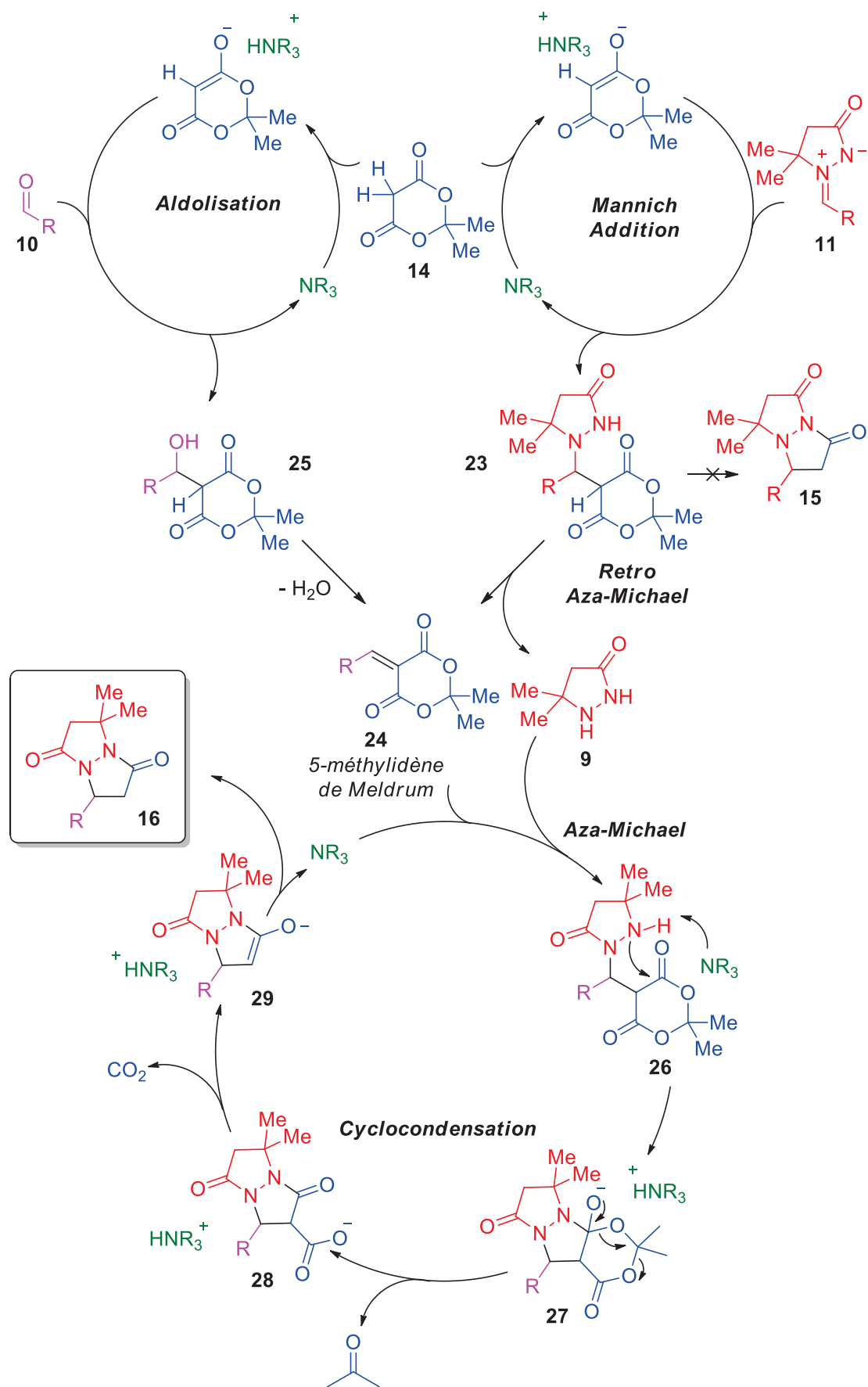


Schéma 135. Mécanisme proposé

Dans les conditions de la réaction multicomposés, mais sans catalyse, on constate au bout de vingt-quatre heures que l'alkylidène de Meldrum **24a** est présent à hauteur de 21%. De plus, un doublet à 3,55 ppm et un doublet de doublet à 4,59 ppm, attribués au carboxylate **28a**, intègrent pour 17%. Concernant **23a** ou **26a**, le seul signal identifiable est un multiplet à 4,85 ppm qui pourrait correspondre au proton du C-H voisin de l'azote et qui intègre pour 32%. Enfin, bien qu'une masse correspondant à l'azométhine imine **11a** soit observée en ESI/MS, le signal observé en RMN  $^1\text{H}$  est difficilement visible et représente moins de 2%.

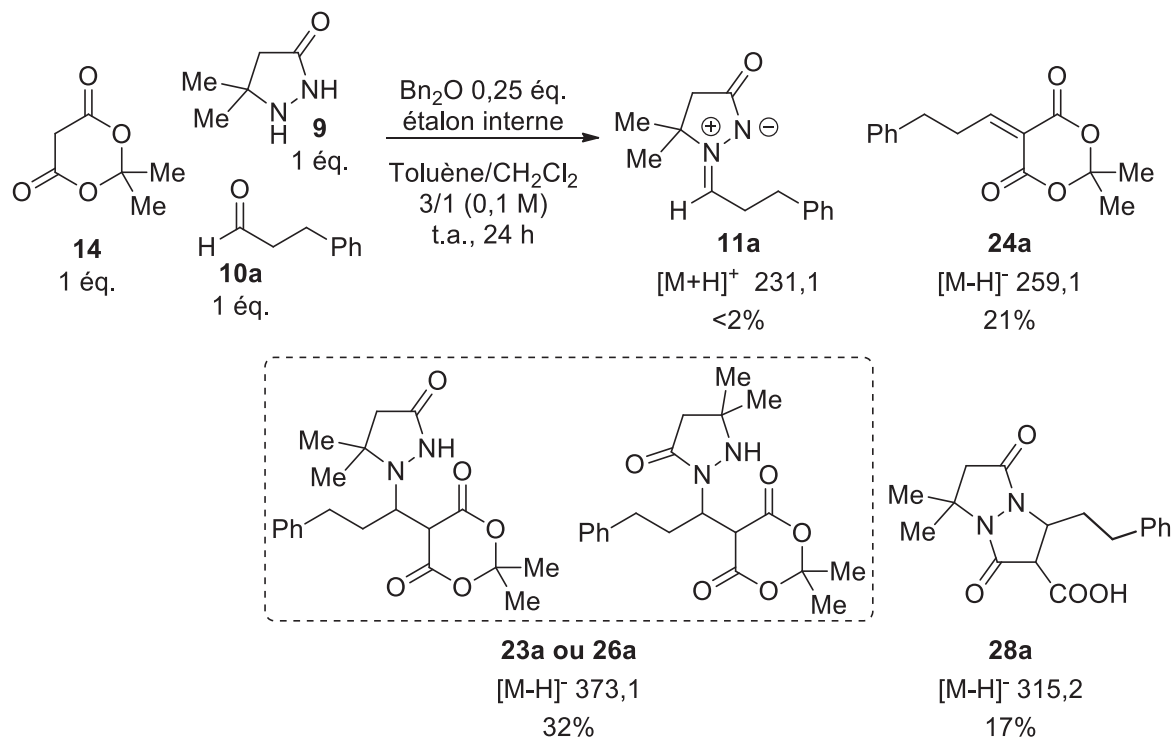


Schéma 136. Intermédiaires observés par RMN  $^1\text{H}$  et ESI/MS

De plus, le suivi en tube RMN de la réaction entre l'azométhine imine aromatique **11h** et l'acide de Meldrum **14** dans le toluène- $\text{d}_8$  a été effectué (Schéma 137). Celui-ci montre l'apparition en quantité équivalente d'acétone et de la somme de **16h** et des signaux attribués au produit **28h**. Cette situation est caractéristique du fait que ces produits sont issus de la même étape de cyclocondensation (Schéma 137). L'intermédiaire **28h** étant assez sensible, il ne nous a pas été possible de l'isoler mais il a pu être observé par ESI/MS ([M-H]<sup>-</sup> 287,0). Dans le cas des substrats aromatiques, les produits de type Mannich **23** ou d'aza-Michael **26** ne sont pas observés, ce qui peut s'expliquer par une séquence aza-Michael/Cyclocondensation plus rapide qu'avec les composés aliphatiques.

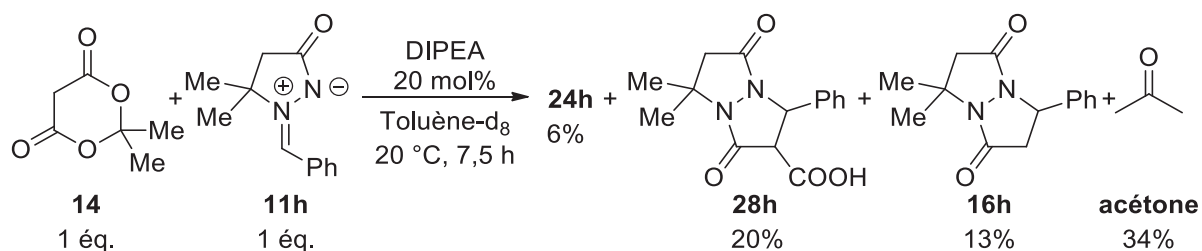


Schéma 137. Etude des intermédiaires de la réaction par suivi RMN  $^1\text{H}$

### 1.2.8.2. Importance du catalyseur

Concernant l'étape de décarboxylation, il a été remarqué que la nature du catalyseur était extrêmement importante. En effet, nous avons remarqué précédemment que si l'on effectue la réaction en utilisant la **DIPEA** comme catalyseur, aucun produit n'était formé. Si l'on s'intéresse de plus près à cette réaction, on observe que la **DIPEA** est tout à fait capable de catalyser la réaction de Knoevenagel et fournit l'alkylidène de Meldrum **24a** à hauteur de 44%. De plus, si on ajoute alors la pyrazolidinone **9**, la réaction d'aza-Michael/Cyclocondensation s'effectue toujours, mais la réaction semble s'arrêter au composé **28a** qui est observé à hauteur de 45% (Schéma 138). Dans le cas de la **DIPEA**, c'est donc la température qui permet l'étape de décarboxylation, puisque que la réaction fonctionne correctement si l'on travaille à 40 °C.

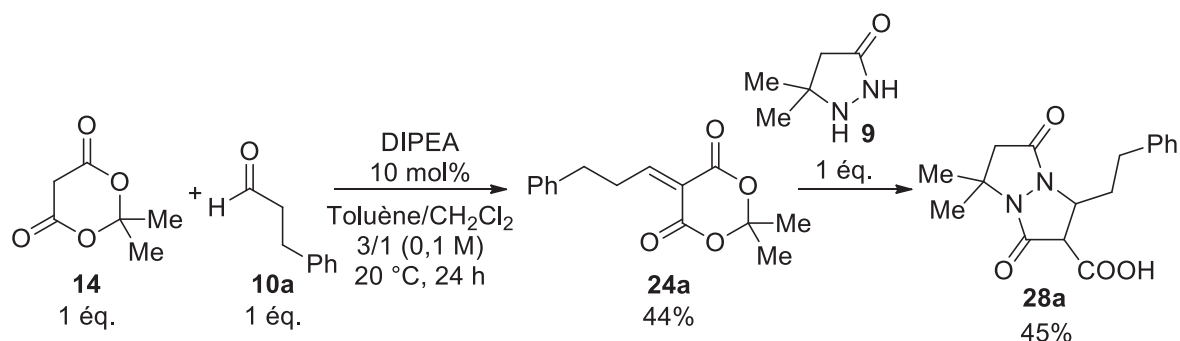


Schéma 138. Réaction séquentielle catalysée par la DIPEA à température ambiante

De manière similaire, nous avons évalué le potentiel de catalyseurs de type guanidine. Ainsi, à température ambiante on observe la formation quasi-exclusive du composé **28a** que ce soit avec la **TBD** ou la **MTBD** (Schéma 139). Cela montre que ces catalyseurs ont un bon potentiel pour mener à bien le cycle catalytique, sauf pour l'étape de décarboxylation. Comme avec la **DIPEA**, si l'on travaille à 40 °C alors la décarboxylation est facilitée par l'apport d'énergie et on obtient le produit **16a**.

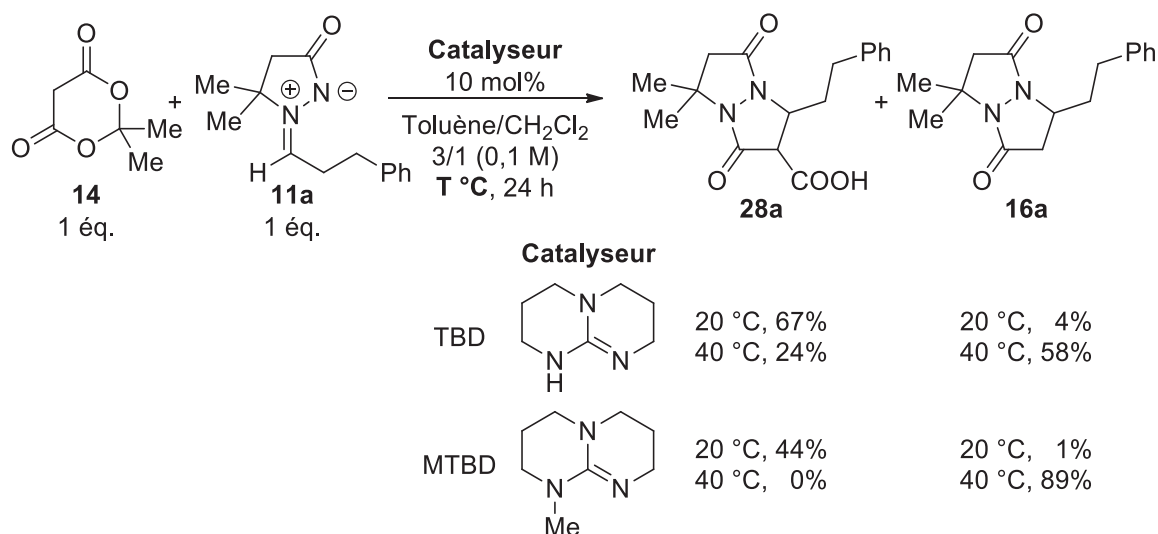


Schéma 139. Réaction catalysée par des guanidines

Dans le cas du catalyseur **QN-SQ**, le constat est tout à fait différent puisque même à 40 °C, l'alkylidène est formé mais pas le produit final. On peut en conclure qu'ici le catalyseur n'est pas compétent pour effectuer la réaction d'aza-Michael/Cyclocondensation (Schéma 140).

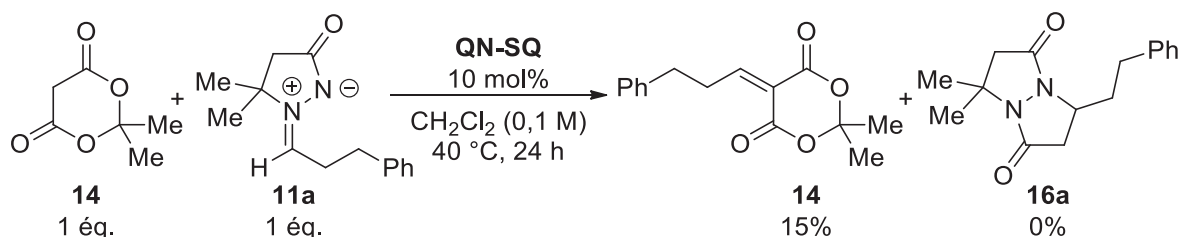


Schéma 140. Réaction catalysée par le QN-SQ à 40 °C

Tous ces éléments montrent bien que le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** a un potentiel particulier qui lui permet de catalyser efficacement toutes les étapes de la réaction, même à basse température. Contrairement à d'autres catalyseurs, qui ne sont pas efficaces lorsqu'il s'agit de catalyser la réaction d'aza-Michael ou de décarboxylation.

### 1.2.8.3. Diastéréosélectivité

Afin d'expliquer la diastéréosélectivité de la réaction lors de l'utilisation de pyrazolidinones chirales, nous supposons, en accord avec les observations, entre autres, du groupe de Mayr (Schéma 141),<sup>62a</sup> la formation d'une liaison hydrogène stabilisante lors de l'addition de la pyrazolidinone sur l'alkylidène de Meldrum (Schéma 142). De cette manière, l'approche de la pyrazolidinone est guidée, et l'état de transition le plus favorable va limiter les interactions stériques entre le groupement phényle de la pyrazolidinone et le groupement R de l'alkylidène de Meldrum. Ainsi, après cyclocondensation, c'est bien le produit *cis* qui est favorisé.

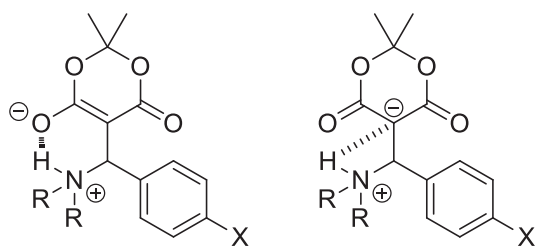


Schéma 141. Etats de transition proposés par Mayr pour la réaction d'aza-Michael

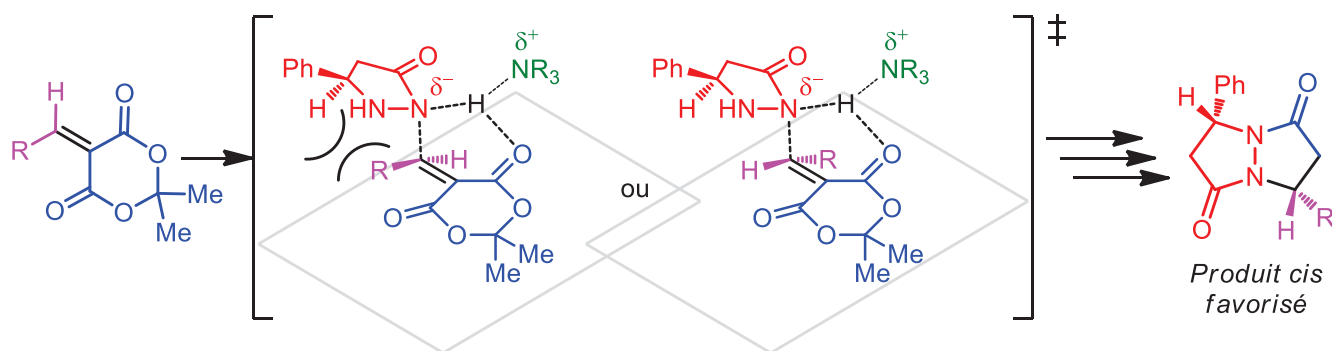


Schéma 142. Etat de transition supposé pour la réaction diastéréosélective

### 1.2.9. Les hydrazines acycliques

Afin de capitaliser sur notre mécanisme réactionnel, nous avons envisagé d'étendre la réaction à des hydrazines acycliques (Schéma 143). Cela permettrait d'accéder directement à des pyrazolidinones monocycliques et ainsi de palier à la difficulté que nous avons à déprotéger nos pyrazolidinones bicycliques.

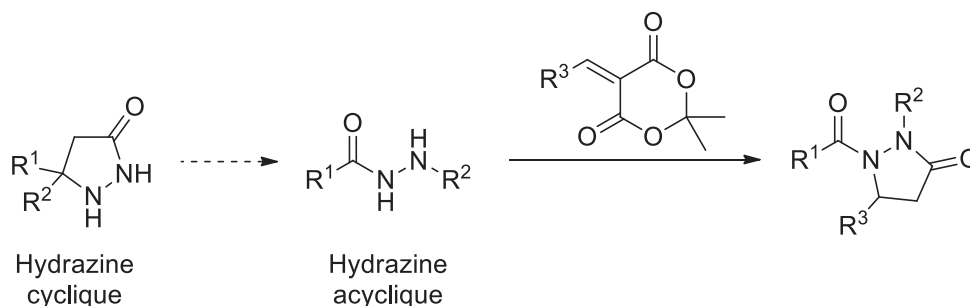


Schéma 143. Stratégie pour l'utilisation d'hydrazine acyclique

Dans un premier temps, des hydrazines substituées, d'un côté par un groupement alkyle et de l'autre par un groupement électroattracteur, ont été synthétisées par réduction des hydrazones correspondantes. Deux méthodes de réductions ont été utilisées. La première par le cyanoborohydrure de sodium qui, bien qu'étant un réactif très toxique, fournit en général de bons rendements (Schéma 144 a).<sup>146</sup> Une seconde méthode de réduction utilise le triéthylsilane, beaucoup moins toxique, en milieu acide fort, mais dans ce cas les rendements observés sont généralement beaucoup plus faibles (Schéma 144 b).<sup>147</sup>

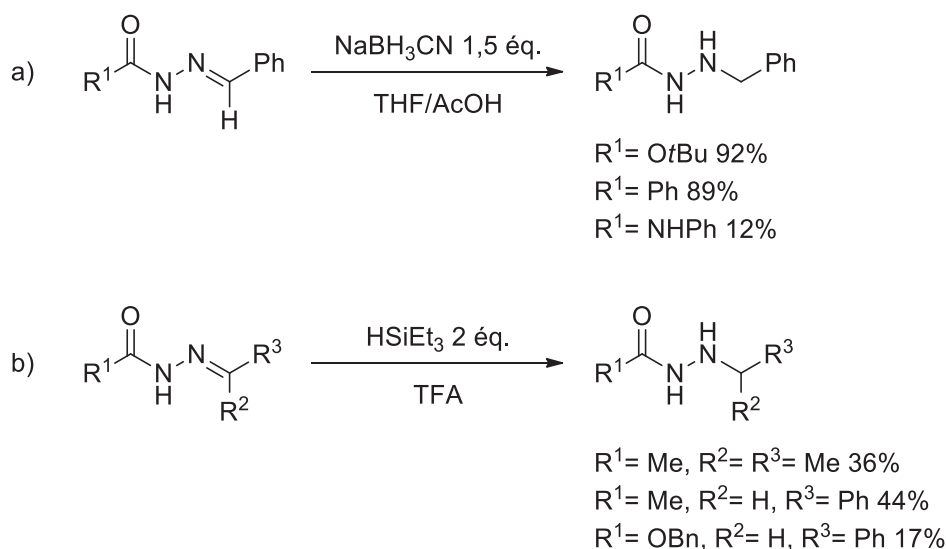


Schéma 144. Synthèse des hydrazines acycliques

<sup>146</sup> a) Weber, D.; Berger, C.; Eickelmann, P.; Antel, J.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1918-30. b) Bonnet, D.; Margathe, J. F.; Radford, S.; Pflimlin, E.; Riche, S.; Doman, P.; Hibert, M.; Ganesan, A. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 323-34.

<sup>147</sup> Wu, P.-L.; Peng, S.-Y.; Magrath, J. *Synthesis* **1995**, 435-438.

Une fois les hydrazines synthétisées, nous les avons mises en réaction en présence de benzyldène de Meldrum **24h** avec de la **DIPEA** comme catalyseur. Nous avons été surpris, de ne pas obtenir la pyrazolidinone désirée, mais le composé 7,11-diphényl[5,5]undecane-1,5,9-triones **31** de manière majoritaire, et ceci quelque-soit l'hydrazine utilisée (Schéma 145). Dans un seul cas, en utilisant l'hydrazine **30c**, la pyrazolidinone **32** a été obtenue à hauteur de 21%. Néanmoins, même dans ce cas, le composé désiré reste le produit minoritaire de la réaction car la conversion du benzyldène **24h** pour la formation du composé **31** est 2,5 fois plus importante que pour le produit **32**.

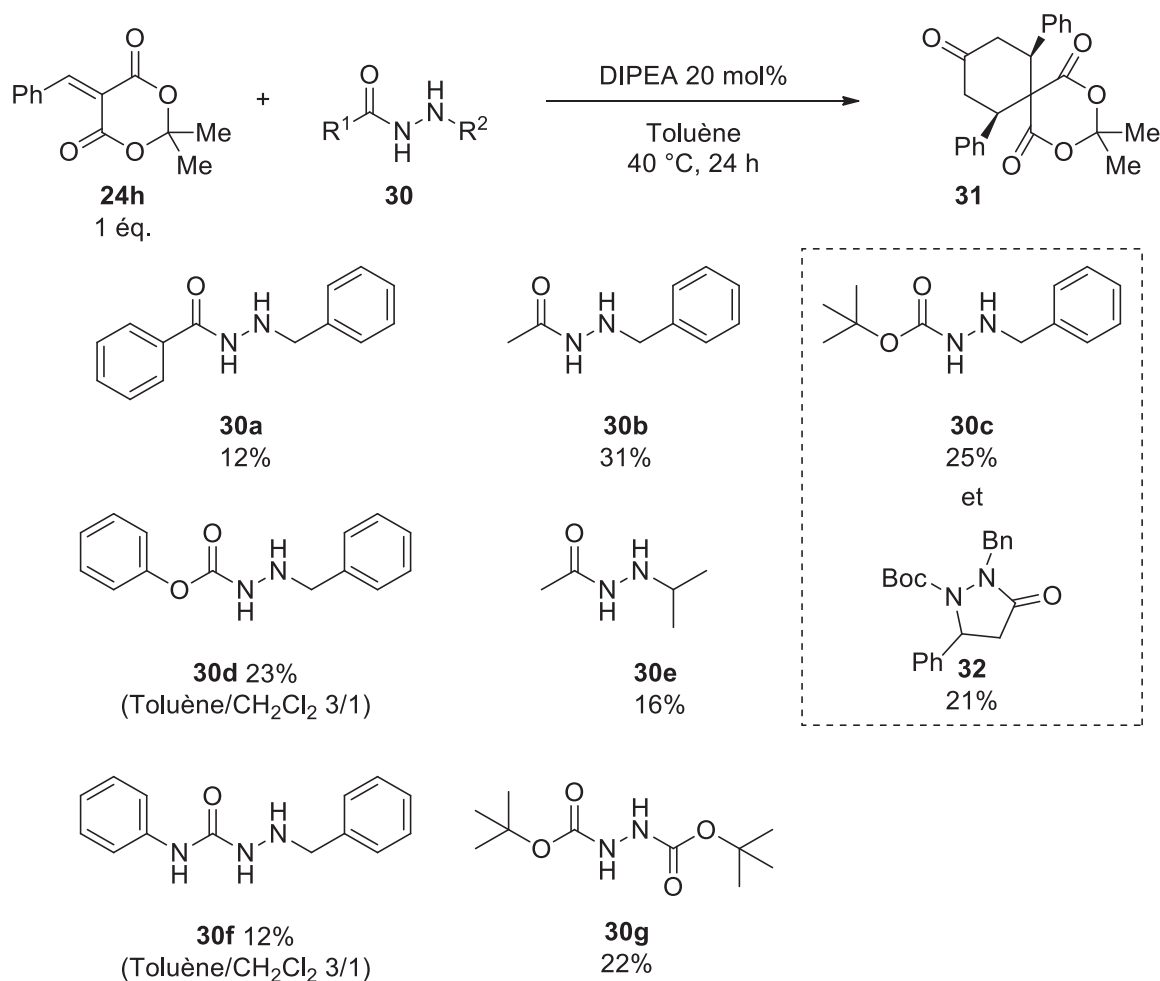


Schéma 145. Criblage de différentes azométhine imines acycliques

Le mécanisme de cette réaction doit être similaire à celui observée par Barbas (cf. § I.1.4.4.1). D'une manière ou d'une autre, de l'acétone et du benzaldéhyde doivent être générés dans le milieu, et on peut supposer qu'ensuite l'hydrazine doit servir de catalyseur iminium pour former la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, puis énamine pour la réaction de Diels-Alder (Schéma 146).<sup>148</sup>

<sup>148</sup> Pour l'utilisation d'hydrazines en tant que catalyseurs voir : a) Cavill, J. L.; Elliott, R. L.; Evans, G.; Jones, I. L.; Platts, J. A.; Ruda, A. M.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron* **2006**, 62, 410-421. b) Brazier, J. B.; Cavill, J. L.; Elliott, R. L.; Evans, G.; Gibbs, T. J. K.; Jones, I. L.; Platts, J. A.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9961-9966.

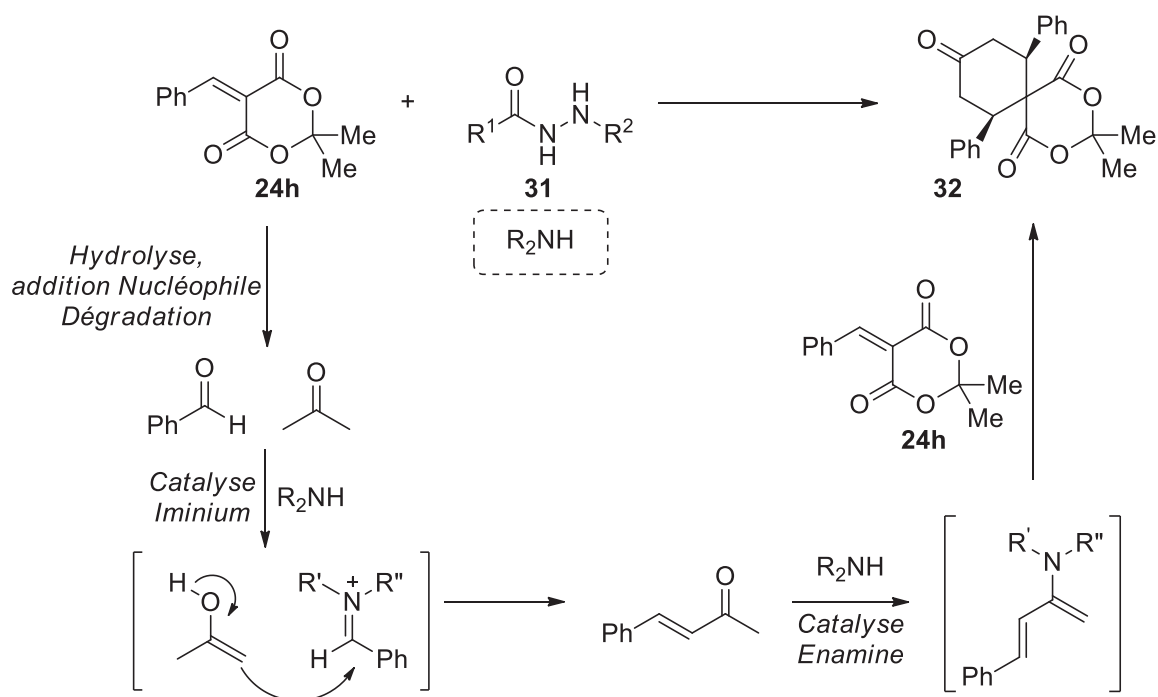


Schéma 146. Mécanisme proposé pour la formation du produit 32

Cela montre que la tension de cycle exercée sur la structure des pyrazolidinones a un effet majeur, que ce soit parce qu'elle augmente la nucléophilie de l'amide ou qu'elle favorise la formation de certaines liaisons hydrogène. Dans tous les cas, cette structure cyclique est ici nécessaire pour que la réaction d'aza-Michael se fasse. Devant ces premiers résultats pour l'utilisation d'hydrazines acycliques peu encourageants, nous nous sommes tournés vers d'autres nucléophiles azotés, qui feront l'objet du prochain chapitre de ce manuscrit.

### 1.3. Conclusion

En conclusion, nous avons développé une nouvelle méthodologie pour la synthèse multicomposés organocatalysée énantiosélective de pyrazolidinones, mettant en jeu une réaction de Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation (KaMC) entre l'acide de Meldrum, des aldéhydes et des pyrazolidinones (Schéma 147).<sup>149</sup> Celle-ci conduit avec de bons rendements aux 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones **16** et **21** (dont la structure a pu être confirmée par DRX) avec respectivement de bons excès énantiomériques (74-92% *ee*) et une bonne diastéréosélectivité (*rd* > 93/7). De plus, la génération *in-situ* d'alkylidènes de Meldrum, connus comme étant peu stables lorsqu'issus d'aldéhydes linéaires, fait de notre méthode une nouvelle voie d'accès permettant de travailler avec ces substrats dans des conditions douces. Enfin, ceci constitue, à notre connaissance, le premier exemple d'aza-Michael énantiosélectif mettant en jeu des alkylidènes de Meldrum.

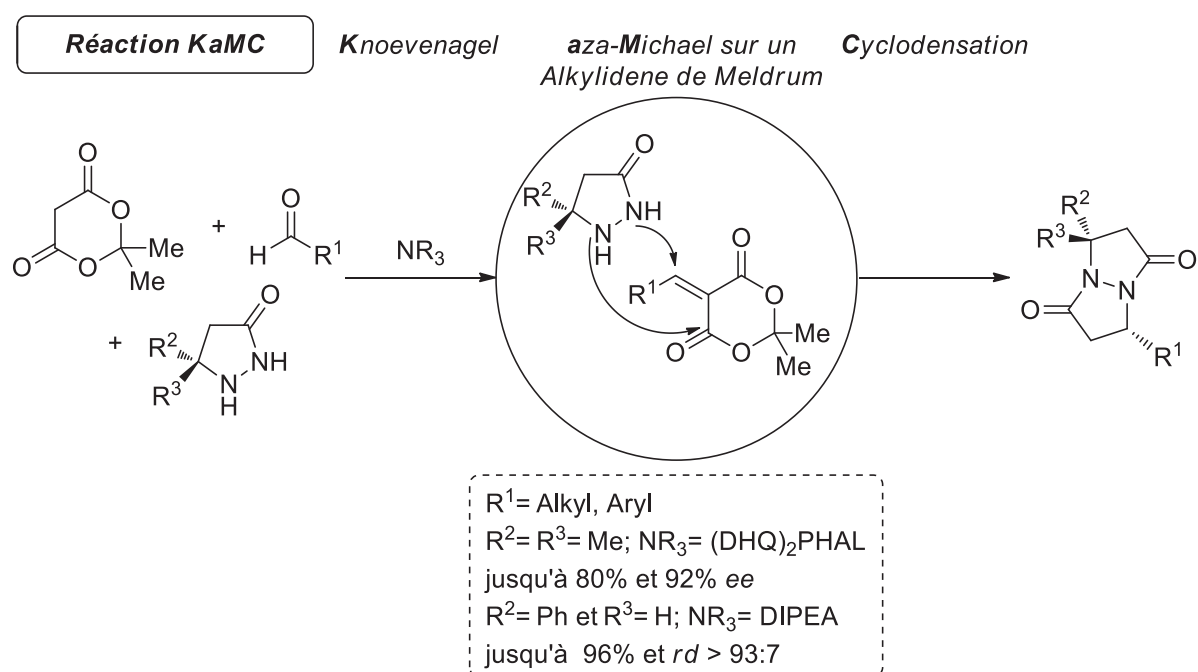


Schéma 147. Bilan de la méthodologie développée

Nous avons pu aussi mettre en avant le caractère particulier du catalyseur **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** en termes d'efficacité et d'énantiosélectivité sur les différentes étapes de notre mécanisme réactionnel. L'étude de ce mécanisme *via* l'utilisation de l'ESI/MS et de la RMN nous a permis d'observer des intermédiaires peu stables, pour ainsi étayer notre hypothèse. De plus, les pyrazolidinones bi-cycliques formées ont ensuite pu être valorisées par rupture de la liaison *N-N* afin d'accéder à des 1,5-diazacyclooctanes, d'intérêt biologique potentiel. Malheureusement, il ne nous a pas été possible, pour l'instant, d'accéder à des pyrazolidinones monocycliques, que ce soit par clivage du noyau pyrazolidinone du substrat ou par l'utilisation d'hydrazines acycliques comme substrats de départ.

<sup>149</sup> Pair, E.; Berini, C.; Noel, R.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10218-10221.

## Chapitre 2 : Synthèse de pyrimidinones

Afin d'étendre notre méthodologie à la synthèse de nouveaux hétérocycles, nous avons imaginé remplacer nos substrats de type hydrazine par des 1,3-bis-nucléophiles azotés. Ainsi, après une séquence aza-Michael/Cyclocondensation, la réaction avec un 5-méthylidène de Meldrum permettrait d'accéder à des hétérocycles à six chaînons (Schéma 148). Plus particulièrement, nous nous sommes tournés vers des substrats de type urée et isourée qui permettraient d'accéder à une réaction de type Biginelli ou Biginelli-Atwal.

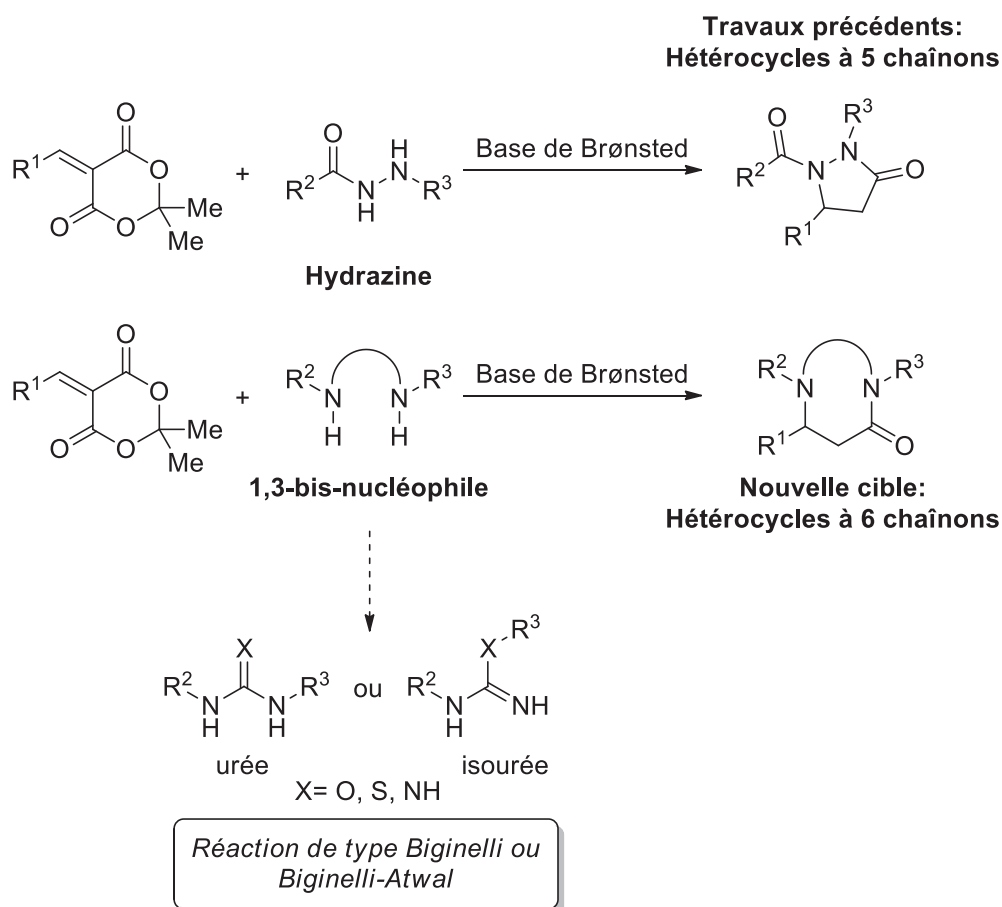
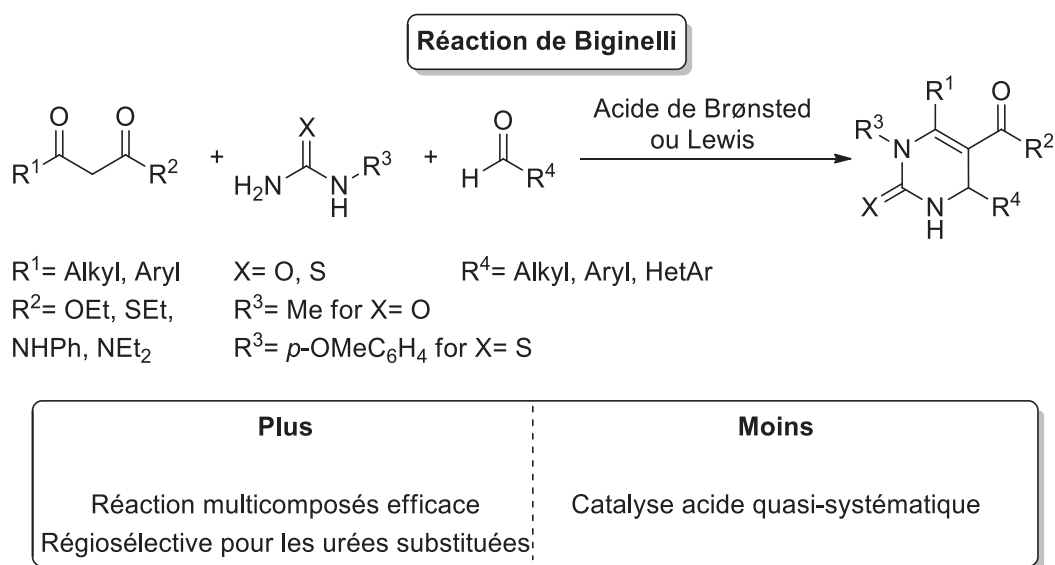


Schéma 148. Approche innovante pour la synthèse de nouveaux hétérocycles

## 2.1. Bibliographie

### 2.1.1. La réaction de Biginelli/Biginelli-Atwal

La réaction de Biginelli est une réaction multicomposés, décrite pour la première fois en 1893. Cette réaction très robuste, met en jeu un aldéhyde, un dérivé de type urée et un cétoester ou équivalent, et conduit à la synthèse de 3,4-dihydropyridimidines (Schéma 149).<sup>150</sup> Une des limitations se trouve dans la variété de partenaires de type urée compatibles, en effet, seules les urées ou thiourées natives ou mono-fonctionnalisées sont tolérées. Néanmoins, dans le cas où l'urée de départ est fonctionnalisée, la régiosélectivité est totale. L'une des raisons pour lesquelles la réaction de Biginelli a été, et est toujours, aussi étudiée est que ces composés 3,4-dihydropyridimidines sont très intéressants du point de vue pharmaceutique.<sup>150a</sup>



**Schéma 149. Réaction de Biginelli**

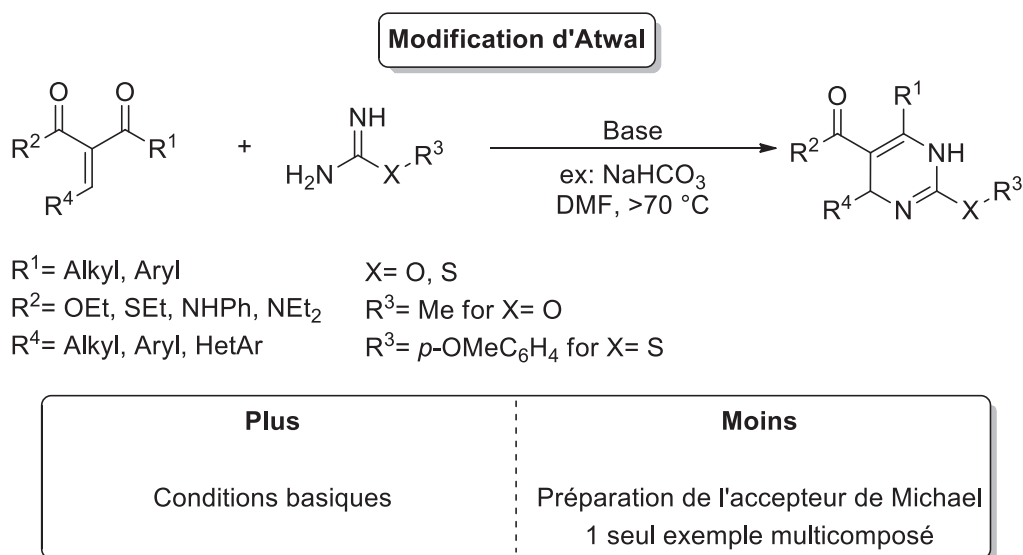
Néanmoins, la réaction de Biginelli est classiquement conduite sous catalyse acide, alors que notre système catalytique pour la génération *in-situ* de 5-méthylidènes de l'acide de Meldrum nécessite une catalyse basique.

Heureusement, en 1987, le groupe d'Atwal a décrit une version alternative de la réaction de Biginelli en conditions basiques, la réaction de Biginelli-Atwal (Schéma 150).<sup>151</sup> Cette modification de la réaction de Biginelli utilise un dérivé de type isourée en présence d'un accepteur de Michael, afin de conduire à des 1,4-dihydropyrimidines, dont les produits

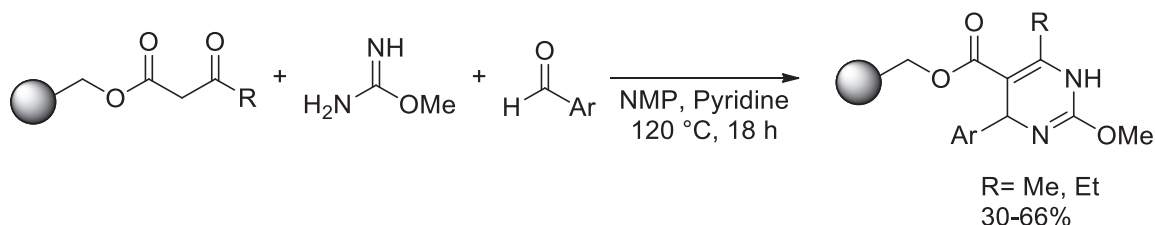
<sup>150</sup> Pour des revues sur la réaction de Biginelli voir : a) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043-1052. b) Kappe, C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 630-645. c) Dallinger, D.; Stadler, A.; Kappe, C. O. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1017-1024. d) Gong, L. Z.; Chen, X. H.; Xu, X. Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920-6. e) Suresh, S.; Sandhu, J. S. *Arkivoc* **2012**, *2012*, 66-133. f) Heravi, M. M.; Asadi, S.; Lashkariani, B. M. *Mol. Divers.* **2013**, *17*, 389-407.

<sup>151</sup> a) S. Atwal, K.; C. O'Reilly, B. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1185-1189. b) S. Atwal, K.; C. O'Reilly, B.; Z. Gougoutas, J.; F. Malley, M. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1189-1192.

dérivés ont des activités en tant qu'agents antihypertenseurs.<sup>152</sup> Bien que la réaction de Biginelli-Atwal permette de travailler avec des substrats sensibles aux conditions acides, elle nécessite généralement la synthèse préalable de l'accepteur de Michael, de ce fait, un seul exemple de réactions multicomposés de type Biginelli-Atwal a été décrit par Kappe (Schéma 151).<sup>153</sup> Celui-ci capitalise sur des cétoesters supportés sur polymères pour effectuer la réaction avec l'isourée et divers aldéhydes.



**Schéma 150 Réaction de Biginelli-Atwal**



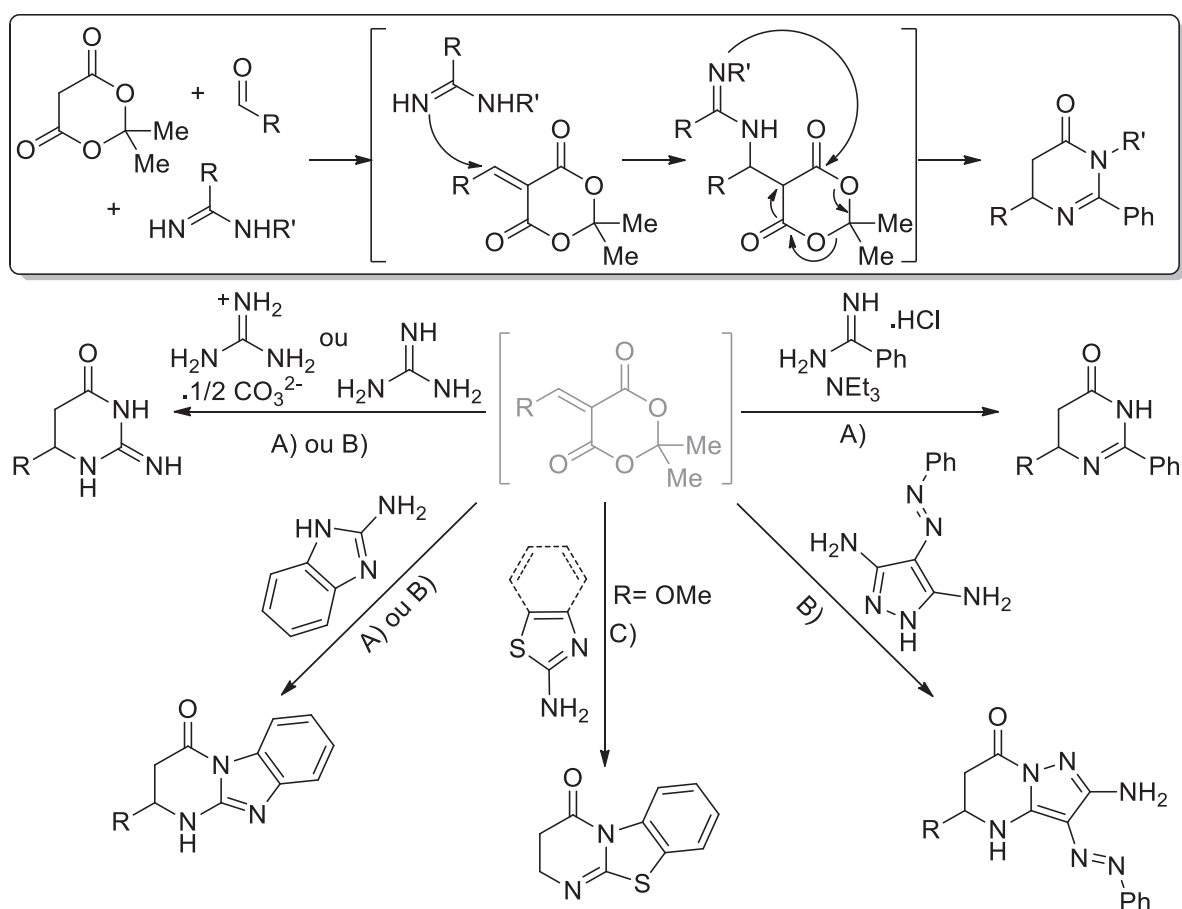
**Schéma 151. Réaction de Biginelli-Atwal multicomposés développée par Kappe**

<sup>152</sup> a) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2629-2635. b) Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806-811. c) Atwal, K. S.; Ahmed, S. Z.; Bird, J. E.; Delaney, C. L.; Dickinson, K. E. J.; Ferrara, F. N.; Hedberg, A.; Miller, A. V.; Moreland, S. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4751-4763. d) Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3254-3263. e) Nagarathnam, D.; Miao, S. W.; Lagu, B.; Chiu, G.; Fang, J.; Murali Dhar, T. G.; Zhang, J.; Tyagarajan, S.; Marzabadi, M. R.; Zhang, F.; Wong, W. C.; Sun, W.; Tian, D.; Wetzel, J. M.; Forray, C.; Chang, R. S. L.; Broten, T. P.; Ransom, R. W.; Schorn, T. W.; Chen, T. B.; O'Malley, S.; Kling, P.; Schneck, K.; Bendesky, R.; Harrell, C. M.; Vyas, K. P.; Gluchowski, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4764-4777.

<sup>153</sup> Valverde, M. G.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Synlett* **2001**, 741-744.

### 2.1.2. Réaction de Biginelli/Biginelli-Atwal et l'acide de Meldrum

Comme nous l'avons vu précédemment dans ce manuscrit, l'acide de Meldrum peut être utilisé pour la réaction de Biginelli afin de conduire à diverses structures hétérocycliques (cf. § I.1.4.3.2). De plus, cette réaction peut être étendue à d'autres dérivés que les urées, tels que des guanidines libres ou intracycliques,<sup>154</sup> des isothiourées,<sup>155</sup> ou bien encore des motifs amidines,<sup>156</sup> et permet d'obtenir une large variété de motifs pyrimidinones (Schéma 152). Néanmoins, toutes ces réactions de Biginelli-Atwal multicomposés sont mises en œuvre à haute température (>78 °C). Ces conditions dures se traduisent par un nombre réduit d'exemples utilisant des aldéhydes sensibles. En effet, sur 6 publications<sup>154,156</sup> et 68 molécules synthétisées, seules 5 sont issues d'aldéhydes aliphatiques. De plus, à notre connaissance, aucune version énantiosélective de la réaction de Biginelli-Atwal n'a, à ce jour, été décrite.



Conditions: A) EtOH, reflux. B) DMF, 120-153 °C. C) Liquide Ionique, 80 °C

**Schéma 152.** Synthèse de type Biginelli avec des dérivés autres que les urées

<sup>154</sup> a) Ostras, K. S.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I. *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 483-9. b) Mohammadnejad, M.; Hashtroudi, M. S.; Balalaie, S. *Heterocycl. Comm.* **2009**, *15*, 459-465. c) Mirza-Aghayan, M.; Baie Lashaki, T.; Rahimifard, M.; Boukherroub, R.; Tarlani, A. A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, *8*, 280-286. d) Sheibani, H.; Saidi, K.; Lakaei, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 1386-1390.

<sup>155</sup> Yadav, A. K.; Sharma, G. R.; Dhakad, P.; Yadav, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 859-862.

<sup>156</sup> a) Cankař, P.; Jedinák, L.; Kryštof, V.; Trávníček, Z. *Heterocycles* **2014**, *89*, 1892-1904. b) Ghandi, M.; Vazifeh, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2014**, *12*, 1131-1137.

D'autres exemples, travaillant à partir de 5-benzylidènes de Meldrum, ont été décrits avec comme partenaires des guanidines intracycliques (Schéma 153 a),<sup>157</sup> ou des guanidines libres (Schéma 153 b),<sup>158</sup> pour accéder par exemple à des composés d'intérêt biologique. En effet, le noyau pyrimidinone ainsi synthétisé est retrouvé dans certain nombre de composés présentant des activités biologiques diverses, comme mime d'uracile, inhibiteur de protéases du VIH, ou encore inhibiteur de  $\beta$ -sécrétases (impliquée dans la maladie d'Alzheimer).<sup>159</sup>

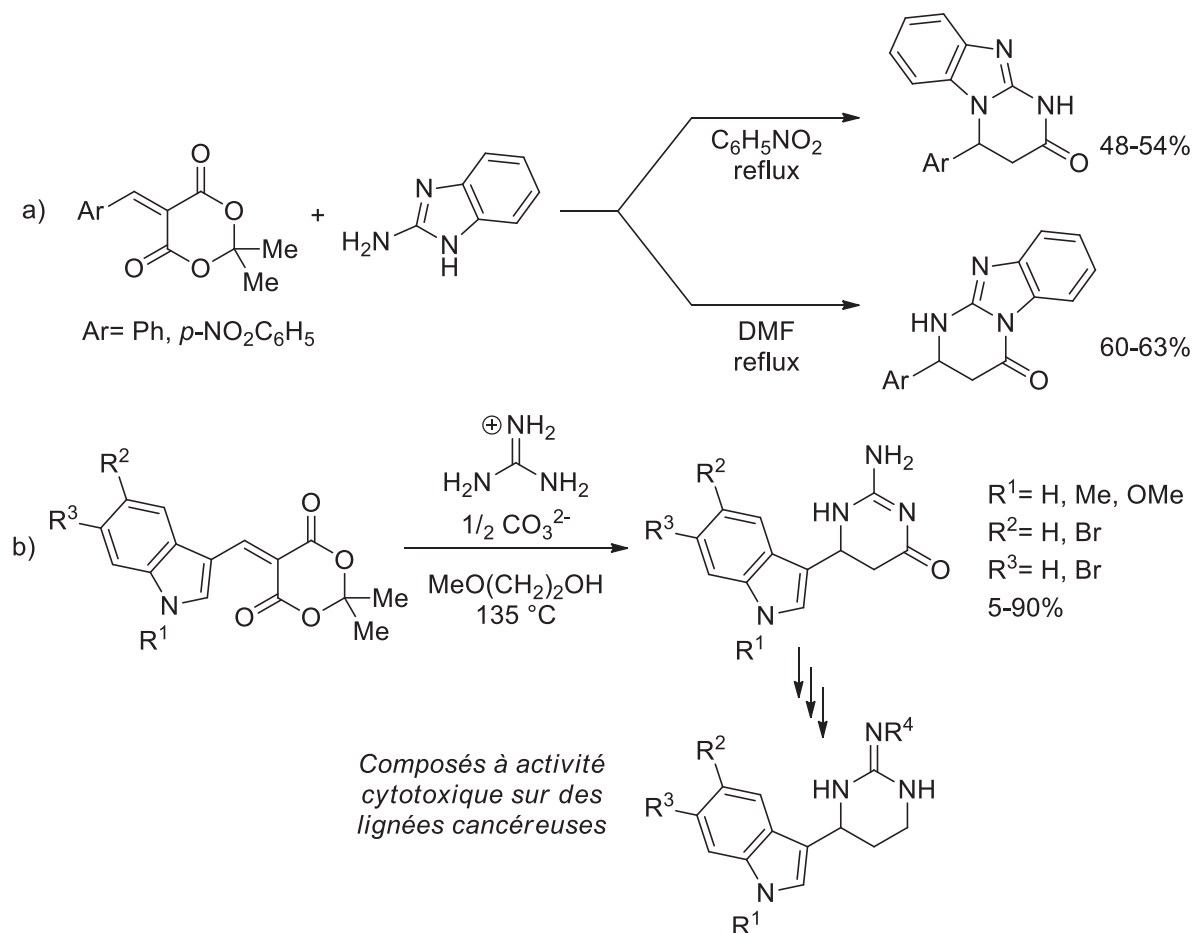


Schéma 153. Synthèse de type Biginelli/Biginelli-Atwal à partir du 5-méthylidène de Meldrum

<sup>157</sup> Lipson, V. V.; Orlov, V. D.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Shirobokova, M. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1039-1043.

<sup>158</sup> Sisa, M.; Pla, D.; Altuna, M.; Francesch, A.; Cuevas, C.; Albericio, F.; Alvarez, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6217-23.

<sup>159</sup> a) Embrey, M. W.; Wai, J. S.; Funk, T. W.; Homnick, C. F.; Perlow, D. S.; Young, S. D.; Vacca, J. P.; Hazuda, D. J.; Felock, P. J.; Stillmock, K. A.; Witmer, M. V.; Moyer, G.; Schleif, W. A.; Gabryelski, L. J.; Jin, L.; Chen, I. W.; Ellis, J. D.; Wong, B. K.; Lin, J. H.; Leonard, Y. M.; Tsou, N. N.; Zhuang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4550-4. b) Edwards, P. D.; Albert, J. S.; Sylvester, M.; Aharon, D.; Andisik, D.; Callaghan, O.; Campbell, J. B.; Carr, R. A.; Chessari, G.; Congreve, M.; Frederickson, M.; Folmer, R. H.; Geschwindner, S.; Koether, G.; Kolmodin, K.; Krumrine, J.; Mauger, R. C.; Murray, C. W.; Olsson, L. L.; Patel, S.; Spear, N.; Tian, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5912-25. c) Edwards, P. D.; Albert, J. S.; Sylvester, M.; Aharon, D.; Andisik, D.; Callaghan, O.; Campbell, J. B.; Carr, R. A.; Chessari, G.; Congreve, M.; Frederickson, M.; Folmer, R. H.; Geschwindner, S.; Koether, G.; Kolmodin, K.; Krumrine, J.; Mauger, R. C.; Murray, C. W.; Olsson, L. L.; Patel, S.; Spear, N.; Tian, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5912-25. d) Szostak, M.; Sautier, B.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 452-5.

Néanmoins, les températures de réaction restent encore très élevées dans ces méthodologies et les produits sont synthétisés de manière racémique, même pour les applications biologiques.

Il nous semblait donc intéressant, dans ce contexte, d'aller développer une réaction de Biginelli, ou Biginelli-Atwal, utilisant l'acide de Meldrum, dans des conditions douces. L'utilisation de l'organocatalyse nous permettrait d'élargir le champ d'application en termes de substrats en catalysant la réaction Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation (KaMC) dans des conditions douces, mais aussi d'accéder à des structures hétérocycliques de manière énantiosélective *via* l'utilisation de catalyseurs énantio-pures.

## 2.2. Synthèse de pyrimidinones

### 2.2.1. Mise au point de la réaction

Dans un premier temps, différents dérivés de type urée ont été testés en réaction avec le benzyldène de Meldrum **24h**. Néanmoins, dans nos conditions, en présence de **DIPEA** à 40 °C, l'urée, la thiourée, et différentes urées substituées n'ont fourni aucun produit (Schéma 154 a). Ce n'est que lorsque nous avons utilisé la *O*-méthylisourée **34a** que nous avons obtenu un produit à hauteur de 36% (Schéma 154 b). Le produit s'est révélé être la pyrimidinone **35ah**, qui est observable sous la forme de ses deux tautomères  $\Delta^{1,2}$  et  $\Delta^{1,3}$  en rapport 82/18 en RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$ . Néanmoins, les deux formes du produit sont indiscernables, et probablement équilibrées, en solution comme en chromatographie. La réaction a ensuite été testée dans sa version multicomposés avec l'acide de Meldrum **14**, le benzaldéhyde **10h** et l'isourée **34a**, ce qui a conduit à un meilleur rendement par étalon interne pour le produit **35ah**, qu'à partir du benzyldène (Schéma 154 c).

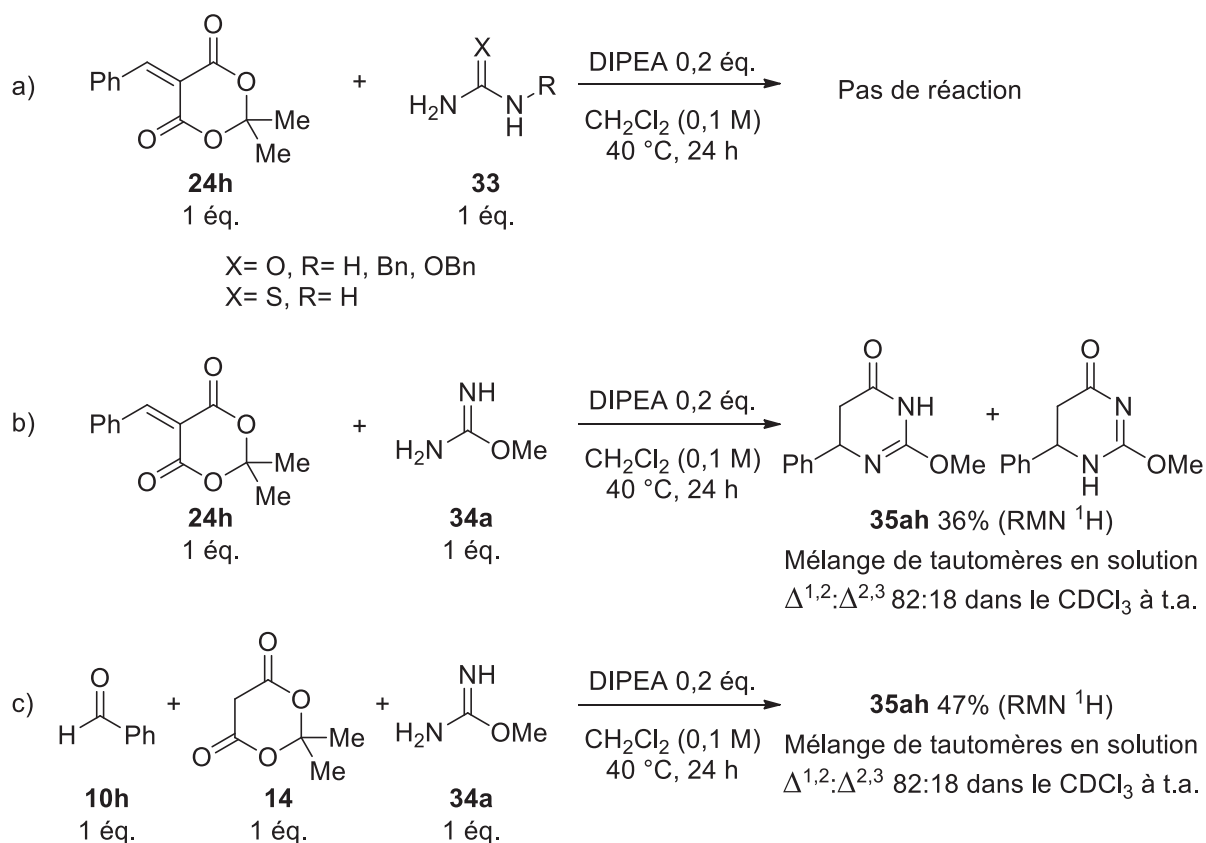


Schéma 154. Recherche d'un 1,3-bisnucléophile de type urée

Néanmoins, le rendement observé en RMN  $^1\text{H}$ , en présence d'un étalon interne, est seulement de 47%, mais ce résultat moyen peut être expliqué par la formation dans le milieu réactionnel d'une huile insoluble sur les parois. Ce problème n'était pas présent avec les différentes urées testées précédemment et rappelle des problèmes déjà observés avec la réaction développée avec les azométhine imines. Afin d'éliminer ce problème, nous nous sommes rapidement penché sur une étude de solvant (Tableau 10). Les solvants faiblement

polaires tels que le toluène, le trifluorotoluène et même le THF conduisent à des problèmes de solubilité accrus et quasiment aucun produit n'est formé (entrées 1-3). Même dans les solvants polaires tels que le dichlorométhane, le DMF, ou l'acétonitrile, des rendements moyens sont obtenus, bien que la réaction soit complètement homogène dans le DMF (entrée 4-6). Avec l'acétonitrile, des résultats irreproductibles ont été obtenus, avec des rendements moyens à très bons (50-90%), et semblaient dépendre de la source de solvant. En fait, l'acétonitrile étant hygroscopique, selon la manière dont celui-ci est conservé il contient une part plus ou moins importante d'eau. Ainsi, avec de l'acétonitrile sec conservé sur tamis moléculaire, un précipité se forme dans le milieu pendant la réaction et la conversion est limitée à 55% au bout de vingt-quatre heures. Par contre, si l'on ajoute de l'eau dans de l'acétonitrile sec, à hauteur de 10% en volume, alors on obtient un très bon rendement de 90% et la réaction est complètement homogène (entrée 7). Nous avons aussi testé différents solvants protiques, dans lesquels aucun précipité n'a été observé (entrées 8-11). Dans l'eau, le rendement est seulement de 37%, mais avec les différents alcools testés, les rendements sont très bons, entre 82 et 98%. Le meilleur étant obtenu dans l'éthanol (entrée 10).

Tableau 10. Etude de solvant pour la synthèse de pyrimidinones

$\text{14 (1 \acute{e}q.)} + \text{34a (1 \acute{e}q.)} + \text{10h (1 \acute{e}q.)} \xrightarrow[\text{40 } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{DIPEA 0,2 \acute{e}q., Solvant (0,1 M)}}$ 
 $\text{35ah}$

$\Delta^{1,2}:\Delta^{2,3} = 86:14$  en RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$

| Entrée | Solvant                         | Rendement <sup>a</sup> (%) |
|--------|---------------------------------|----------------------------|
| 1      | Toluène                         | 0                          |
| 2      | Trifluorotoluène                | 1                          |
| 3      | THF                             | 7                          |
| 4      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 47                         |
| 5      | DMF                             | 51                         |
| 6      | MeCN                            | 55                         |
| 7      | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1       | 90                         |
| 8      | H <sub>2</sub> O                | 37                         |
| 9      | MeOH                            | 85                         |
| 10     | EtOH                            | 98                         |
| 11     | <i>i</i> PrOH                   | 82                         |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN  $^1\text{H}$  avec  $\text{Bn}_2\text{O}$  0,25 \acute{e}q. comme \acute{e}talon interne.

A ce stade, nous avons voulu \acute{e}valuer le potentiel de diff\erents d\eriv\es du *Quinquina* \`a fournir le produit **35** de mani\ere asym\etrique (Tableau 11 et Sch\ema 155). Pour \acute{e}viter les interactions avec les solvants protiques, ces tests ont \acute{e}t\es effectu\es dans l'ac\etonitrile, qui est le solvant aprotique qui donne le meilleur rendement. Le compos\e **24a** a \acute{e}t\es utilis\es ici comme

substrat de départ, par analogie avec notre précédente méthodologie, où les meilleurs excès énantiomériques avaient été obtenus avec des substituants alkyles. Le Dr Christophe Berini a en effet réussi à synthétiser l'alkylidène de Meldrum **24a**, pourtant peu stable, et à l'isoler avec un rendement faible. Néanmoins, ce substrat doit être utilisé rapidement car il se dégrade en quelques semaines, bien que conservé à basse température.

Tableau 11. Criblage de différents catalyseurs pour la synthèse de **35**

**24a** 1 éq. + **34a** 1 éq.  $\xrightarrow[\text{Solvant (0,1 M) t.a., 24 h}]{\text{Catalyseur 0,1 éq.}}$  **35aa**

$\Delta^{1,2}:\Delta^{2,3} = 86:14$  en RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$

| Entrée | Solvant                         | Catalyseur              | Rendement <sup>a</sup> (%) | ee <sup>b</sup> (%) |
|--------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1      | MeCN                            | -                       | 55                         | -                   |
| 2      | MeCN                            | QN                      | 71                         | 4                   |
| 3      | MeCN                            | QN-NH <sub>2</sub>      | 63                         | 1                   |
| 4      | MeCN                            | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL | 75                         | 4                   |
| 5      | MeCN                            | QN-SQ                   | 54                         | 1                   |
| 6      | MeCN                            | QN-TU                   | 69                         | 4                   |
| 7      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | QN-TU                   | 70                         | 5                   |
| 8      | DMF                             | QN-TU                   | 0                          |                     |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN  $^1\text{H}$  avec  $\text{Bn}_2\text{O}$  0,25 éq. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC.

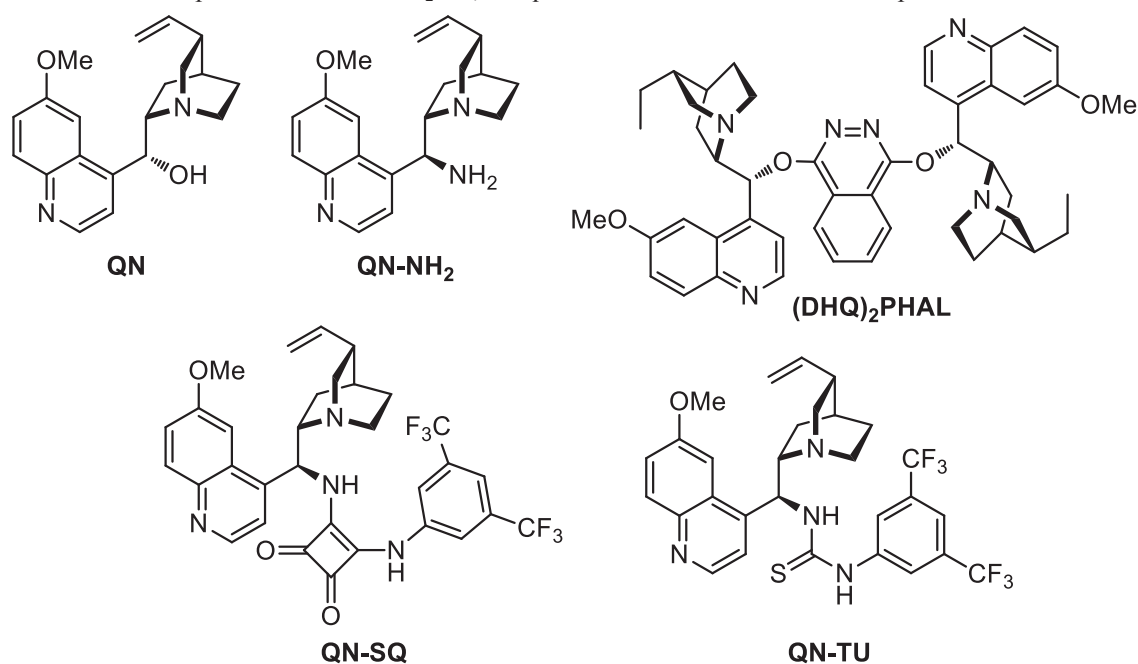
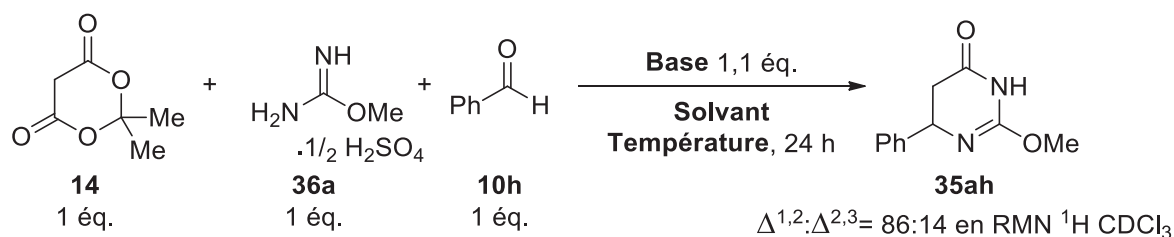


Schéma 155. Les différents catalyseurs testés pour la synthèse du produit **35**

On constate tout d'abord qu'en l'absence de catalyseur, la réaction conduit quand même à la formation du produit **35aa** à hauteur de 55% (entrée 1). Il est à noter que le même rendement avait été obtenu pour le produit **35ah**, dérivé du benzaldéhyde, en présence de 20 mol% de **DIPEA** à 40 °C. On peut donc raisonnablement penser, à ce stade, que la base de Brønsted ajoutée comme catalyseur n'a que peu d'influence sur l'issue de la réaction. Malgré ces informations peu encourageantes, nous avons quand même testé quelques catalyseurs, mais comme on pouvait le craindre, ceux-ci n'accélèrent pas ou peu la réaction, et les excès énantiomériques ne dépassent pas 5% (entrées 2-6). La **QN-TU** a tout de même été testée dans différents solvants polaires, mais aucun changement notable n'est obtenu dans le dichlorométhane (entrée 7) et la réaction est même inopérante dans le DMF à température ambiante (entrée 8). Devant le manque d'influence du catalyseur sur cette réaction, nous avons décidé de poursuivre l'optimisation de cette réaction dans sa version racémique dans le but de développer une nouvelle réaction multicomposés de type Biginelli-Atwal.

Un problème majeur de cette réaction d'un point de vue pratique est l'utilisation de la *O*-méthylisourée sous sa forme basique. Ce composé étant très hygroscopique il doit être préparé fraîchement à partir du sel d'hémisulfate commercial **36**. Afin de simplifier notre protocole, nous avons alors cherché à générer *in-situ* la *O*-méthylisourée à partir du sel **36** (Tableau 12). En effet, en l'absence de base, on n'obtient quasiment aucun produit à partir du sel de l'isourée **36** (entrée 1). Nous avons donc ensuite testé différentes bases minérales dans les deux meilleurs solvants identifiés précédemment, l'éthanol et le mélange acétonitrile/eau 9/1 (entrées 2-11). Pour les bases carbonatées, les meilleurs rendements sont obtenus dans le mélange acétonitrile/H<sub>2</sub>O plutôt que dans l'éthanol et diminuent lorsque l'on passe d'un carbonate avec un cation sodium, au potassium, puis au césium (entrées 2-7). L'hydrogénocarbonate de sodium et l'hydroxyde de sodium conduisent quant à eux à des résultats similaires ou inférieurs quel que soit le solvant (entrées 8-11). Par la suite, nous avons donc continué en travaillant avec le carbonate de sodium dans le mélange acétonitrile/eau (9/1). Nous avons remarqué qu'en augmentant la concentration de la réaction à 0,25 M, on obtenait un rendement légèrement meilleur (entrée 12). Au-delà de cette concentration, la mise en œuvre de la réaction devient compliquée du fait de la nature hétérogène du milieu et nous avons donc continué à 0,25 M. La température est encore une fois un critère important puisqu'à 20 °C, la réaction est fortement inhibée et seul 7% de produit sont obtenus (entrée 13). A 60 °C par contre, on observe sensiblement le même rendement qu'à 40 °C, qui est donc ici la température optimale (entrée 14).

Tableau 12. Optimisation de la réaction à partir du sel de la *O*-méthylisourée



| Entrée | Solvant                   | Concentration (M) | Base                            | Température (°C) | Rendement <sup>a</sup> (%) |
|--------|---------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|----------------------------|
| 1      | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,10              | -                               | 40               | 2                          |
| 2      | EtOH                      | 0,10              | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 40               | 81                         |
| 3      | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,10              | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 40               | 87                         |
| 4      | EtOH                      | 0,10              | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 40               | 62                         |
| 5      | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,10              | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 40               | 79                         |
| 6      | EtOH                      | 0,10              | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 40               | 48                         |
| 7      | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,10              | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 40               | 59                         |
| 8      | EtOH                      | 0,10              | NaHCO <sub>3</sub>              | 40               | 50                         |
| 9      | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,10              | NaHCO <sub>3</sub>              | 40               | 83                         |
| 10     | EtOH                      | 0,10              | NaOH                            | 40               | 79                         |
| 11     | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,10              | NaOH                            | 40               | 85                         |
| 12     | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,25              | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 40               | 92                         |
| 13     | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,25              | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 20               | 7                          |
| 14     | MeCN/H <sub>2</sub> O 9/1 | 0,25              | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 60               | 88                         |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN  $^1\text{H}$  avec Bn<sub>2</sub>O 0,25 éq. comme étalon interne.

Il est intéressant de noter que l'on peut aussi travailler à partir de l'énolate de sodium de l'acide de Meldrum **37** pour obtenir de manière similaire le produit **35** sans utiliser de base minérale (Schéma 156).

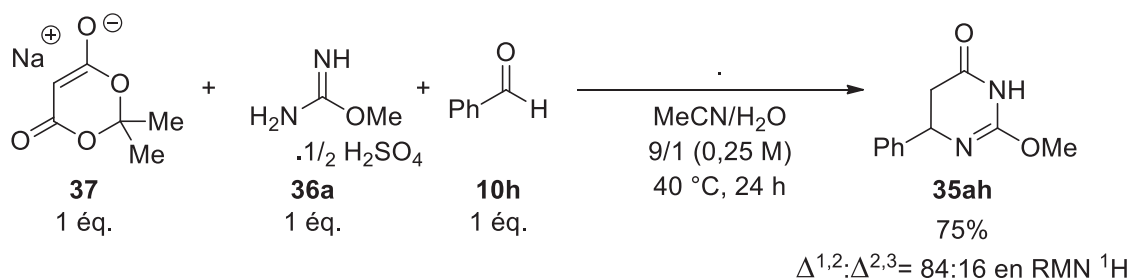


Schéma 156. réaction à partir de l'énolate de sodium de l'acide de Meldrum

### 2.2.2. Etendue de la réaction

Une fois la réaction optimisée, nous avons commencé par regarder son étendue en termes d'aldéhydes (Schéma 157). Les pyrimidinones obtenues étant très polaires, cela conduit parfois à une diminution du rendement isolé par rapport à celui observé en RMN  $^1\text{H}$  par étalon interne. Les aldéhydes aromatiques, riches et pauvres en électrons sont bien tolérés (**35af**, **35am**, **35an**), même avec un atome de brome encombrant en position *ortho* (**35ao**). Des aldéhydes hétéro-aromatiques sont aussi tolérés. Le produit **35ap** comportant une pyridine a ainsi pu être obtenu avec un rendement isolé de 39%. Dans le cas où l'aldéhyde porte un indole, la nature du substituant sur l'azote est extrêmement importante. En effet, si on utilise le *N*-méthyl-indole alors le seul produit obtenu est le 5-méthylidène de Meldrum **24q** (Schéma 158). Par contre, dès que l'indole est substitué par un groupement Boc, alors le produit **35ar** est obtenu avec 62% de rendement. Ceci démontre bien que la nature électronique de l'alkylidène de Meldrum est importante pour la réaction d'aza-Michael. Ensuite, divers aldéhydes aliphatiques linéaires (**10a**),  $\beta$ -substitués (**10d**), et  $\alpha$ -substitués (**10e**, **10g**) ont été testés et les produits **35a**, **35d-e** et **35g** correspondants ont été obtenus avec de bons rendements allant de 75 à 90%. Enfin, un produit portant un groupement carbamate (**35as**), sensible aux conditions acides, a été obtenu avec 45% de rendement.

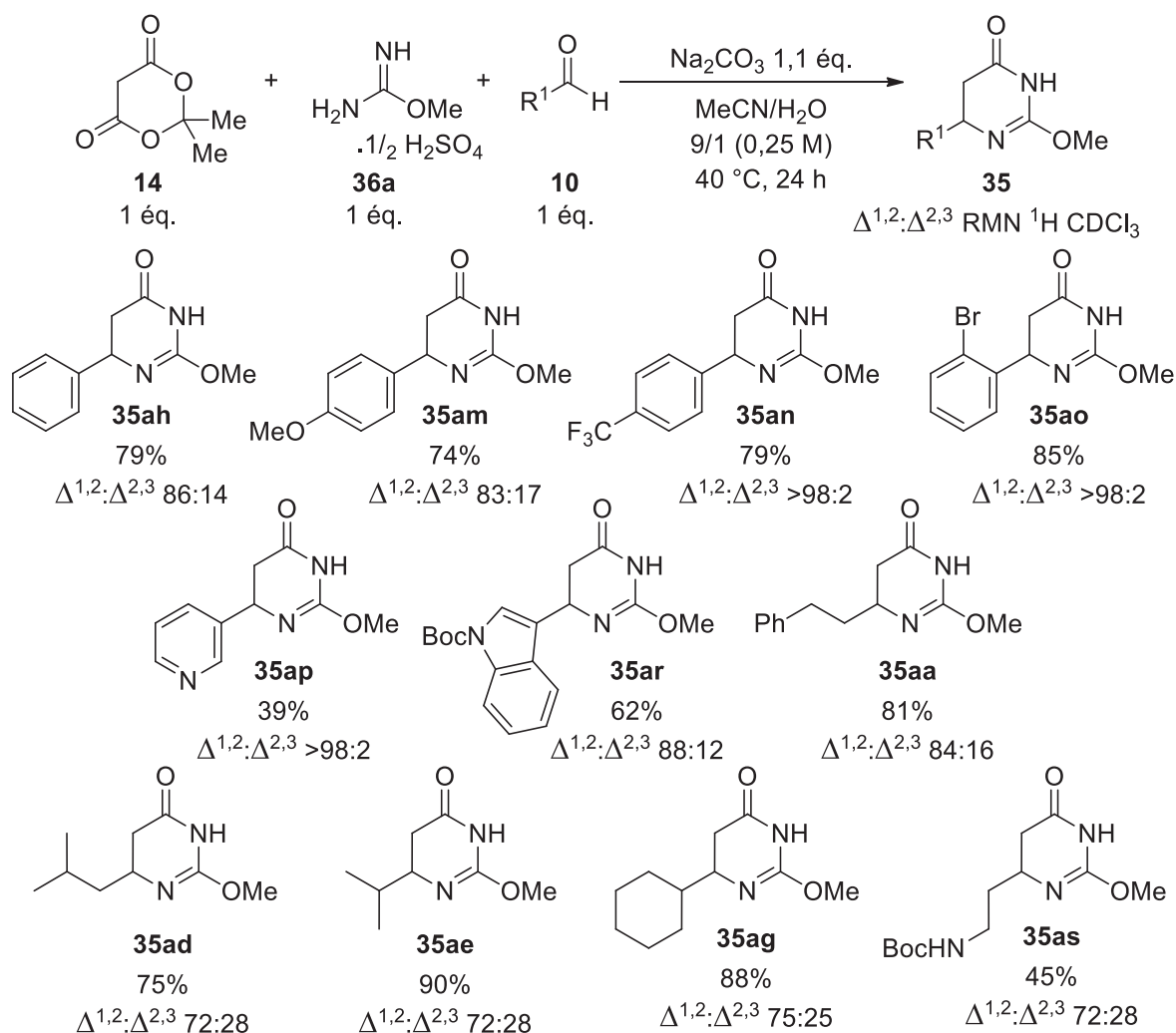


Schéma 157. Criblage de différents aldéhydes

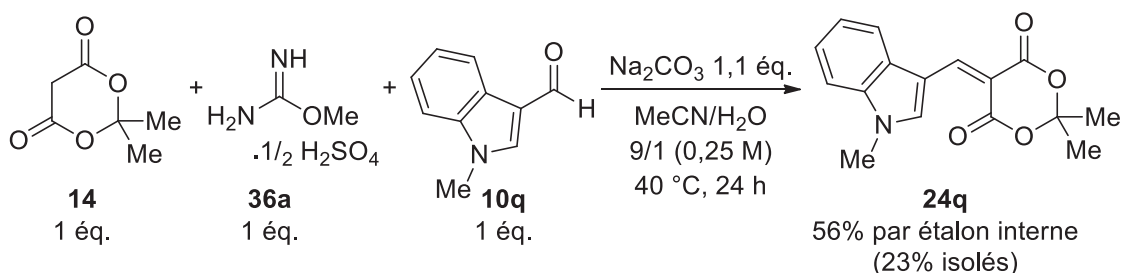


Schéma 158. Réaction avec un aldéhyde portant un N-méthyl-indole

Nous avons ensuite effectué des variations du partenaire isourée. La *S*-méthylisothiourée hémisulfate **36b** peut elle aussi être utilisée et conduit au produit **35bh** avec un très bon rendement de 95%. Nous avons ensuite utilisé la pyrazole-carboxamidine **36c**, développée par le groupe d'Overman,<sup>160</sup> et obtenu le composé **35ch** avec une fonction guanidine. Enfin, en utilisant la guanidine **36d**, nous avons été étonnés d'observer la formation du produit zwitterionique **38dh**, qui a pu être isolé avec un rendement de 72%.<sup>161</sup> Le pK<sub>a</sub> du guanidinium étant plus élevé que celui des isourées, la partie acide de Meldrum n'est pas re-protonée et reste sous forme d'énolate.

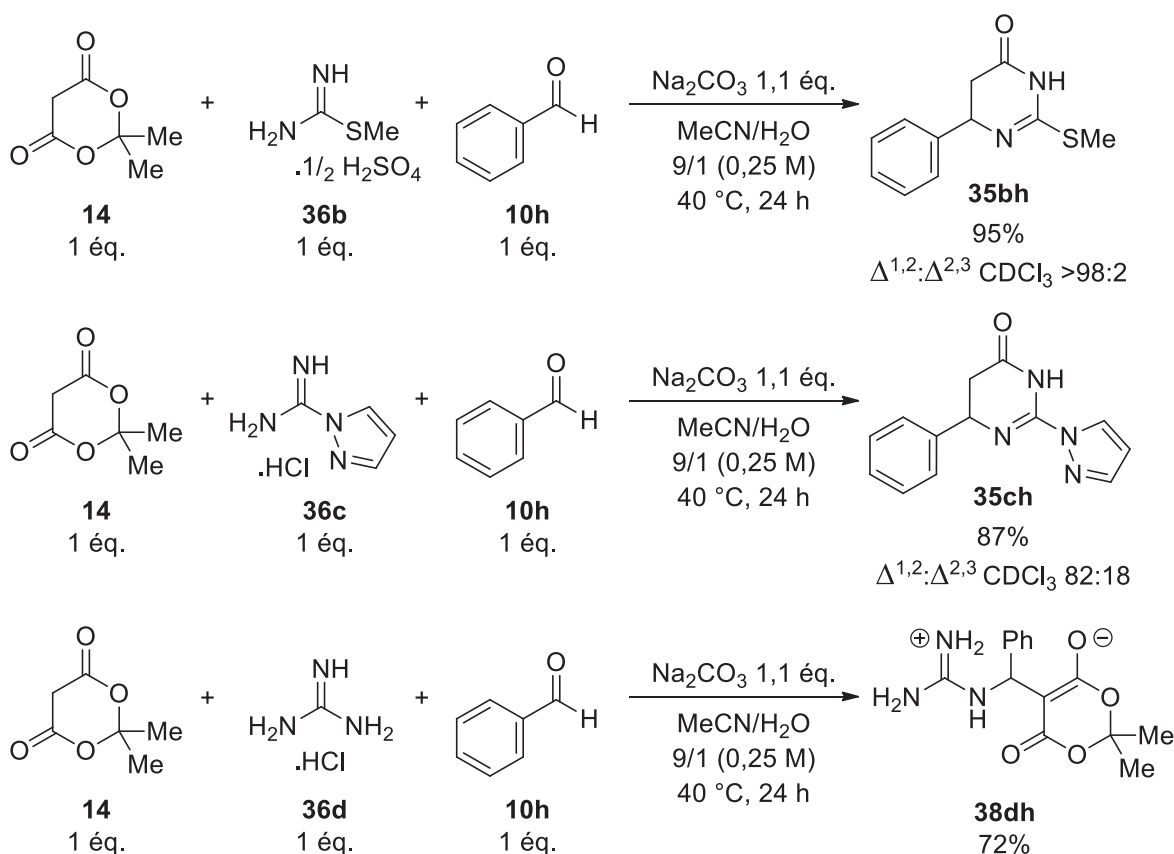


Schéma 159. Réactions avec différents bis-nucléophiles

<sup>160</sup> Nilsson, B. L.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7706-14.

<sup>161</sup> Pour un autre exemple de préparation de ce type d'adduits à partir de la tétraméthyle guanidine, voir : Aminkhani, A. *Orient. J. Chem.* **2014**, *30*, 1791-1797.

### 2.2.3. Modifications chimiques

Afin de valoriser les produits obtenus, diverses modifications chimiques ont été effectuées (Schéma 160). La fonctionnalisation de ce type de composé en  $\alpha$  de la fonction carbonyle étant déjà connue,<sup>162</sup> nous nous sommes plutôt intéressés au clivage du groupement méthoxy afin de conduire au dihydrouracile **39**. Nous nous sommes inspirés de conditions de la littérature, développées pour le clivage de ce type de fonction en version isothiourée, mais décrivant des rendements faibles à moyens.<sup>163</sup> Toutefois, dans nos conditions ( $X = O$ ), nous avons pu obtenir le produit **39** avec un rendement isolé de 92%. Cela fait de cette séquence réactionnelle une méthode complémentaire à la réaction de Biginelli multicomposés utilisant l'acide de Meldrum au reflux de l'acide acétique.<sup>73</sup> Ensuite, une protection classique par une fonction Boc a été effectuée et a montré une sélectivité complète pour l'azote *N1* sur les composés **40a** et **40b**. Cette observation est cohérente avec les résultats obtenus par Atwal,<sup>164</sup> qui lui aussi observait une fonctionnalisation régiosélective sur ces composés. Le produit **40** ainsi obtenu nous a alors permis d'accéder, *via* une réaction d'aminolyse, à la dihydropyrimidinone **41g** comportant une fonction guanidine, ce qui n'était pas possible directement à partir du composé **35** ou en utilisant la guanidine **36d** en tant que substrat de départ dans notre méthodologie. Enfin, le composé **40a** nous a aussi permis d'obtenir le produit **42** avec une structure tétrahydropyrimidinone après une simple étape de réduction en conditions douces.

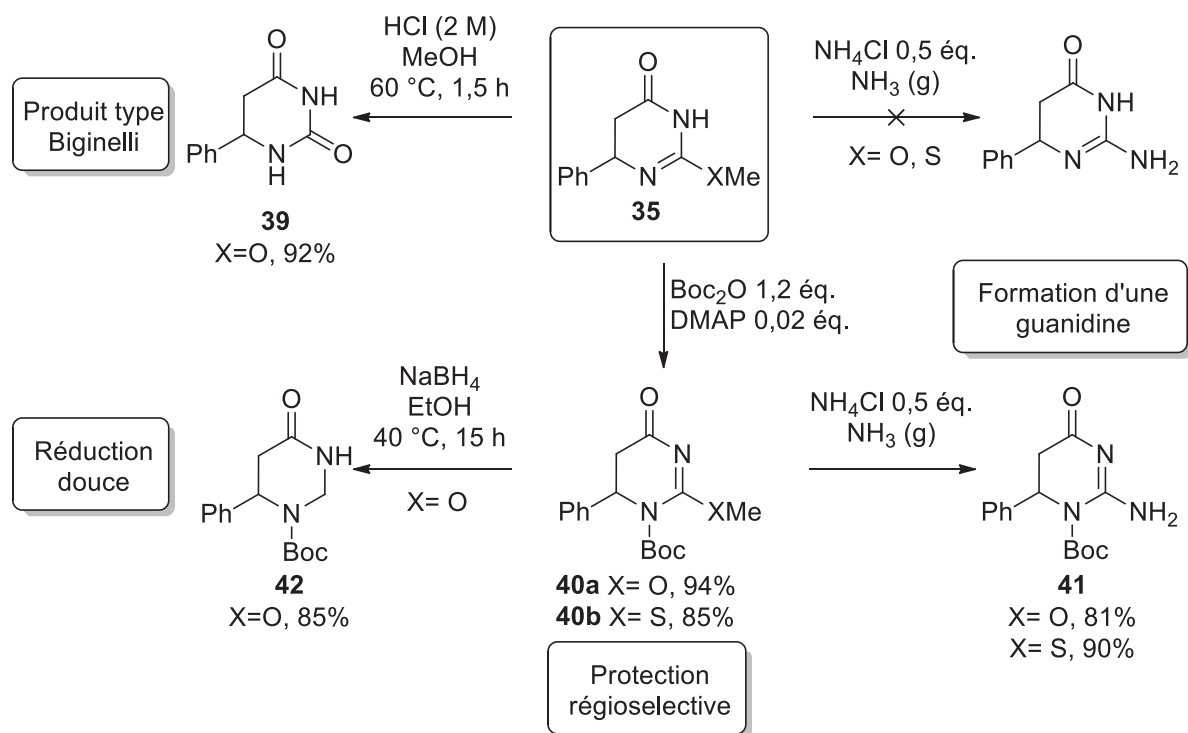


Schéma 160. Modifications chimiques des produits de la méthodologie

<sup>162</sup> a) Agami, C.; Cheramy, S.; Dechoux, L. *Synlett* **1999**, 1838-1840. b) Agami, C.; Dechoux, L.; Melaimi, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8629-8631.

<sup>163</sup> Strekowski, L.; Watson, R. A.; Faunce, M. A. *Synthesis* **1987**, 579-581.

<sup>164</sup> Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 5898-5907.

## 2.3. Approche diastéréosélective

### 2.3.1. Utilisation d'aldéhydes chiraux

Afin de réaliser une synthèse stéréosélective de pyrimidinones, nous avons tout d'abord commencé par utiliser un aldéhyde chiral décrit par le groupe de Ley (Schéma 161).<sup>165</sup> Dans les conditions utilisées précédemment pour le criblage d'aldéhydes, le brut réactionnel est très complexe et bien qu'il ne semble y avoir qu'un seul diastéréomère il est difficile de l'affirmer. Néanmoins, après purification, un seul diastéréomère du produit **35at** est obtenu avec un rendement de 35%. De plus, il est possible d'améliorer ce rendement en travaillant dans des conditions plus douces, c'est-à-dire en travaillant sans base carbonatée, mais à partir de l'énolate de l'acide de Meldrum **37**. Le composé **35at** peut alors être obtenu avec un rendement de 51%, avec toujours un seul diastéréomère observé après purification. Devant les résultats assez mitigés obtenus par cette approche, nous avons envisagé l'utilisation d'autres substrats chiraux.

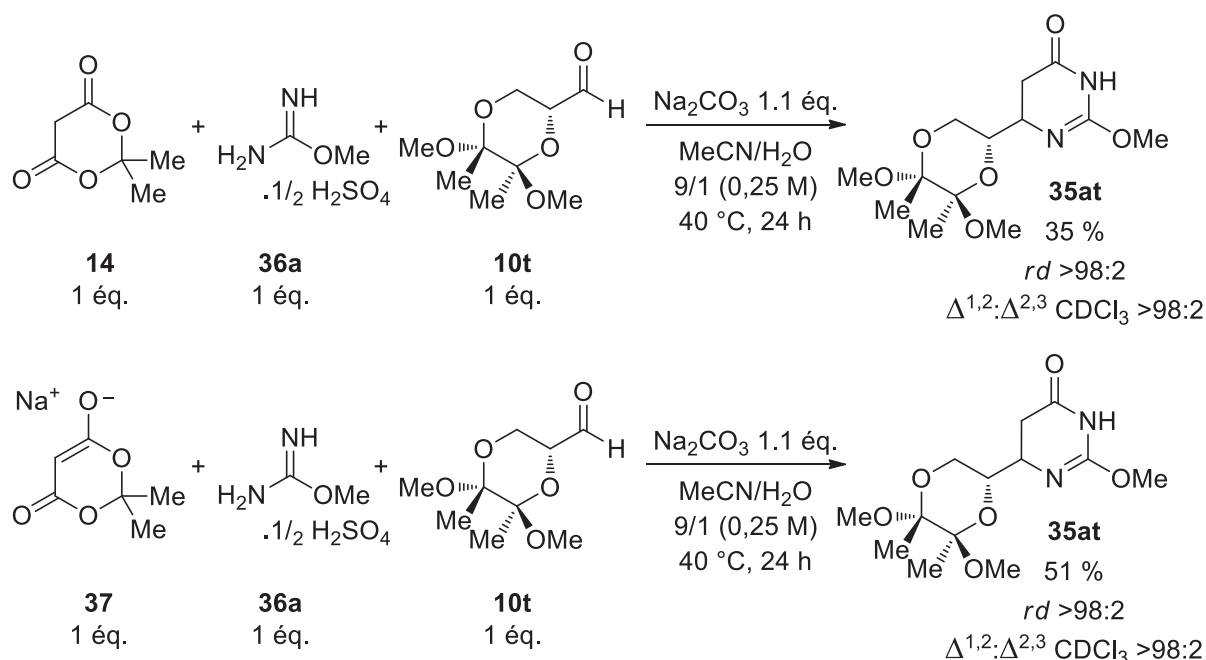


Schéma 161. Réaction avec un aldéhyde chiral

<sup>165</sup> Voir : Ley, S. V.; Polara, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5943-59 ; et les références citées.

### 2.3.2. Utilisation d'isourées énantiopures

Toujours dans l'optique d'accéder à des pyrimidinones de manière diastéréosélective, nous avons synthétisé en une seule étape l'isourée chirale dérivée du (*R*)-phénylglycinol **43** (Schéma 162).<sup>166</sup> Celle-ci a été décrite par le groupe de Dechoux, entre autres, dans un exemple d'aza-Michael avec des acrylates, conduisant à une diastéréosélectivité modérée (Schéma 163). Ensuite, l'isourée sous forme de sel d'ammonium **44** a pu être obtenue facilement par précipitation dans le dioxane en présence d'HCl.

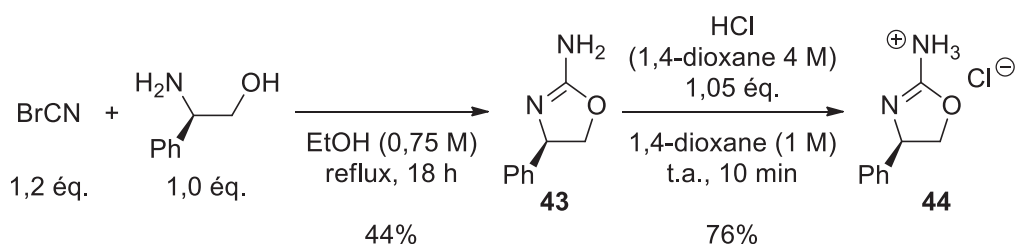


Schéma 162. Synthèse d'une isourée chirale

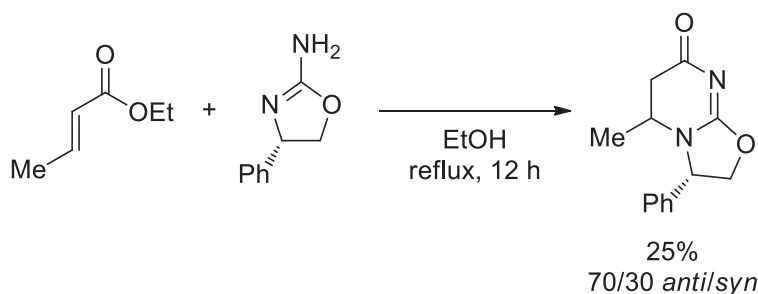
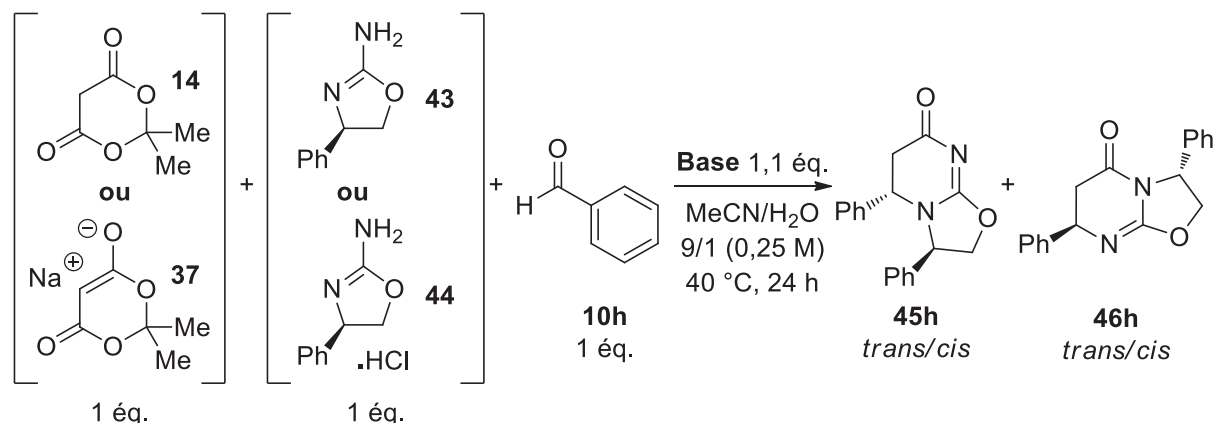


Schéma 163. Réaction d'aza-Michael testée par le groupe de Dechoux

Tout d'abord, nous avons commencé par tester les conditions de la synthèse racémique développée précédemment, en mélangeant l'isourée **44** avec l'acide de Meldrum **14** et le benzaldéhyde **10h** en présence de carbonate de sodium (Tableau 13, entrée 1). Nous avons alors obtenu une conversion totale des substrats de départ pour former les deux produits régioisomères **45h** et **46h**, en quantité équivalente, mais avec de bons rapports diastéréomériques (respectivement 90/10 et 86/14). La configuration *trans* du composé **45h** majoritaire est établie par comparaison avec la littérature.<sup>166</sup> La configuration relative du produit **46** sera discutée plus tard dans ce manuscrit (cf. § II.2.3.3). Afin d'améliorer ces résultats, nous avons essayé les conditions plus douces développées pour la réaction avec l'aldéhyde de Ley, c'est-à-dire l'utilisation de l'énolate de l'acide de Meldrum **37** pour remplacer la base carbonatée (entrée 2). Dans ces conditions, nous avons été très contents d'obtenir une meilleure sélectivité pour le produit **45h** *versus* **46h** sans perte de diastéréosélectivité. Enfin, afin de s'épargner la synthèse des sels **37** et **44**, on peut utiliser l'acide de Meldrum **14** et l'isourée **43**, les résultats obtenus étant similaires aux précédents, que ce soit en termes de régiosélectivité ou de diastéréosélectivité (entrée 3).

<sup>166</sup> Agami, C.; Cheramy, S.; Dechoux, L.; Melaimi, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 195-200.

Tableau 13. Mise au point de la réaction diastéréosélective

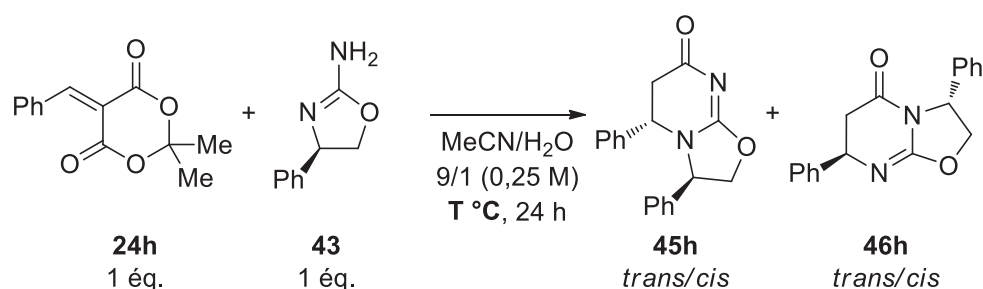


| Entrée <sup>a</sup> | 14 ou 37 | 43 ou 44 | Base                            | 45 <sup>trans</sup> /45 <sup>cis</sup> /46 <sup>trans</sup> /46 <sup>cis</sup> <sup>b</sup> | 45 <sup>b</sup><br>trans/cis | 46 <sup>b</sup><br>trans/cis |
|---------------------|----------|----------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1                   | 14       | 43       | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 45/5/43/7                                                                                   | 90/10                        | 86/14                        |
| 2                   | 37       | 43       | -                               | 61/5/29/5                                                                                   | 92/8                         | 85/15                        |
| 3                   | 14       | 44       | -                               | 64/6/25/5                                                                                   | 91/9                         | 83/17                        |

<sup>a</sup> Taux de transformation 100%. <sup>b</sup> Mesuré par RMN.

Afin d'améliorer la sélectivité, nous avons regardé l'influence de la température sur la réaction entre l'isourée **43** et le benzylidène de Meldrum **24h** (Tableau 14). En travaillant à 20 °C, la réaction se déroule de la même manière qu'à 40 °C que ce soit en termes de conversion, de régiosélectivité ou même de diastéréosélectivité (entrée 2). Nous avons donc poussé plus loin la descente en température. A 0 °C, la réaction est complètement inhibée et seules quelques traces de produits ont été observées.

Tableau 14. Effet de la température sur la diastéréosélectivité



| Entrée <sup>a</sup> | Température (°C) | 45 <sup>trans</sup> /45 <sup>cis</sup> /46 <sup>trans</sup> /46 <sup>cis</sup> <sup>b</sup> | 45 <sup>b</sup><br>trans/cis | 46 <sup>b</sup><br>trans/cis |
|---------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1                   | 40               | 63/5/27/5                                                                                   | 92/8                         | 85/15                        |
| 2                   | 20               | 66/6/23/5                                                                                   | 92/8                         | 84/16                        |
| 3                   | 0                | traces                                                                                      | -                            | -                            |

<sup>a</sup> Taux de transformation 100%. <sup>b</sup> Mesuré par RMN.

A ce stade, nous avons testé diverses conditions réactionnelles que nous ne détaillerons pas ici, car aucune n'a permis d'améliorer la régiosélectivité ou la diastéréosélectivité. Néanmoins, Le produit majoritaire **45h** *trans* étant facilement isolé par purification sur colonne de silice, nous avons voulu regarder l'étendue de cette réaction.

Différents aldéhydes aromatiques, pauvres et riches en électrons, et aliphatiques ont été testés (Tableau 15). Pour les quatre aldéhydes testés on obtient environ le même ratio entre les produits **45** et **46**. De même, la nature de l'aldéhyde semble avoir peu d'impact sur la diastéréosélectivité du produit **45** (*trans/cis* entre 86/14 et 93/7) ou sur les rendements obtenus pour le produit **45** *trans* (entre 46% et 55%). Le seul effet notable est sur la diastéréosélectivité du composé **46** dont le rapport diastéréomérique diminue pour les aldéhydes aromatiques pauvres en électrons (entrée 3) ou aliphatique (entrée 4).

Tableau 15. Etude de différents aldéhydes

$\text{14} + \text{43} + \text{10} \xrightarrow[\text{40 } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{MeCN/H}_2\text{O (9/1 (0,25 M))}} \text{45} + \text{46}$

$\text{14}$  1 éq.       $\text{43}$  1 éq.       $\text{10}$  1 éq.       $\text{45}$  *trans/cis*       $\text{46}$  *trans/cis*

| Entrée <sup>a</sup> | R                                                              | 45 <i>trans</i> /45 <i>cis</i> /46 <i>trans</i> /46 <i>cis</i> <sup>b</sup> | 45 <sup>b</sup><br><i>trans/cis</i> | 46 <sup>b</sup><br><i>trans/cis</i> | 45 <i>tran</i><br>isolé (%) |
|---------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1                   | Ph ( <b>10h</b> )                                              | 64/6/25/5                                                                   | 86/14                               | 83/17                               | 55                          |
| 2                   | 4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>10m</b> )              | 61/7/26/6                                                                   | 90/10                               | 81/19                               | 52                          |
| 3                   | 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>10n</b> ) | 62/8/22/8                                                                   | 89/11                               | 73/27                               | 46                          |
| 4                   | <i>n</i> Bu ( <b>10u</b> )                                     | 69/5/17/9                                                                   | 93/7                                | 65/35                               | 53                          |

<sup>a</sup> Taux de transformation 100%. <sup>b</sup> Mesuré par RMN.

Nous avons ensuite mis au point une séquence de clivage de la copule chirale du composé **45h** de configuration *trans* en nous inspirant de protocoles de la littérature de Dechoux et Aitken (Schéma 164). Le clivage de la liaison C-O de la copule chirale est effectué *via* une hydrogénolyse pallado-catalysée,<sup>166</sup> après filtration et évaporation du brut réactionnel, celui est directement engagé dans une étape de clivage de la liaison C-N de la copule chirale à reflux dans l'acide formique.<sup>167</sup> Le dihydouracile **39** de configuration (*S*) est obtenu avec un rendement de 83% en deux étapes et un excès énantiomérique supérieur à

<sup>167</sup> Aitken, D.; Fernandes, C.; Gauzy, C.; Yang, Y.; Roy, O.; Pereira, E.; Faure, S. *Synthesis* **2007**, 2007, 2222-2232.

99%. La configuration (*S*) du produit **39** est déduite de la configuration du produit **45h** *trans*, dont l'énantiomère est connu dans la littérature.<sup>166</sup>

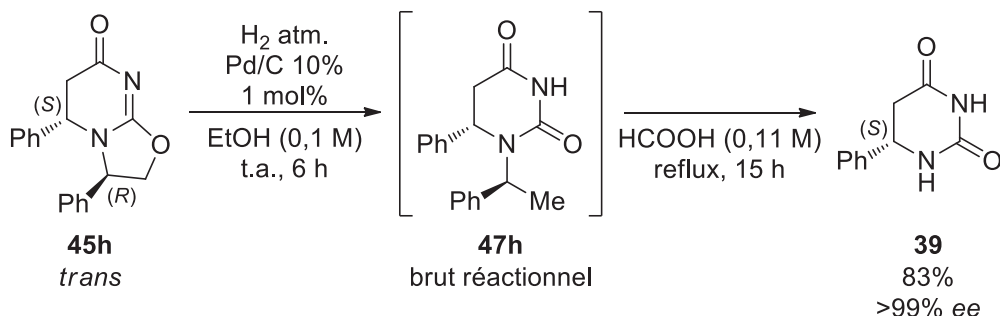


Schéma 164. Clivage de la copule chirale du produit **45**

Ensuite, afin d'obtenir la configuration relative du diastéréomère **46h** majoritaire, nous avons pu l'isoler à hauteur de 17%, puis le soumettre à la même séquence réactionnelle (Schéma 165). La première étape de clivage de la liaison C-O de la copule marche comme pour le produit **45h**, mais l'étape de clivage de la liaison C-N ne fonctionne pas sur l'intermédiaire **48h**. Nous avons donc repris une autre méthode de clivage, utilisant de l'acide méthanesulfonique au reflux du toluène.<sup>168</sup> Cette nouvelle méthode de clivage nous a permis d'obtenir le produit **39** de configuration (*R*) avec un excès énantiomérique supérieur à 99% et un rendement global de 37%. La configuration absolue a ici été déterminée par rapport au produit **39** de configuration absolue (*S*) synthétisé précédemment, et permet de confirmer la configuration relative *trans* du diastéréomère **46h** majoritaire

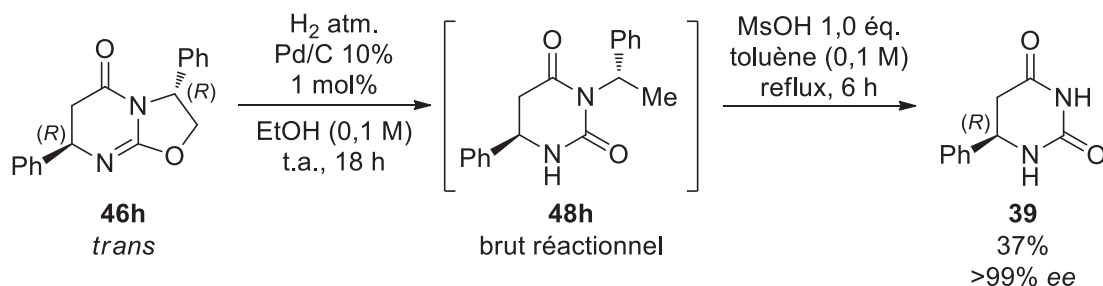


Schéma 165. Clivage de la copule chirale du produit **46**

Au final, nous avons réussi à obtenir entre 46% et 55% de la pyrimidinone énantiopure **45** *trans* via une réaction multicomposés diastéréosélective. Le clivage de la copule chirale de cette pyrimidinone a pu être effectué, avec un bon rendement, pour accéder au dihydrouracile correspondant avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

<sup>168</sup> Paik, S.; Lee, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1813-1815.

## 2.4. Mécanisme

Pour ce qui est du mécanisme de la réaction (Schéma 166), étant donné les différences de  $pK_a$ , on peut supposer que la première étape est la déprotonation de l'acide de Meldrum afin de former l'énolate de sodium **37**. A ce stade, la réaction pouvant se passer de base externe (cf. Schéma 156), on peut effectuer un échange de contre-ions afin de générer la paire d'ions énolate de l'acide de Meldrum/isourée protonée **49**. L'énolate de l'acide de Meldrum va alors s'additionner sur l'aldéhyde **10** et après perte d'une molécule d'eau on génère le 5-méthylidène de Meldrum **24** et l'isourée libre **34**. Une réaction d'aza-Michael a alors lieu et conduit au produit zwitterionique **38**. Pour pouvoir subir une réaction de cyclisation, une prototropie doit avoir lieu pour former le composé **51**. Comme nous l'avons vu précédemment, cette prototropie est très dépendante de la différence de  $pK_a$  entre l'isourée et l'acide de Meldrum. Dans le cas où l'on utilise la guanidine **36d** en tant que substrat ( $R = NH_2$ ), le produit obtenu en fin de réaction est le produit zwitterionique **38**, du fait de la plus grande basicité de la guanidine comparée aux isourées. Une fois le composé **51** formé, on peut alors avoir une étape de cyclisation conduisant à l'intermédiaire **52** qui, après perte d'une molécule d'acétone, permet d'obtenir le carboxylate **53**. Enfin, une dernière étape de décarboxylation et reprotonation de l'énolate formé permet d'arriver à la pyrimidinone **35**.

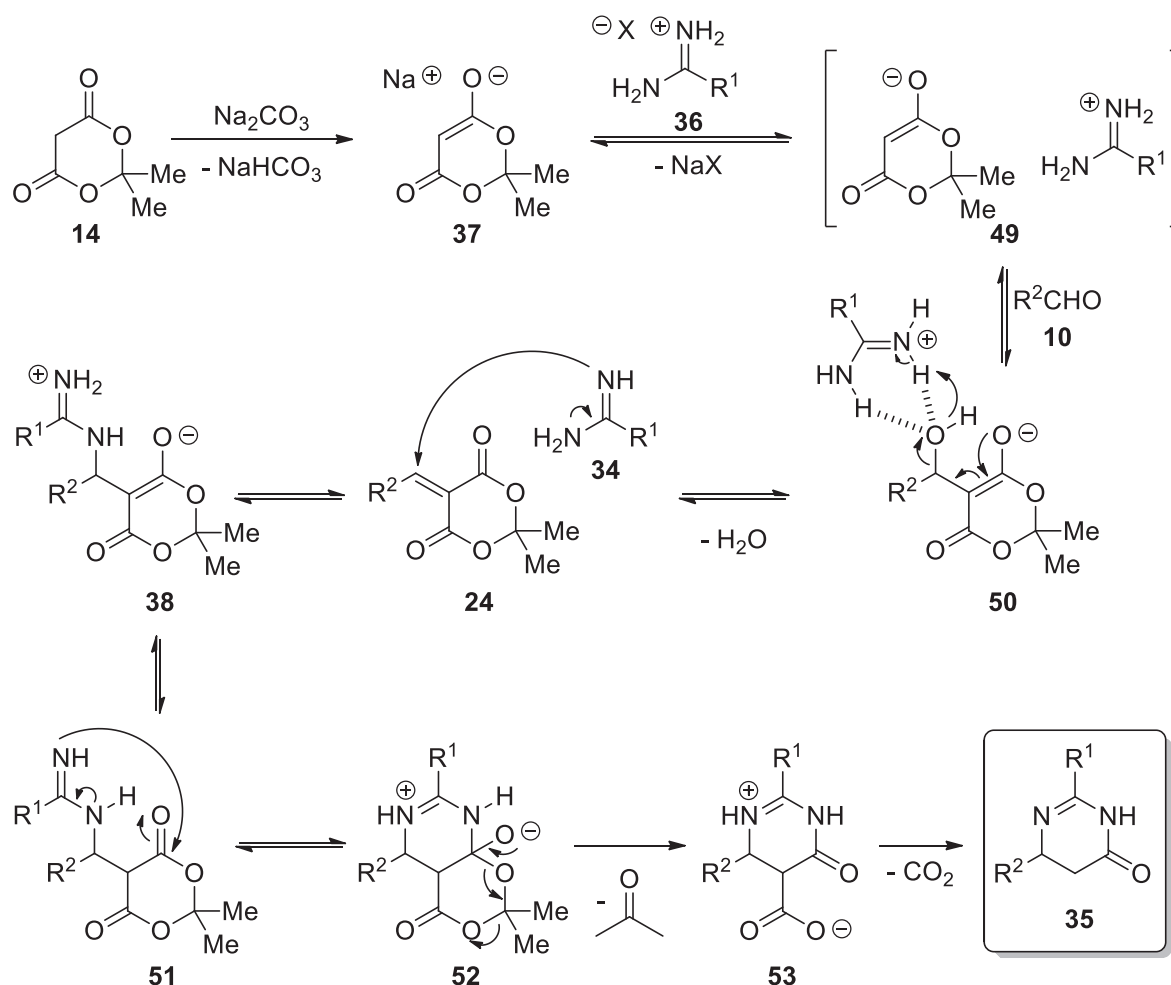


Schéma 166. Mécanisme proposé pour la formation de pyrimidinones

## 2.5. Conclusion

En conclusion, nous avons pu étendre notre méthodologie, basée sur une réaction domino de Knoevenagel/aza-Mickael/Cyclocondensation (KaMC), à la synthèse multicomposés de pyrimidinones, mettant en jeu de l'acide de Meldrum, des aldéhydes, et des isourées (Schéma 167).<sup>169</sup> Dans sa version racémique, cette réaction tolère une large gamme d'aldéhydes et différents types d'isourées, fournissant les pyrimidinones correspondantes avec des rendements modérés à excellents (39-90%). Ces composés ont ensuite pu être valorisés *via* diverses modifications chimiosélectives, permettant d'accéder à d'autres pyrimidinones. Bien que nous n'ayons pas réussi à mettre au point une version énantiosélective de cette réaction, une approche utilisant un aldéhyde chiral dérivé du mannitol a permis d'obtenir la pyrimidinone **35at** avec un rendement de 51% et un rapport diastéréomérique supérieur à 98/2 après purification. Une seconde approche diastéréosélective, basée sur une isourée chirale dérivée du phénylglycinol, nous a permis d'obtenir une petite gamme de pyrimidinones avec une bonne diastéréosélectivité quelque-soit le type d'aldéhyde utilisé (86/14-93/7 *rd*). Toutefois, nous n'avons pas réussi à empêcher la formation de deux régioisomères lors de la réaction. Néanmoins, nous avons pu isoler des pyrimidinones énantiopures *trans* avec des rendements entre 46% et 55%. Le clivage de la copule chirale a ensuite été mis au point pour conduire à des dihydrouraciles énantiopures avec un bon rendement de 83%. Comme nous l'avons fait remarqué au départ, l'utilisation de conditions douces pour notre réaction nous a permis de travailler avec une large gamme d'aldéhydes et de développer une version diastéréosélective, ce qui n'est pas la tendance générale pour les autres réactions de type Biginelli-Atwal utilisant l'acide de Meldrum.

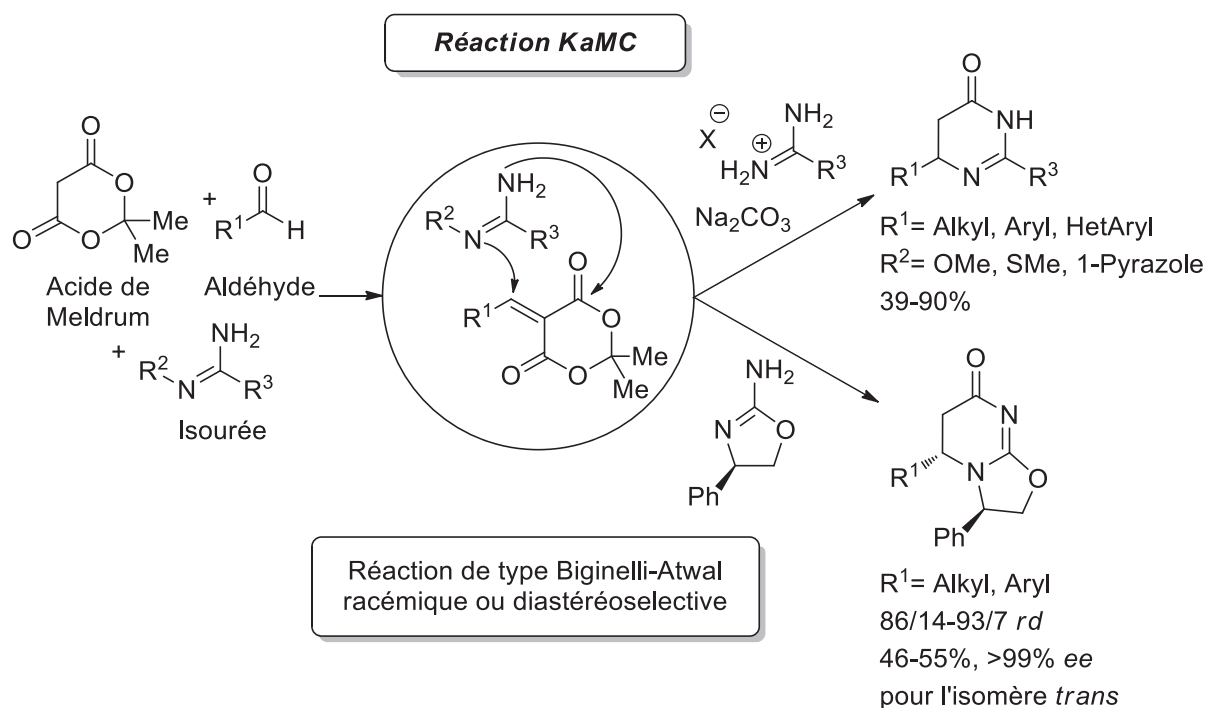


Schéma 167. Bilan de la méthodologie développée

<sup>169</sup>Pair, E.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *RSC Adv.* **2015**, 5, 46267-46271.

## Chapitre 3 : Synthèse domino d'isoxazolidinones

### 3.1. Synthèse d'isoxazolidinones chirales dans la littérature

Les isoxazolidinones sont des structures très intéressantes que l'on retrouve dans des dérivés de stéroïdes,<sup>170</sup> ou des produits à activité cytostatique,<sup>171</sup> mais qui peuvent aussi servir de précurseurs d'acides  $\beta$ -aminés,<sup>172</sup> ou d'analogues de nucléosides (Schéma 168).<sup>173</sup> Etant donné le nombre d'applications dans le domaine de la biologie, il est d'autant plus intéressant de développer des synthèses asymétriques de ces composés.

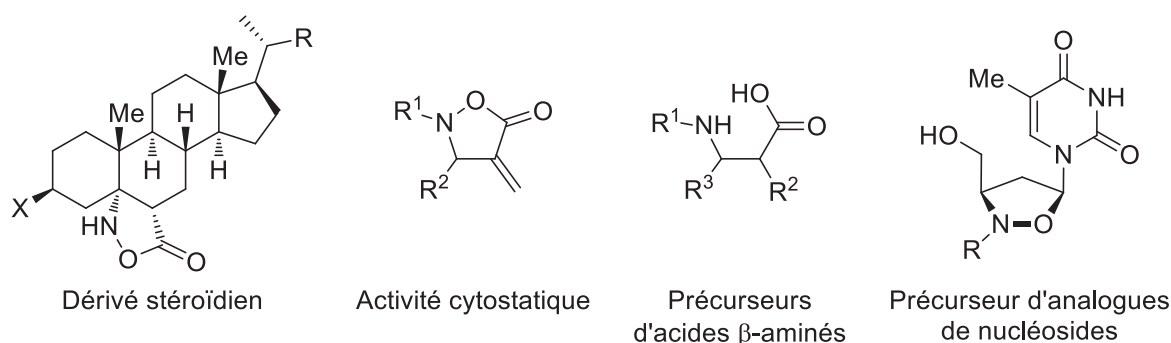


Schéma 168. Isoxazolidinones d'intérêt biologique

Dans la littérature, plusieurs synthèses catalytiques énantiosélectives d'isoxazolidinones ont déjà été développées. La première a été décrite en 2000 par Sibi pour l'addition énantiosélective de la benzylhydroxylamine sur des acrylamides, catalysée par un complexe organométallique.<sup>174</sup> Notamment, dans sa méthodologie développée en 2003,<sup>175</sup> Sibi décrit l'addition sur différents acrylamides  $\alpha,\beta$ -substitués avec des rendements faibles à très bons, une bonne diastéréosélectivité et de bons excès énantiomériques pour des substituants à la fois aliphatiques et aromatiques (Schéma 169).

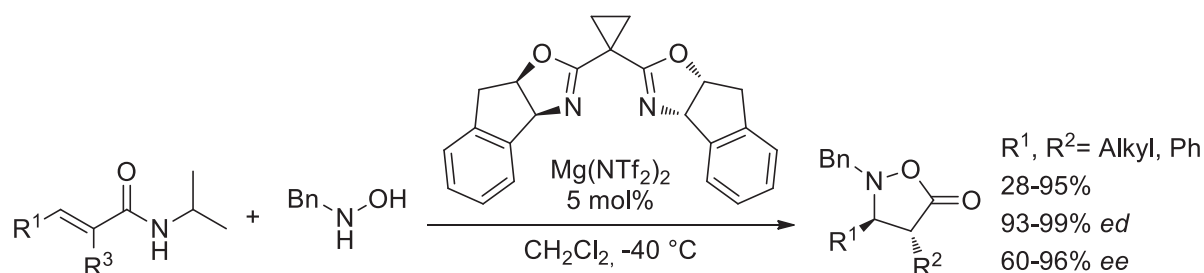


Schéma 169. Synthèse d'isoxazolidinones chirales développée par Sibi

<sup>170</sup> Shamsuzzaman; Khanam, H.; Mashrai, A.; Siddiqui, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 874-877.

<sup>171</sup> Janecki, T.; Wasek, T.; Rozalski, M.; Krajewska, U.; Studzian, K.; Janecka, A. *Bioorg Med Chem Lett* **2006**, 16, 1430-3.

<sup>172</sup> Shindo, M.; Itoh, K.; Tsuchiya, C.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3119-3121.

<sup>173</sup> Merino, P. C. R. *Chimie* **2005**, 8, 775-788.

<sup>174</sup> a) Sibi, M. P.; Liu, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3393-3396. b) Sibi, M. P.; Liu, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4181-4184.

<sup>175</sup> Sibi, M. P.; Prabakaran, N.; Ghorpade, S. G.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11796-7.

Une deuxième méthode a été proposée en 2007 par le groupe de Córdova. Celle-ci utilise toujours des hydroxylamines, mais pour une réaction formelle de cycloaddition avec des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés, sous catalyse iminium (Schéma 170).<sup>176</sup> Néanmoins, cette méthodologie conduit tout d'abord à la formation de 5-hydroxyisoxazolidines. Les isoxazolidinones correspondantes sont toutefois accessibles avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques après une simple étape d'oxydation.

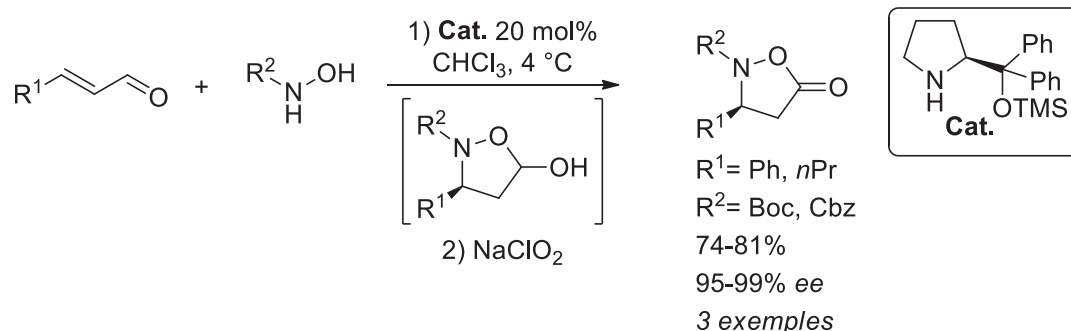


Schéma 170. Synthèse d'isoxazolidinones chirales par catalyse iminium du groupe de Córdova

Le même type de séquence réactionnelle a été entreprise par le groupe de Moyano avec des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\alpha,\beta$ -disubstitués (Schéma 171).<sup>177</sup> Les isoxazolidinones correspondantes sont obtenues avec des rendements faibles à bons et des excès énantiomériques moyens à bons.

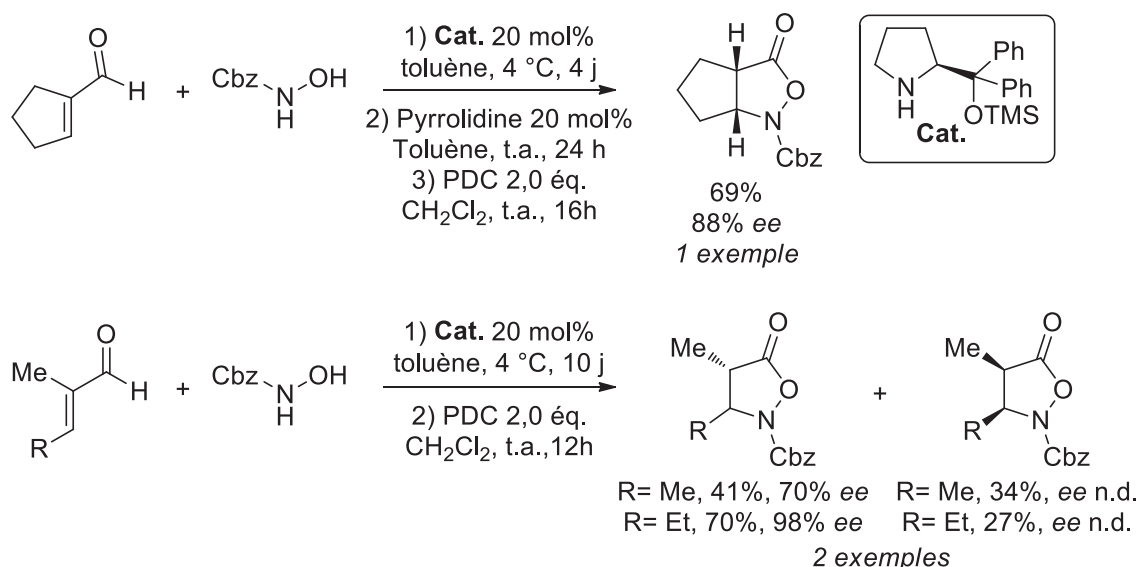


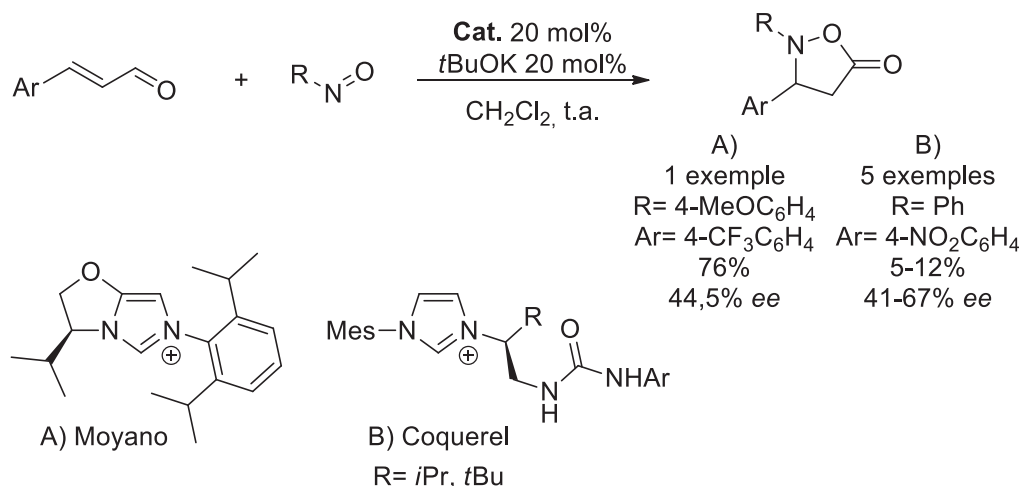
Schéma 171. Synthèse d'isoxazolidinones chirales par catalyse iminium du groupe de Moyano

Enfin une dernière voie d'accès à des isoxazolidinones chirales a été décrite *via* l'addition de dérivés nitroso sur des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés, activés par des carbènes (Schéma 172). Un premier exemple énantiosélectif a été décrit par le groupe de Ying et Zhang

<sup>176</sup> Ibrahim, I.; Rios, R.; Vesely, J.; Zhao, G. L.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 849-51.

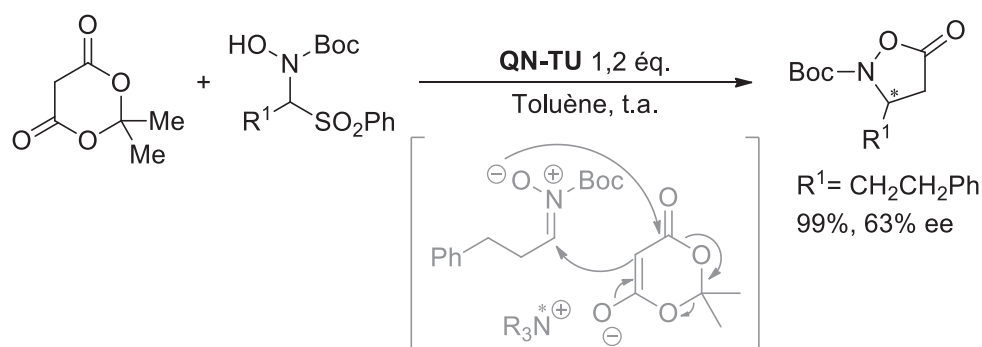
<sup>177</sup> Pou, A.; Moyano, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3103-3111.

en 2008 avec un excès énantiomérique moyen.<sup>178</sup> Puis, en 2013, le groupe de Rodriguez et Coquerel s'est aussi intéressé à cette réaction dans le cadre de la synthèse de nouveaux catalyseurs carbènes. Les résultats obtenus pour cinq nouveaux catalyseurs ont permis d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques, mais les rendements sont eux très faibles.<sup>179</sup>



**Schéma 172. Synthèse d'isoxazolidinones chirales catalysée par des carbènes**

Notre groupe s'était aussi déjà intéressé à la synthèse d'isoxazolidinones chirales (cf § II.1.4.4.4), *via* une réaction formelle de cycloaddition [3+2] entre l'acide de Meldrum et des nitrones N-Boc (Schéma 173).<sup>104</sup> Selon le protocole décrit par Denis,<sup>105</sup> ces dernières sont générées *in-situ* en conditions basiques, à partir des  $\alpha$ -sulfonamides correspondants. Toutefois, nous n'avons pas réussi à obtenir plus de 63% d'excès énantiomérique.



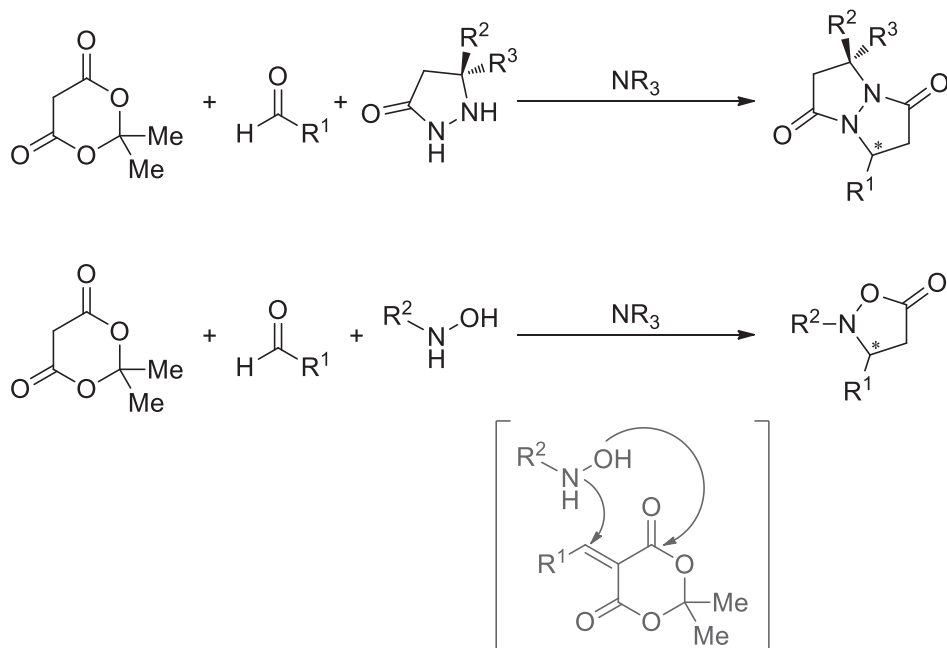
**Schéma 173. Synthèses d'isoxazolidinones chirales développées par notre groupe**

Lorsque l'on effectue le bilan de toutes ces méthodes, on voit qu'il n'y a pas de synthèse organocatalytique et directe d'isoxazolidinones chirales efficace. Les meilleurs résultats sont en effet obtenus pour les synthèses en deux étapes *via* l'oxydation de 5-hydroxyisoxazolidines développées par Córdova et Moyano. Nous avons donc imaginé capitaliser sur notre séquence de Knoevenagel/Aza-Michael/Cyclocondensation, développée

<sup>178</sup> Seayad, J.; Patra, P. K.; Zhang, Y.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 953-6.

<sup>179</sup> Nawaz, F.; Zaghouani, M.; Bonne, D.; Chuzel, O.; Rodriguez, J.; Coquerel, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 8253-8264.

pour la synthèse énantiosélective et diastéréosélective de pyrazolidinones, et l'étendre à l'utilisation d'hydroxylamines afin d'accéder à des isoxazolidinones chirales (Schéma 174).



**Schéma 174. Nouvelle approche pour la synthèse d'isoxazolidinones**

### 3.2. Vers une réaction énantiosélective

Dans la continuité des études effectuées sur la réaction domino de Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation, les premiers résultats de ce projet ont été obtenus par le Dr Christophe Berini sur la mise au point de la synthèse multicomposante d'isoxazolidinones à partir de l'acide de Meldrum, des hydroxylamines et de divers aldéhydes (Schéma 175).<sup>180</sup> La réaction nécessite une catalyse par une base de Brønsted, sans quoi de faibles quantités de produits sont obtenues. De plus, contrairement aux réactions développées précédemment, celle-ci est terminée en seulement deux heures.

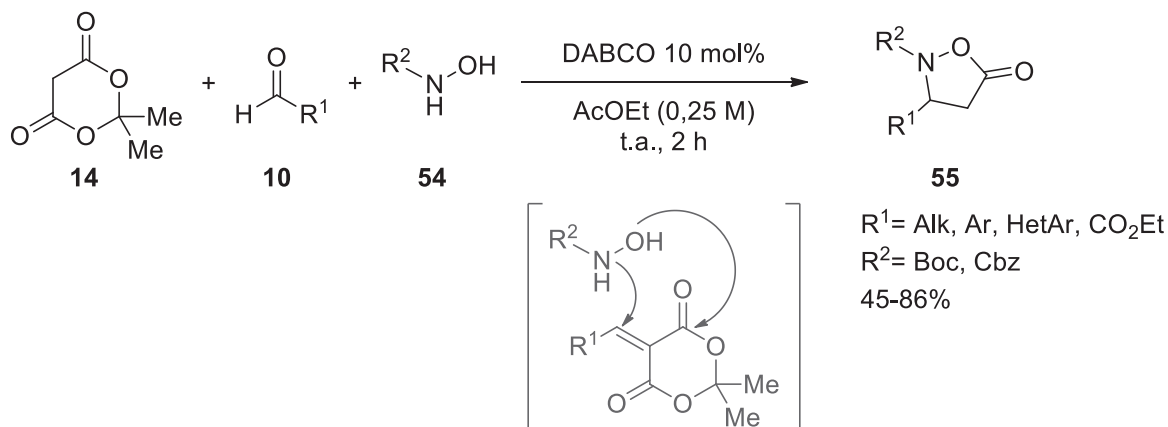


Schéma 175. Synthèse d'isoxazolidinones *via* la séquence KaMC

Mon objectif dans le cadre de ce projet était de développer la version asymétrique de cette réaction en utilisant une base de Brønsted chirale. Afin de simplifier le criblage de catalyseurs, nous nous intéresserons, dans un premier temps, à la réaction d'aza-Michael/Cyclocondensation entre le benzylidène de Meldrum **24h** et la *N*-Boc-hydroxylamine **54**.

Tout d'abord, on constate qu'en l'absence de catalyseur, cette réaction conduit seulement à 10% de l'isoxazolidinone **55h** attendue (observée par RMN <sup>1</sup>H avec étalon interne), après deux heures de réaction à température ambiante dans un mélange toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Tableau 16, entrée 1). Une étude de la vitesse de la réaction par RMN <sup>1</sup>H dans des conditions similaires (toluène-d<sub>8</sub>, t.a.), mais avec de 10 mol% de quinine, montre que le catalyseur accélère drastiquement la vitesse de cette réaction puisqu'en seulement vingt minutes 80% du substrat de départ **24h** ont été consommés, environ 70% du produit **55h** sont formés (Schéma 176), et au bout de deux heures de réaction le substrat de départ est entièrement consommé.

Différents catalyseurs ont ensuite été testés dans un mélange toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante (Tableau 16 et Schéma 177). Avec les quatre dérivés du *Quinquina* classiques, le produit **55h** est obtenu de manière quantitative, mais les excès énantiomériques ne dépassent pas 16% (entrées 2-5)

<sup>180</sup> Résultats non publiés

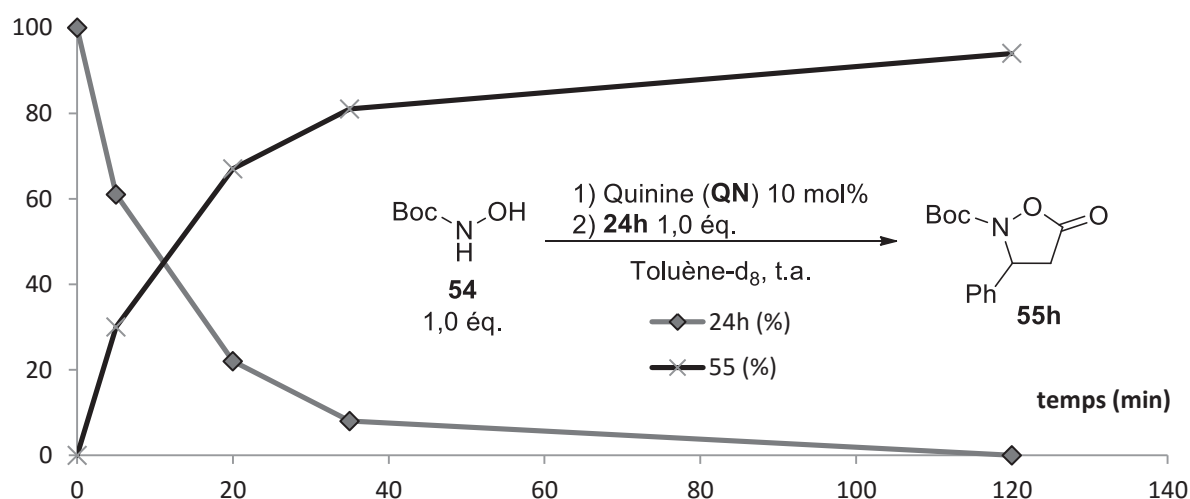
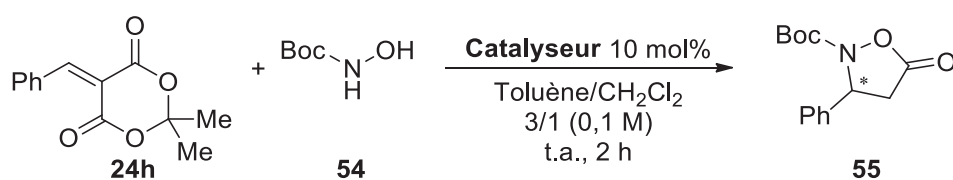


Schéma 176. Etude de la cinétique de la réaction

Tableau 16. Premier criblage de catalyseurs



| Entrée | Catalyseur              | Rendement <sup>a</sup> (%) | ee <sup>b</sup> (%) |
|--------|-------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1      | -                       | 10                         | -                   |
| 2      | QN                      | 100                        | 10                  |
| 3      | CD                      | 100                        | -12                 |
| 4      | QD                      | 99                         | -16                 |
| 5      | CN                      | 91                         | 1                   |
| 6      | Cupréine                | 89                         | -3                  |
| 7      | 9-OBn-Cupréine          | 95                         | -1                  |
| 8      | QN-NH <sub>2</sub>      | 87                         | -8                  |
| 9      | 8h                      | 92                         | -1                  |
| 10     | QN-TU                   | 100                        | -8                  |
| 11     | 8d                      | 98                         | 2                   |
| 12     | 8e                      | 97                         | -5                  |
| 13     | Thiourée de Takemoto    | 100                        | 9                   |
| 14     | (DHQ) <sub>2</sub> Pyr  | 99                         | 2                   |
| 15     | (DHQ) <sub>2</sub> PHAL | 99                         | -13                 |
| 16     | (DHQ) <sub>2</sub> AQN  | 99                         | -7                  |
| 17     | (QN) <sub>2</sub> TU    | 92                         | -5                  |
| 18     | (QN) <sub>2</sub> SQ    | 99                         | -2                  |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0,25 éq. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC.

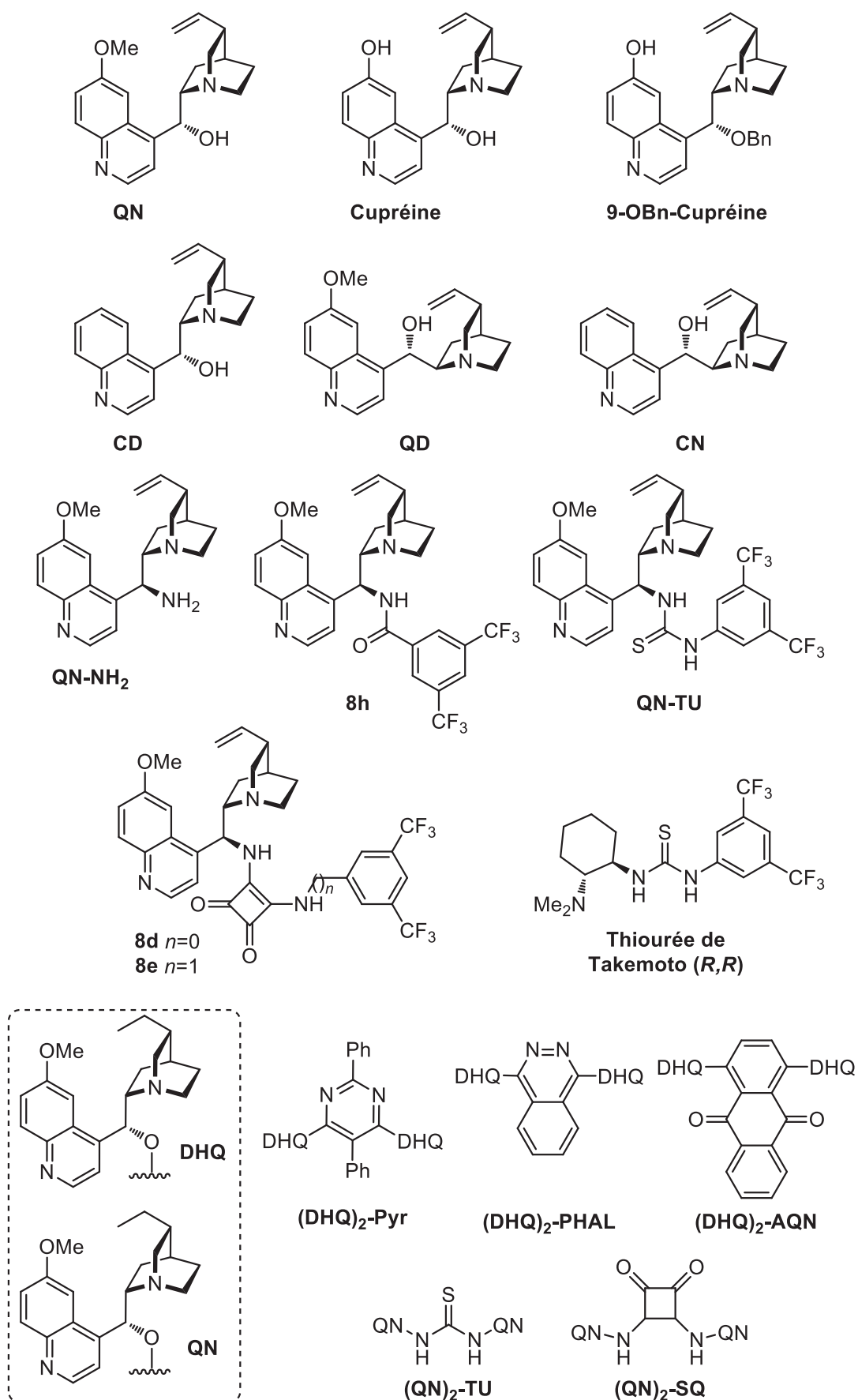


Schéma 177. Catalyseurs dérivés du *Quinquina* testés

La cupréine et sa version 9-OBn ont aussi été testées et le changement de position du groupement OH n'apporte pas d'amélioration (entrées 6-7). De même, bien que la QN-NH<sub>2</sub> et le catalyseur portant une fonction amide **8h** fournissent l'isoxazolidinone **55** avec un bon rendement, l'excès énantiomérique est seulement de 8 et 1% respectivement (entrées 8-9). Ensuite, différents catalyseurs donneurs de liaisons hydrogène ont été testés. La QN-TU, les squaramides **8d** et **8e**, et la thiourée de Takemoto permettent d'obtenir le produit **55** de manière quantitative, mais encore une fois sans excès énantiomérique satisfaisant (entrées 10-13). Enfin, différents catalyseurs dimériques ont été testés. Le meilleur résultat est obtenu pour le (DHQ)<sub>2</sub>PHAL qui fournit 13% d'excès énantiomérique (entrées 14-18).

A la suite de ce criblage, nous avons testé la 6-methoxyquinoléine en tant que catalyseur, et obtenu 94% de rendement par étalon interne (Tableau 17 et Schéma 178, entrée 1). Cela montre que la partie quinuclidine des catalyseurs dérivés du *Quinquina* n'est pas la seule fonction à pouvoir catalyser la réaction, et peut expliquer le peu de d'énantiosélectivité obtenue jusqu'ici. Nous avons donc essayé deux catalyseurs fonctionnalisés en position 2' par des phényles afin d'essayer d'encombrer l'atome d'azote de la quinoléine, mais l'excès énantiomérique obtenu est toujours insatisfaisant (entrées 2 et 3). D'autres familles de catalyseurs ont donc été testées.

Tableau 17. Second criblage de catalyseurs

| Entrée | Catalyseur                           | Rendement <sup>a</sup> (%) | ee <sup>b</sup> (%) |
|--------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1      | 6-methoxyquinoléine                  | 94                         | -                   |
| 2      | 2-Ph-QN                              | 100                        | 6                   |
| 3      | 2-Ph-QN-TU                           | 95                         | -8                  |
| 4      | ( <i>S,S</i> )CDA(TU) <sub>2</sub>   | 88                         | 0                   |
| 5      | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ) Indanol-TU | 87                         | 3                   |
| 6      | α- <i>t</i> BuGly-TU                 | 40                         | 1                   |
| 7      | ( <i>R</i> )-BINOL                   | 67                         | 0                   |
| 8      | ( <i>R,R</i> ) TADDOL                | 46                         | 0                   |
| 9      | KBr                                  | 51                         | -                   |
| 10     | TBAB                                 | 99                         | -                   |
| 11     | Catalyseur de Maruoka                | 85                         | 0                   |
| 12     | Catalyseur de Shibasaki              | 92                         | 0                   |
| 13     | <b>55</b>                            | 85                         | -                   |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0,25 éq. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC.

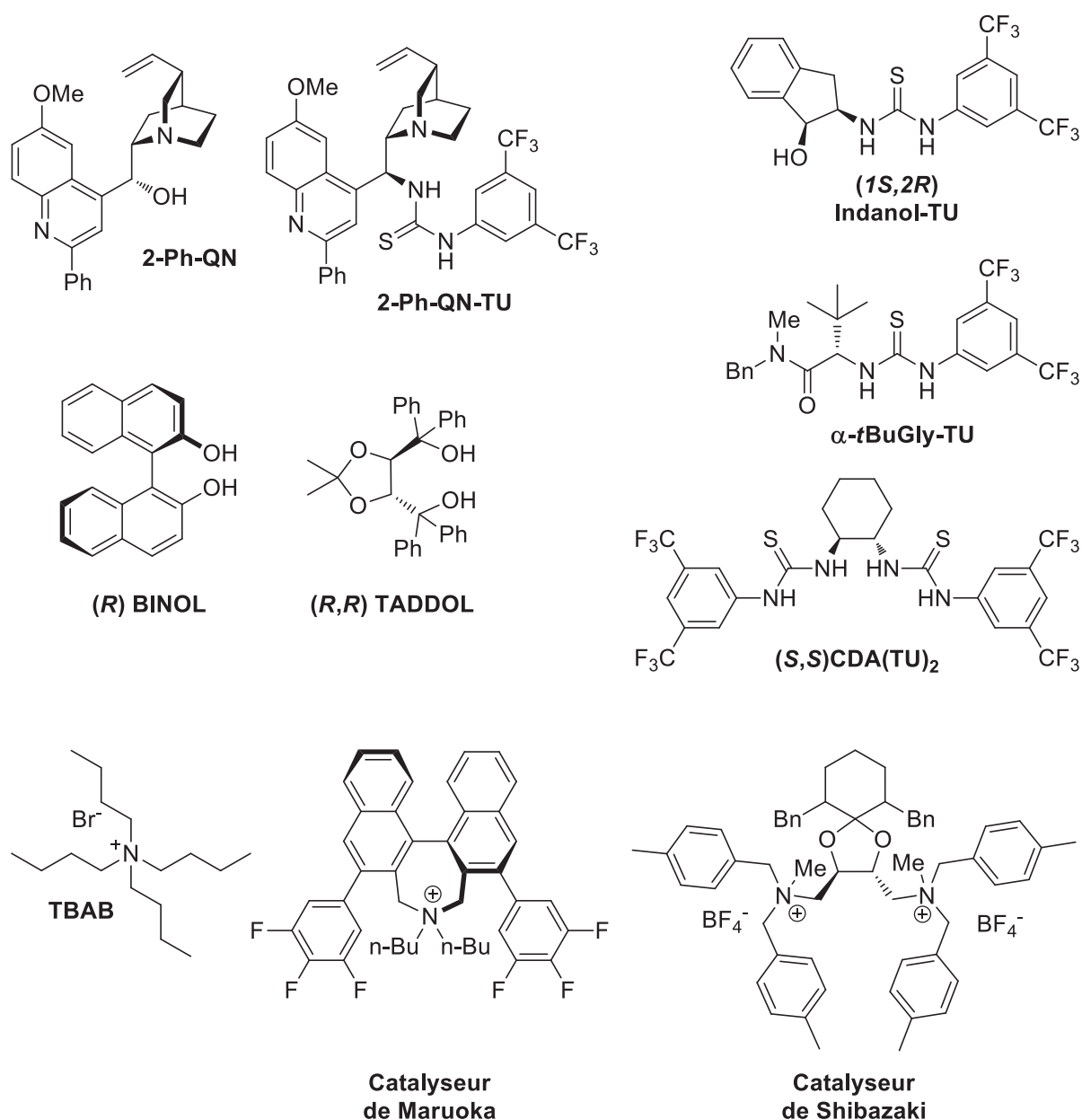


Schéma 178. Autres catalyseurs testés

Différentes thiourées chirales ont permis d'obtenir le produit **55** avec de bons rendements, mais très peu d'excès énantiomérique (entrées 4-6). Le BINOL et TADDOL ont aussi été évalués mais ont conduit à un produit racémique (entrées 7-8). De manière surprenante le KBr permet d'obtenir 51% de produit (entrée 9), mais ce sel est peu soluble dans le milieu. Le TBAB, complètement soluble, permet quant à lui d'obtenir le produit de manière quantitative (entrée 10). Il nous a donc semblé judicieux de tester des ammoniums chiraux, mais ni le catalyseur de Maruoka, ni celui de Shibazaki, n'a induit d'excès énantiomérique (entrées 11-12). Enfin, le produit **55** a été introduit en début de réaction à hauteur de 10%, et 85% de produit supplémentaire sont obtenus au bout de deux heures de réaction (entrée 13). On a donc affaire ici à une réaction auto-catalysée, ce qui fait que le catalyseur introduit en début de réaction fini par rentrer en compétition avec le produit **55**. Il devient alors très compliqué de contrôler la mise en œuvre de la réaction de manière énantiosélective.

Devant ces résultats peu encourageants, nous avons tout de même voulu sonder quelques paramètres supplémentaires (Tableau 18). La réaction a été menée en présence de 10 mol% de quinine à différentes températures (entrées 1-3). Une diminution de 10 °C de la température n'a quasiment aucun effet sur la réaction (entrée 2). Ce n'est qu'en descendant à -20°C que l'on peut observer une augmentation de 3% de l'excès énantiomérique, mais on commence déjà à observer une diminution du rendement. Enfin, même avec un équivalent de catalyseur par rapport aux substrats, à température ambiante, le produit **55** ne peut être obtenu avec plus de 21% d'excès énantiomérique.

**Tableau 18. Etude en température de la réaction avec les hydroxylamines**

CC1(C)OC(=O)C(=C(c2ccccc2)OC1=O) + BocN(O) >> BocN1OC(=O)C(c2ccccc2)C1=O

**24h**                      **54**                      **55**

| Entrée | Catalyseur éq. | T (°C) | Rendement <sup>a</sup> (%) | ee <sup>b</sup> (%) |
|--------|----------------|--------|----------------------------|---------------------|
| 1      | 0,1            | 20     | 100                        | 10                  |
| 2      | 0,1            | 10     | 95                         | 10                  |
| 3      | 0,1            | -20    | 71                         | 13                  |
| 4      | 1,0            | 20     | 72                         | 21                  |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0,25 éq. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par HPLC.

A ce stade, il ne nous semblait pas envisageable d'avoir un contrôle efficace de la stéréosélectivité par l'utilisation d'un catalyseur chiral. Nous avons donc tourné notre attention vers la synthèse de nouvelles hydroxylamines chirales dans le but de développer une version diastéréosélective de cette réaction.

### 3.3. Approche diastéréosélective

Afin de synthétiser des hydroxylamines chirales dont l'atome d'azote est fonctionnalisé par un groupement carbamate (similaire au Boc), nous nous sommes inspirés d'un protocole développé par Lebel.<sup>181</sup> Dans un premier temps, l'hydroxyurée **56** dérivée du (*R*)-1-phenylethanol a été isolée avec un rendement de 42% (Schéma 179).

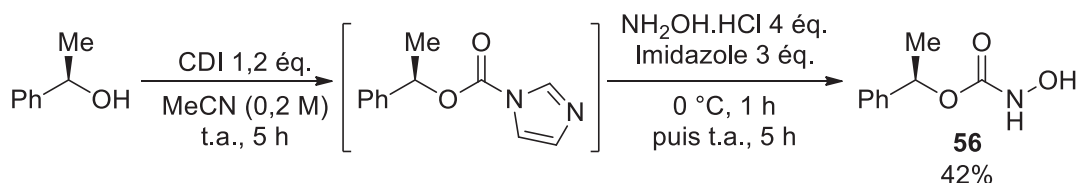
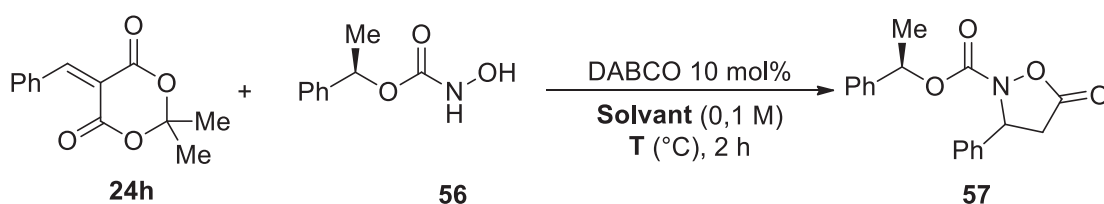


Schéma 179. Synthèse de l'hydroxylamine **56**

Celle-ci a ensuite été engagée avec le benzylidène de Meldrum **24h** dans différentes conditions (Tableau 19). Dans les solvants peu polaires, les rendements sont bons, mais le rapport diastéréomérique est seulement de 60/40 (entrées 1-2). Dans l'éther diéthylique, la diastéréosélectivité est identique (entrée 3), mais les rendements sont plus faibles car le milieu n'est pas homogène. Dans l'acétate d'éthyle, plus polaire, le rendement est seulement de 55%, mais on n'observe toujours pas d'amélioration de la diastéréosélectivité (entrée 4).

Tableau 19. Etude de la réaction avec l'hydroxylamine **56**



| Entrée                 | Solvant                                     | T (°C) | Rendement <sup>a</sup> (%) | rd <sup>b</sup> |
|------------------------|---------------------------------------------|--------|----------------------------|-----------------|
| <b>1</b>               | Toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3/1 | t.a.   | 95                         | 60/40           |
| <b>2</b>               | Toluène                                     | t.a.   | 91                         | 62/38           |
| <b>3</b>               | Et <sub>2</sub> O                           | t.a.   | 34                         | 62/38           |
| <b>4</b>               | AcOEt                                       | t.a.   | 55                         | 62/38           |
| <b>5<sup>c,d</sup></b> | Toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3/1 | t.a.   | 85                         | 64/36           |
| <b>6</b>               | EtOH                                        | t.a.   | 70                         | 66/34           |
| <b>7</b>               | Toluène                                     | 0 °C   | 59                         | 63/37           |
| <b>8<sup>d</sup></b>   | Toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3/1 | -20 °C | 82                         | 62/38           |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0,25 équ. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par RMN. <sup>c</sup> 3 équ. d'EtOH.

<sup>d</sup> Concentration (0,05 M).

<sup>181</sup> Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-3.

Ensuite, trois équivalents d'éthanol ont été additionnés au mélange toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entrée 5), et on observe une très légère augmentation de la diastéréosélectivité. Ce comportement est confirmé quand on utilise l'éthanol comme solvant, et on obtient le meilleur rapport diastéréomérique jusqu'ici de 66/34 (entrée 6). Enfin, lorsque l'on abaisse la température, aucun effet n'est observé sur la diastéréosélectivité (entrées 7-8).

Ayant obtenu peu de résultats intéressants avec l'hydroxylamine **56**, nous avons voulu synthétiser d'autres substrats. L'hydroxylamine **58** a pu être obtenue à partir de la (*R*)-pantolactone avec un rendement de 52%, selon le même protocole que pour l'hydroxylamine **56** (Schéma 180).

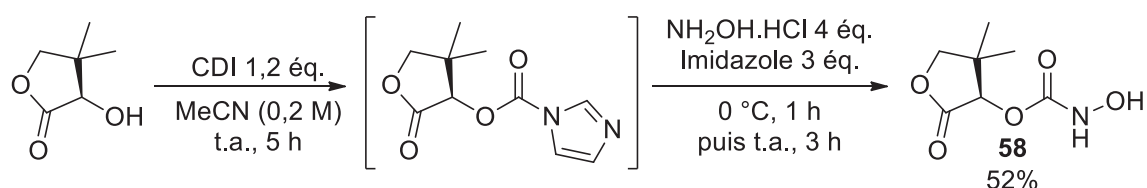
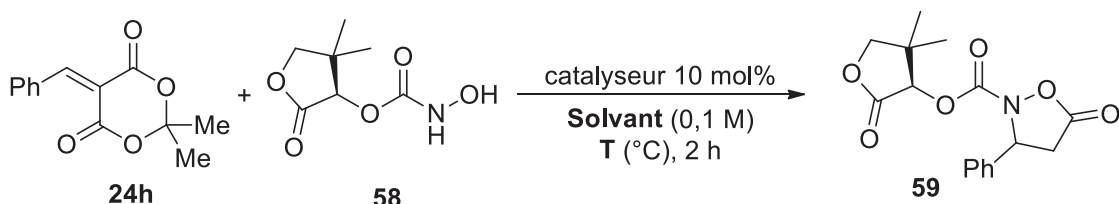


Schéma 180. Synthèse de l'hydroxylamine **58**

Cette nouvelle hydroxylamine étant moins soluble que la précédente, elle n'a pas pu être testée dans les solvants peu polaires. Même dans les solvants où la réaction est homogène, tels que le mélange Toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et l'acétate d'éthyle, aucune conversion n'est observée à température ambiante (Tableau 20, entrées 1-2). En chauffant à 40 °C, 5% de produits sont obtenus, mais le rapport diastéréomérique est seulement de 60/40 (entrée 3). Étonnement, dans le DMSO-d<sub>6</sub>, plus polaire, aucun produit n'est observé, même en prolongeant le temps de réaction (entrée 4).

Tableau 20. Etude de la réaction avec l'hydroxylamine **58**



| Entrée | Catalyseur           | Solvant                                     | T (°C) | Temps (h) | Rendement <sup>a</sup> (%) | rd <sup>b</sup> |
|--------|----------------------|---------------------------------------------|--------|-----------|----------------------------|-----------------|
| 1      | DABCO                | Toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 3/1 | t.a.   | 2         | 0                          | -               |
| 2      | DABCO                | AcOEt                                       | t.a.   | 2         | 0                          | -               |
| 3      | DABCO                | AcOEt                                       | 40 °C  | 3         | 5                          | 60/40           |
| 4      | DABCO                | DMSO-d <sub>6</sub>                         | 40 °C  | 24        | 0                          | -               |
| 5      | DABCO                | AcOEt                                       | 40 °C  | 20        | 24                         | 60/40           |
| 6      | TBD                  | AcOEt                                       | 40 °C  | 20        | 18                         | 65/35           |
| 7      | Thiourée de Takemoto | AcOEt                                       | 40 °C  | 20        | 19                         | 58/42           |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0,25 équ. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par RMN.

Nous avons donc continué de travailler dans l'acétate d'éthyle à 40°C, et en laissant la réaction se prolonger sur vingt heures, la conversion est améliorée puisque l'on peut obtenir 24% de produit (entrée 5). Une base plus forte, la **TBD** a été testée et permet d'obtenir le produit **58** avec un meilleur rapport diastéréomérique de 65/35, mais la conversion est encore faible (entrée 6). Afin d'essayer de former des liaisons hydrogènes, la thiourée de Takemoto a aussi été employée, mais ne conduit pas à de meilleurs résultats (entrée 7).

Une dernière hydroxylamine chirale a pu être obtenue à partir du (*R*)-menthol, dans des conditions similaires à celles développées précédemment (Schéma 181). Néanmoins, le rendement isolé du composé **60** est très faible (13%).

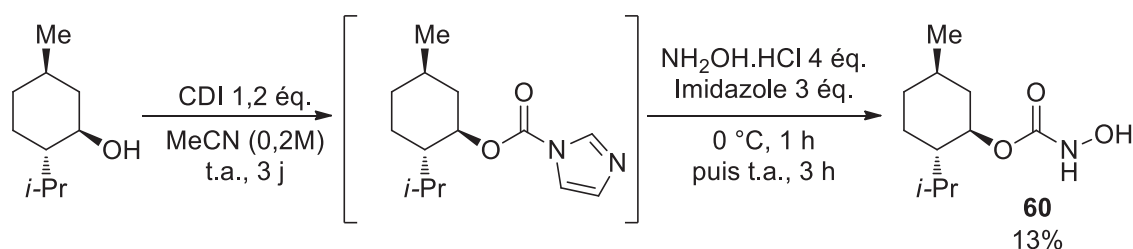


Schéma 181. Synthèse de l'hydroxylamine **60**

L'hydroxylamine **60** a ensuite été utilisée avec le **DABCO** en tant que catalyseur dans l'acétate d'éthyle (Tableau 21, entrée 1). La conversion est de 50% au bout de deux heures. Cette nouvelle hydroxylamine est donc plus réactive que la précédente, mais le rapport diastéréomérique est encore une fois très faible (45/55). Dans les solvants moins polaires, c'est la pyrrolidine qui a été utilisée en tant que catalyseur (entrées 2-4). Toutefois, il n'y a encore une fois que peu d'effet du solvant sur la diastéréosélectivité (entrées 2-3). De même, en abaissant la température à -20 °C, on n'obtient toujours pas d'amélioration significative du rapport diastéréomérique (entrée 4).

Tableau 21. Etude de la réaction avec l'hydroxylamine **60**

| Entrée         | Catalyseur  | Solvant           | T (°C) | Rendement <sup>a</sup> (%) | rd <sup>b</sup> |
|----------------|-------------|-------------------|--------|----------------------------|-----------------|
| 1              | DABCO       | AcOEt             | t.a.   | 50                         | 55/45           |
| 2              | Pyrrolidine | Et <sub>2</sub> O | t.a.   | 50                         | 52/48           |
| 3              | Pyrrolidine | Toluène           | t.a.   | 75                         | 56/44           |
| 4 <sup>c</sup> | Pyrrolidine | Toluène           | -20 °C | 52                         | 54/46           |

<sup>a</sup> Rendement mesuré par RMN <sup>1</sup>H avec Bn<sub>2</sub>O 0,25 équ. comme étalon interne. <sup>b</sup> Mesuré par RMN. <sup>c</sup> 24 heures de réaction.

Pour l'instant, nous n'avons pas réussi à obtenir de résultats satisfaisants pour la synthèse diastéréosélective d'isoxazolidinones *via* l'utilisation d'hydroxylamines chirales.

### 3.4. Conclusion

En conclusion, nous avons tenté deux approches pour la synthèse énantiosélective d'isoxazolidinones (Schéma 182). La première, *via* l'utilisation d'un catalyseur chiral énantiopure. Bien que la réaction soit drastiquement accélérée en présence d'un catalyseur, le meilleur excès énantiomérique que nous ayons obtenu est de 16%, en présence de quinidine. Ce qui peut, en partie, s'expliquer par le fait que la réaction est auto-catalysée. La seconde approche, *via* l'utilisation d'une hydroxylamine chirale n'a pas non plus conduit à des résultats satisfaisants. En effet, le meilleur rapport diastéréomérique obtenu est seulement de 66/34. Il se peut que le centre stéréogène sur les hydroxylamines chirales synthétisées soit trop éloigné pour avoir une influence majeure sur les états de transition. Afin de vérifier cela, il faudrait donc concevoir de nouvelles hydroxylamines chirales.

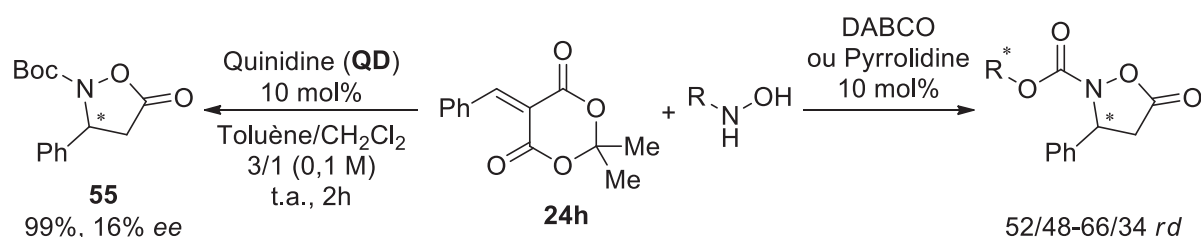


Schéma 182. Résultats obtenus pour la synthèse d'isoxazolidinones chirales

Etant donné que cette réaction est beaucoup plus rapide que l'addition de pyrazolidinones et que l'influence du catalyseur est beaucoup moins importante, on est aussi en droit de se demander si elle emprunte le même chemin réactionnel que celle développée avec les pyrazolidinones. En effet, il est connu que les hydroxylamines peuvent réagir soit par une réaction d'aza-Michael, soit par une réaction de cycloaddition (Schéma 183).<sup>182</sup> Dans le cas de la cycloaddition, on peut imaginer que le catalyseur n'a pas le même rôle dans l'état de transition que pour la réaction d'aza-Michael et donc que cela a, au final, un impact important sur la sélectivité.

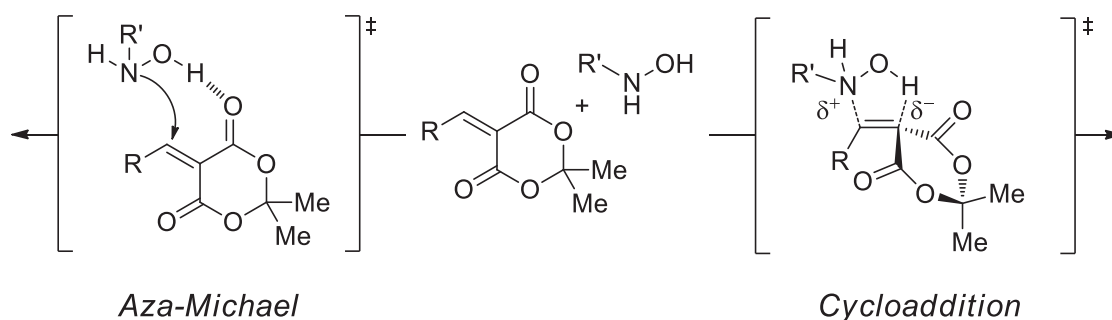


Schéma 183. Mécanismes possibles pour l'addition des hydroxylamines

<sup>182</sup> a) *Conjugate Addition of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*. in *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*; Du, Y.; Mao, D.; Zhang-Negrerie, D.; Zhao, K., John Wiley & Sons, Ltd. **2009**. b) Niu, D.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2456-2459. c) Moglioni, A. G.; Muray, E.; Castillo, J. A.; Álvarez-Larena, Á.; Moltrasio, G. Y.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2402-2410.

# Chapitre 4 : Etude mécanistique d'une réaction organocatalysée par ESI-IMS-MS

## 4.1. Etude mécanistique et ESI-IMS-MS

Pour le chimiste organicien, la compréhension des mécanismes réactionnels est une étape essentielle pour avoir une compréhension globale d'une réaction chimique. Néanmoins, pour la plupart des réactions, il est difficile d'aller regarder ce qui se passe dans le mélange réactionnel car les intermédiaires sont par nature éphémères et donc difficilement isolables. Plusieurs techniques analytiques ont donc été mises au point pour rechercher directement ces espèces fugaces. Dans le cas d'intermédiaires relativement stables, on peut mettre en œuvre des analyses LC-MS ou RMN et pour les espèces plus labiles on peut envisager des analyses infra-rouge *in-situ* ou encore de spectrométrie de masse associée à l'ionisation par électronébulisation ou *electrospray* (ESI-MS), qui apparaît de plus en plus comme étant un outil d'analyse de choix pour observer des espèces polaires, ionisables ou même des ions préformés.<sup>183</sup>

En effet, l'ESI permet de générer des ions de manière très douce (Schéma 184). L'infusion à faible débit d'une solution dans un capillaire, puis l'application d'un champ électrique élevé, permet de former un aérosol de microgouttelettes hautement chargées, contenant les molécules à analyser. Le solvant va ensuite être évaporé sous l'effet d'un gaz séchant. Lorsque les microgouttelettes sont réduites à une taille critique (limite de Rayleigh), les forces coulombiennes entraînent leur fission en gouttelettes filles. Le processus se répète jusqu'à obtenir des gouttelettes suffisamment petites, desquelles les ions à analyser vont pouvoir se désorber. Les ions observés sont généralement très proches des espèces présentes en solution car la nature endothermique du processus de désorption permet de générer des ions sans apporter d'énergie.

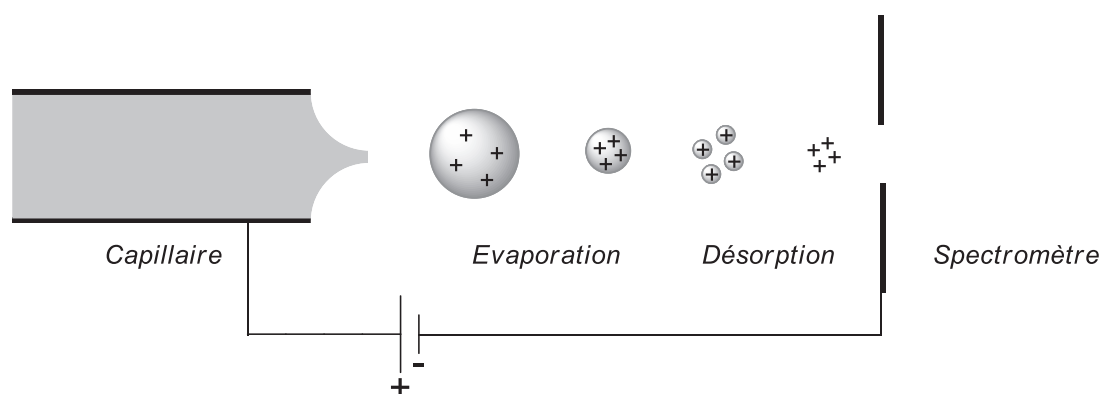


Schéma 184. Schéma de l'ionisation par électro-nébulisation

<sup>183</sup> a) Santos, L. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 235-253. b) Vikse, K. L.; Ahmadi, Z.; Luo, J.; van der Wal, N.; Daze, K.; Taylor, N.; McIndoe, J. S. *Int. J. Mass Spectrom.* **2012**, 323-324, 8-13.

Cette méthode d'ionisation peut être ensuite couplée à différents types de spectromètres de masse (Quadrupôle, Piège à ions, Temps de vol, etc.), en mode MS ou MS-MS.

Très récemment, de nouvelles possibilités de couplage de la spectrométrie de masse avec la spectrométrie de mobilité ionique (IMS), ont été mises au point. Le principe de l'IMS est de faire évoluer des ions dans une cellule sous l'action d'un champ électrique en présence d'un gaz tampon (Schéma 185). La mobilité d'un ion est liée à la probabilité que celui-ci a de rentrer en collision avec une molécule de gaz et est fonction de sa taille et sa forme dans la phase gazeuse. Cette probabilité est quantifiée par la surface de collision efficace (*Collisional Cross Section* ou CCS). Ainsi, un ion ayant une grande conformation dans la phase gazeuse (A), sera plus ralenti qu'un ion de petite taille ou replié sur lui-même (B). Combinée à la spectrométrie de masse, on accède à une séparation des ions selon deux dimensions : leur temps de dérive (lié à la CCS) et leur rapport  $m/z$ . Les deux niveaux de séparation et d'analyse améliorent considérablement l'identification des espèces dans les milieux complexes, tels que les mélanges réactionnels, et permet notamment d'identifier des espèces présentes en faible quantité.

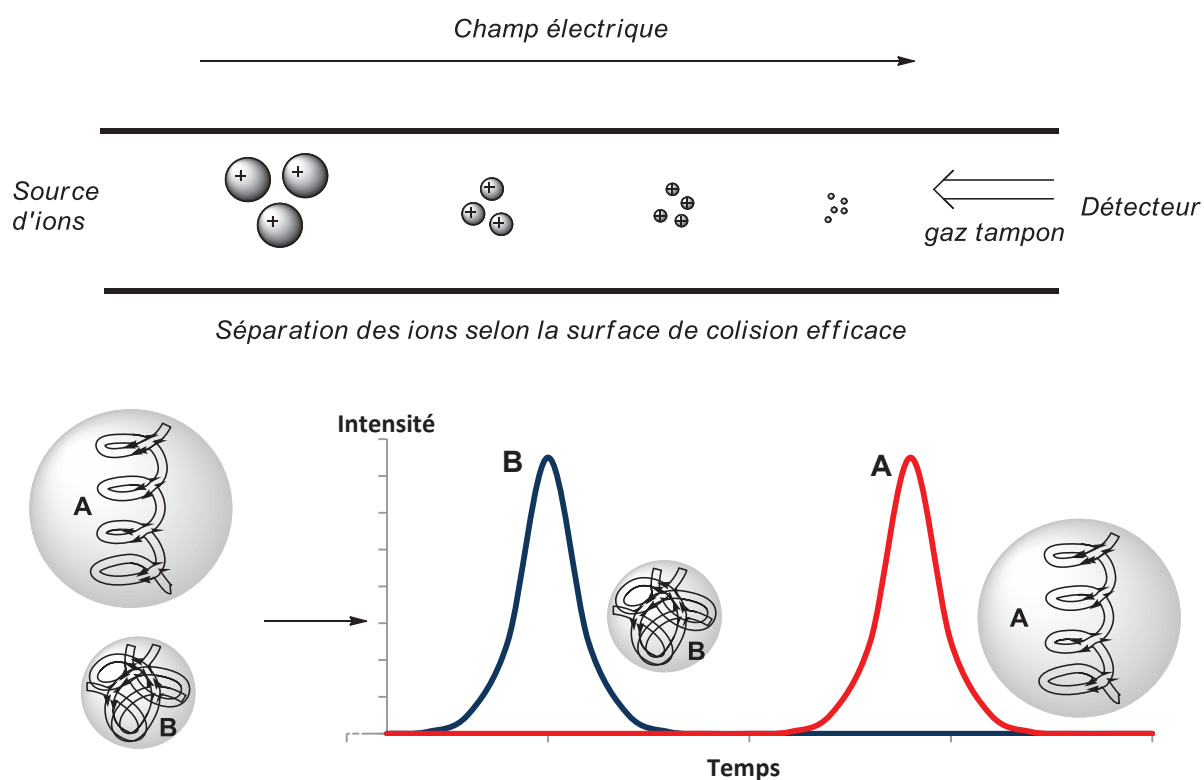
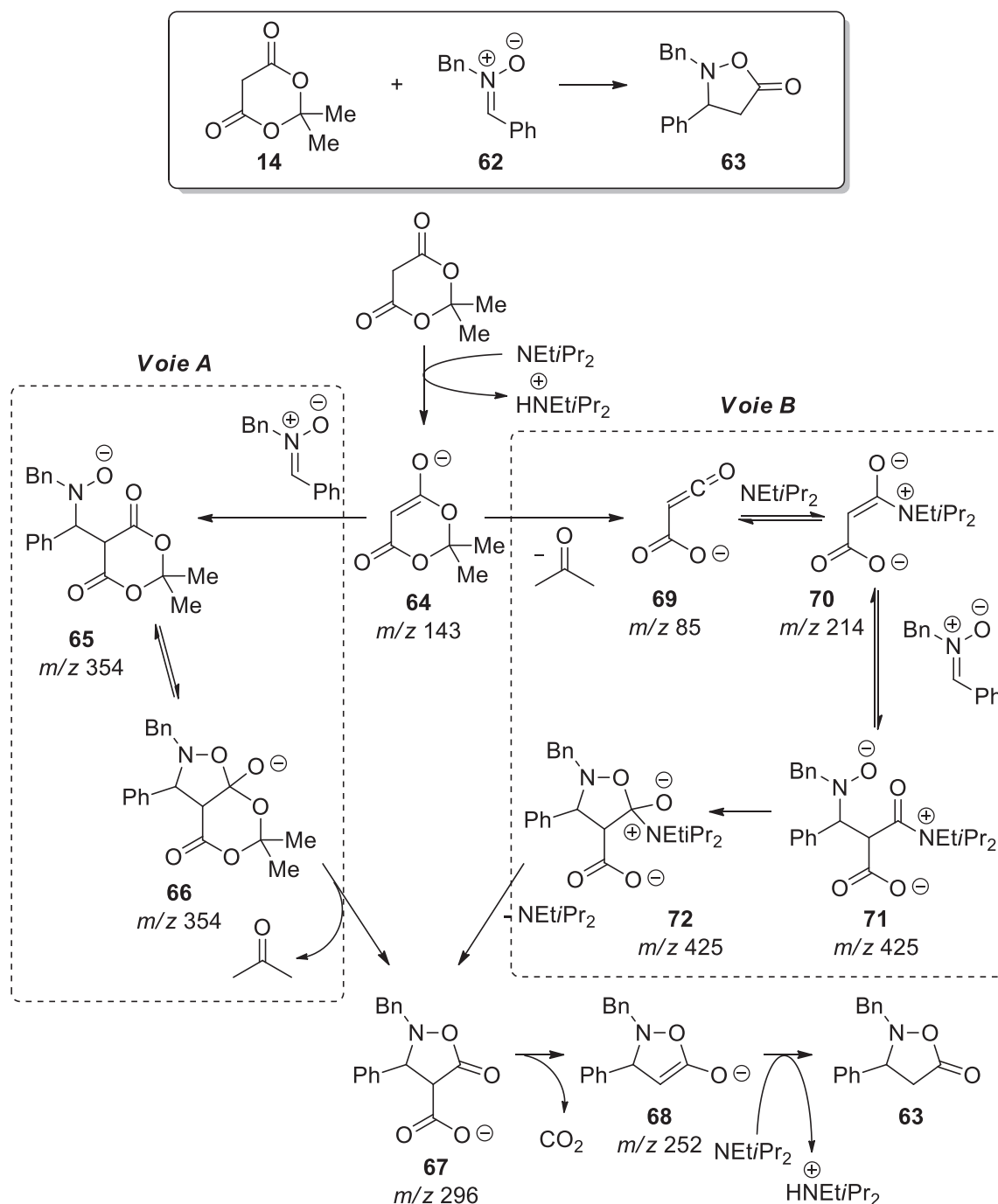


Schéma 185. Principe de la spectrométrie de mobilité ionique

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la réaction d'annélation [3+2] entre les nitrones et l'acide de Meldrum, dans le cadre d'une collaboration entre notre équipe et l'équipe Analyse et Modélisation du laboratoire COBRA.<sup>104</sup> Plusieurs chemins réactionnels sont en effet possibles pour cette réaction, les plus probables étant l'addition nucléophile de l'acide de Meldrum sur la nitronne (Schéma 186, Voie A), ou bien par formation préalable

d'un acylcétène (Schéma 186, Voie B).<sup>184</sup> A ce stade, on ne peut pas exclure un processus de cycloaddition [3+2] concerté, plutôt qu'une séquence domino d'addition/cyclocondensation. La plupart des intermédiaires réactionnels de ces deux propositions étant sous forme anionique, l'analyse par ESI-MS s'impose comme la méthode de choix pour les étudier. Pour cette étude, une partie des analyses ont été effectuées par Marie Brétier lors de son stage Licence 3 et Clisy Maganga que j'ai encadré lors de son stage de Master 2.



<sup>184</sup> Reber, K. P.; Tilley, S. D.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3022-34.

## 4.2. Etude de la réaction de cycloaddition organocatalysée

### 4.2.1. Etudes préliminaires

Dans un premier temps, il a fallu déterminer les conditions optimales pour étudier la réaction tant du point de vue chimique que du point de vue analytique. En effet, dans les conditions optimisées pour le rendement, la réaction modèle entre l'acide de Meldrum **14** et la *N*-benzyl-phénylnitrone **62** est menée à 40 °C. Cependant, un suivi RMN montre qu'à cette température la réaction est beaucoup trop rapide et aucun intermédiaire ne peut être observé. On peut ralentir la réaction en travaillant à plus basse température et obtenir sensiblement les mêmes conversions pour deux heures de réaction à 40 °C et vingt-quatre heures de réaction à température ambiante (Schéma 187). Toutefois, à température ambiante, on peut observer l'apparition en RMN de nouveaux signaux, autres que ceux des réactifs ou du produit final et qui pourraient correspondre à des intermédiaires réactionnels. Néanmoins, à ce stade, ceux-ci sont présents en faible quantité et donc difficiles à identifier de façon univoque en l'absence d'informations supplémentaires.

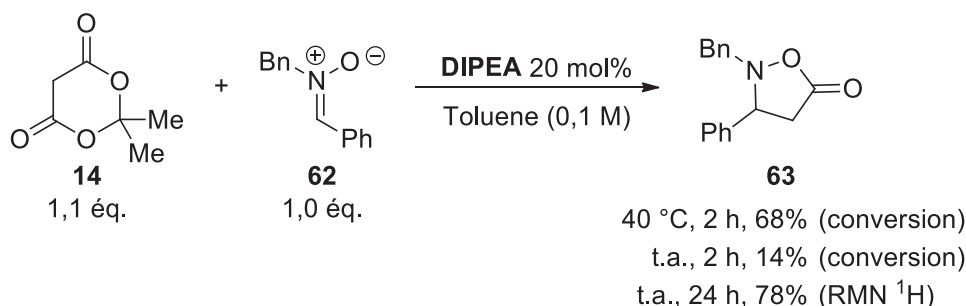


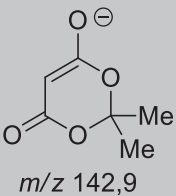
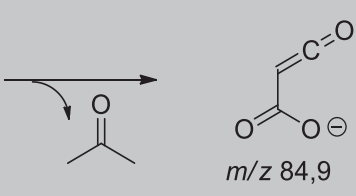
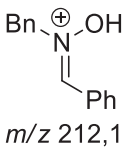
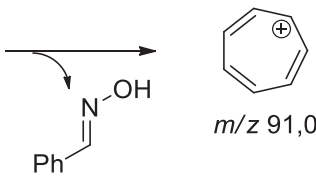
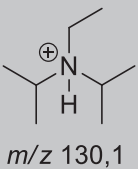
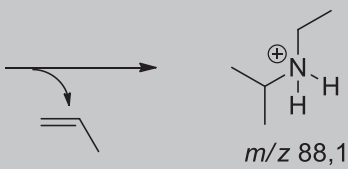
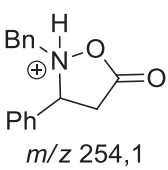
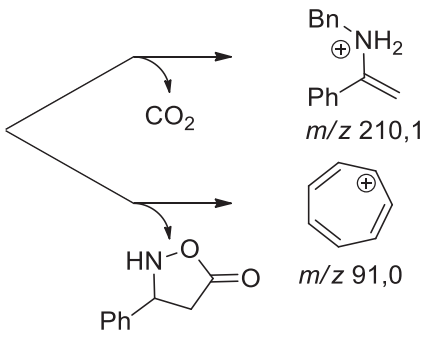
Schéma 187. Formation de l'isoxazolidinone **63** en fonction de différentes conditions

Du point de vue analytique, un important travail d'optimisation a tout d'abord dû être effectué, afin d'étudier la faisabilité de cette étude par ESI-MS. Comme nous l'avons évoqué précédemment (cf. § I.1.4.2), l'anion de l'acide de Meldrum est une espèce fragile et thermolabile qui peut facilement se fragmenter dans des conditions énergétiques pour conduire à l'acylcétène **69** ( $m/z$  85). Il nous a donc fallu déterminer les paramètres instrumentaux qui permettent d'observer l'anion de l'acide de Meldrum sans le fragmenter. En effet, si l'énolate de l'acide de Meldrum **64** ( $m/z$  143) se fragmente dans la source du spectromètre de masse, on ne peut savoir si l'ion **69** ( $m/z$  85) est issu de la réaction ou de la fragmentation. Ainsi, la température de la source ainsi que la tension de cône ont dû être optimisées afin de pouvoir observer l'énolate de l'acide de Meldrum **64** en mode d'ionisation négatif, sans le fragmenter en acylcétène **69**. Ces conditions optimisées au moyen d'un piège ionique (HCT Ultra ETD), impliquent une température de source de 50 °C et une tension de cône de 50 V, ce qui correspond à des conditions très peu énergétiques.

Dans un second temps, les substrats, le catalyseur et le produit final ont été analysés séparément par ESI-MS-MS afin de pouvoir les caractériser, c'est-à-dire connaître le mode d'ionisation le plus approprié ainsi que leurs voies de fragmentation (Tableau 22). L'énolate de l'acide de Meldrum **64** ( $m/z$  143) est observé en mode d'ionisation négatif, mais aucune formation en source conduisant à l'acylcétène **69** ( $m/z$  85) n'est observée dans les conditions

précédemment définies. L'analyse par MS-MS confirme la formation de l'acylcétène **69** par dissociation de l'énolate de Meldrum avec perte d'une molécule d'acétone (entrée 1). La nitroène **62** et la **DIPEA** ont pu être détectées, mais seulement en mode d'ionisation positif (entrée 2 et 3) en tant que molécules protonées (respectivement  $m/z$  212 et  $m/z$  130). Dans le cas de l'isoxazolidinone **63**, l'énolate **68** ( $m/z$  252) n'est pas observé en mode d'ionisation négatif, ce qui signifie que l'isoxazolidinone n'est pas déprotonée dans les conditions de l'analyse. En revanche, on peut observer en mode d'ionisation positif un ion de faible intensité de  $m/z$  254 correspondant à l'isoxazolidinone protonée. Celui-ci se dissocie par formation d'un ion tropylium ou perte d'une molécule de  $\text{CO}_2$  (entrée 4).

Tableau 22. ESI-MS-MS des composants de la réaction

| Entrée | Ions précurseurs ( $m/z$ )                                                                         | Ions fragments ( $m/z$ )                                                                                           |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | <br>$m/z$ 142,9   | <br>$m/z$ 84,9                   |
| 2      | <br>$m/z$ 212,1  | <br>$m/z$ 91,0                 |
| 3      | <br>$m/z$ 130,1 | <br>$m/z$ 88,1                 |
| 4      | <br>$m/z$ 254,1 | <br>$m/z$ 210,1 and $m/z$ 91,0 |

Ensuite, les différents mélanges binaires et ternaires de tous ces composés ont été étudiés. Il est à noter que quelques soient les mélanges effectués, l'anion de l'isoxazolidinone **63** n'a jamais été observé, confirmant les résultats précédemment obtenus.

Suite à ces résultats encourageants, nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude de la réaction par ESI-IMS-MS

## 4.2.2. Etude de la réaction

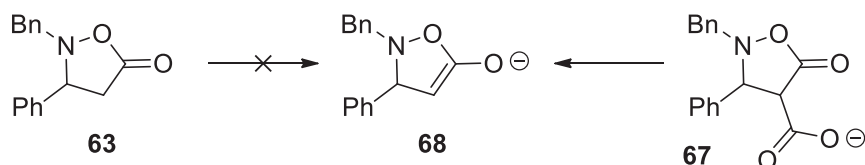
### 4.2.2.1. Etude des intermédiaires par ESI-MS et ESI-MS-MS

L'étude de la réaction par ESI-MS en mode négatif nous a permis d'observer la formation de nouveaux ions. Ceux-ci ont pu être caractérisés dans un premier temps au moyen d'un piège ionique (HCT Ultra ETD) permettant des expériences MS<sup>2</sup> et MS<sup>3</sup>, puis au moyen d'un spectromètre hybride quadrupôle-temps de vol (SYNAPT G2), qui permet d'effectuer des mesures de masses précises (HRMS) et la séparation par mobilité ionique. Toutefois, on observe avec ce dernier la fragmentation de l'acide de Meldrum que nous avons réussi à éviter sur l'HCT Ultra ETD. Etant donné qu'on observe les mêmes espèces avec les deux appareils, on peut affirmer que la fragmentation de l'énolate de l'acide de Meldrum ne compromet pas les analyses effectuées sur le SYNAPT G2. Les suivis réalisés avec ces deux instruments montrent des ions  $m/z$  354,  $m/z$  296,  $m/z$  252,  $m/z$  208,  $m/z$  147 et  $m/z$  143. La composition élémentaire de ces ions a pu être déterminée par mesure de masse précise au moyen du Q-TOF (Résolution > 20 000 FWHM). De cette manière, nous avons pu proposer différentes structures pour les intermédiaires observés (Tableau 23). L'anion ayant le rapport  $m/z$  le plus important ( $m/z$  354) pourrait correspondre au composé **65** ou **66** (entrée 1). Ces intermédiaires indiqueraient que le mécanisme passe par la voie A, proposée précédemment (cf. Schéma 186). On observe aussi le carboxylate **67** ( $m/z$  296, entrée 2), issu probablement du composé **65** ou **66**. De plus, pour la première fois, l'anion de l'isoxazolidinone **68** ( $m/z$  252) est observé (entrée 3). Le fait que l'isoxazolidinone **63** n'ai jamais donné l'ion **68** par déprotonation montre que celui-ci doit être issu de la décarboxylation du composé **67** (Schéma 188).

Tableau 23. Identification des intermédiaires de la réaction

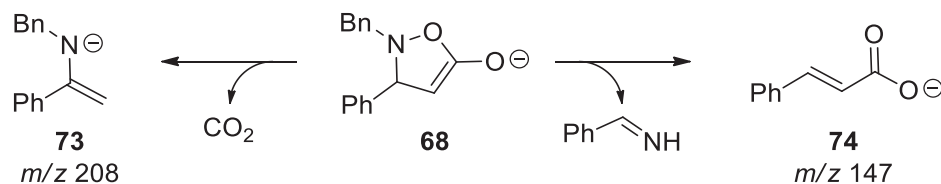
Reaction scheme showing the reaction of Meldrum's acid derivative **14** (1,1-dimethyl-2-phenyl-2-oxo-1,3-dioxane-5-carboxylate) with DIPEA (20 mol%) in Toluene (0,1 M) to form various intermediates **65**, **66**, **67**, **68**, **73**, **74**, and **64**. Structure **62** (1,0 eq.) is also shown as a starting material.

| Entrée | Masse expérimentale ( $m/z$ ) | Masse théorique ( $m/z$ ) | Formule Brute                                   | Produit                |
|--------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|
| 1      | 354,1328                      | 354,1341                  | C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> | <b>65</b> ou <b>66</b> |
| 2      | 296,0930                      | 296,0936                  | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> | <b>67</b>              |
| 3      | 252,1201                      | 252,1205                  | C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> | <b>68</b>              |
| 4      | 208,1126                      | 208,1126                  | C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N               | <b>73</b>              |
| 5      | 147,0444                      | 147,0446                  | C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub>    | <b>74</b>              |
| 6      | 143,0341                      | 143,0344                  | C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub>    | <b>64</b>              |



**Schéma 188. Formation de l'anion de l'isoxazolidinone 63**

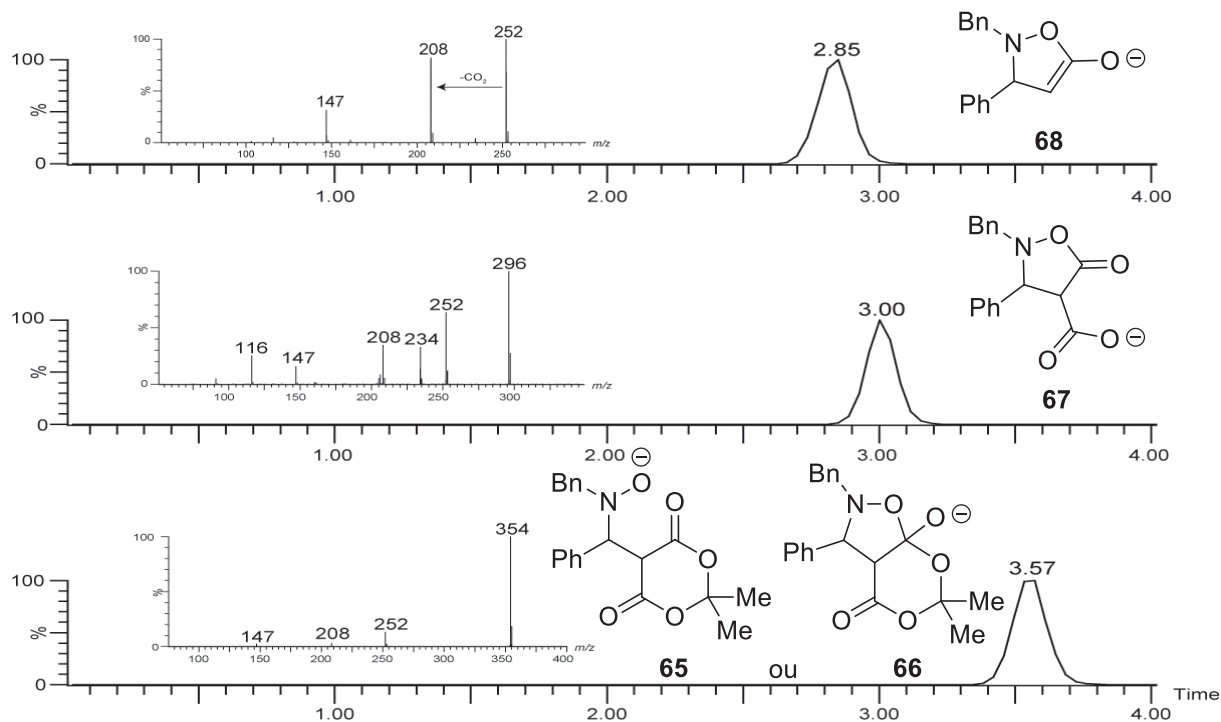
Les anions **73** et **74**, de valeurs  $m/z$  plus petites (entrées 4 et 5), sont des ions fragments de l'énolate de l'isoxazolidinone **68**, par perte de  $\text{CO}_2$  ou départ de phénylimine respectivement (Schéma 189), comme vérifié ultérieurement pas MS-MS (Schéma 190).



**Schéma 189. Proposition de fragmentation en ESI-MS de l'isoxazolidinone 63**

Enfin, l'anion de l'acide de Meldrum **64** est toujours observé dans le milieu réactionnel, bien qu'il soit présent en plus faible concentration que celle nécessaire pour les analyses préliminaires. Ce phénomène s'explique en partie par la présence de la base de Brønsted dans le mélange réactionnel, qui permet d'augmenter significativement la concentration en énolate de l'acide de Meldrum.

Afin de discriminer les ions présents en solution des ions fragments, des analyses ESI-IMS- $\text{MS}^2$  (SYNAPT G2) ont été effectuées (Schéma 190). Les anions des composés **68**, **67** et **65** ou **66** ont pu être séparés par mobilité ionique, puis dissociés par collision pour être identifiés de façon univoque.



**Schéma 190. Spectres ESI-IM- $\text{MS}^2$  pour l'étude de la réaction**

Les ions **68**, **67** et **65** ou **66** sont obtenus avec des temps de dérive respectifs de 2,85, 3,00 et 3,57 ms. De manière cohérente, le temps de dérive augmente avec la taille de l'ion. En MS<sup>2</sup>, l'ion **68** ( $m/z$  252) se dissocie en donnant les ions **73** ( $m/z$  208) et **74** ( $m/z$  147) vérifiant les hypothèses précédemment énoncées. L'ion **67** ( $m/z$  296) peut perdre une molécule de CO<sub>2</sub> pour conduire à l'ion **68** et ses ions produits ou perdre en plus une molécule d'eau et fournir l'ion  $m/z$  234. L'ion **65**, ou **66**, quand à lui, se fragmente directement par un mécanisme concerté à 6 centres et fournir l'ion **68** ( $m/z$  252) et ses ions produits. L'absence de l'ion **67** ( $m/z$  296) sur le spectre MS<sup>2</sup> de **65** ou **66** ( $m/z$  354) permet de conclure que l'ion **67** n'est pas un ion fragment issu de **65** ou **66**, mais un intermédiaire de la réaction.

Autant on peut imaginer assez facilement que le carboxylate **67** est stable en l'absence de chauffage comme dans le cas des pyrazolidinones (cf. § II.1.2.8), autant on s'attendrait à ce que l'énolate **68** se reprotone rapidement en solution. De plus, au premier abord, la stabilité des composés **65** et **66** n'est pas évidente. Cependant, toutes ces espèces éphémères s'avèrent être suffisamment stables pour être séparées et analysées par ESI-IMS-MS, et ceci bien qu'elles soient présentes en faible quantité d'après les données de RMN. Enfin, l'acide de Meldrum, détecté en ESI-MS, n'a pas pu l'être en couplage ESI-IMS-MS. Il semblerait que celui-ci est trop fragile pour résister aux conditions de spectrométrie de mobilité ionique.

#### 4.2.2.2. Etude cinétique

En suivant la réaction au cours du temps, nous nous sommes rendu compte que l'intensité des ions variait en fonction du temps. Ainsi, à dix minutes de réaction, l'énolate de Meldrum **64** est largement majoritaire (Schéma 191 A), alors qu'après quarante-cinq minutes, tous les intermédiaires précédemment cités sont observés (Schéma 191 B).

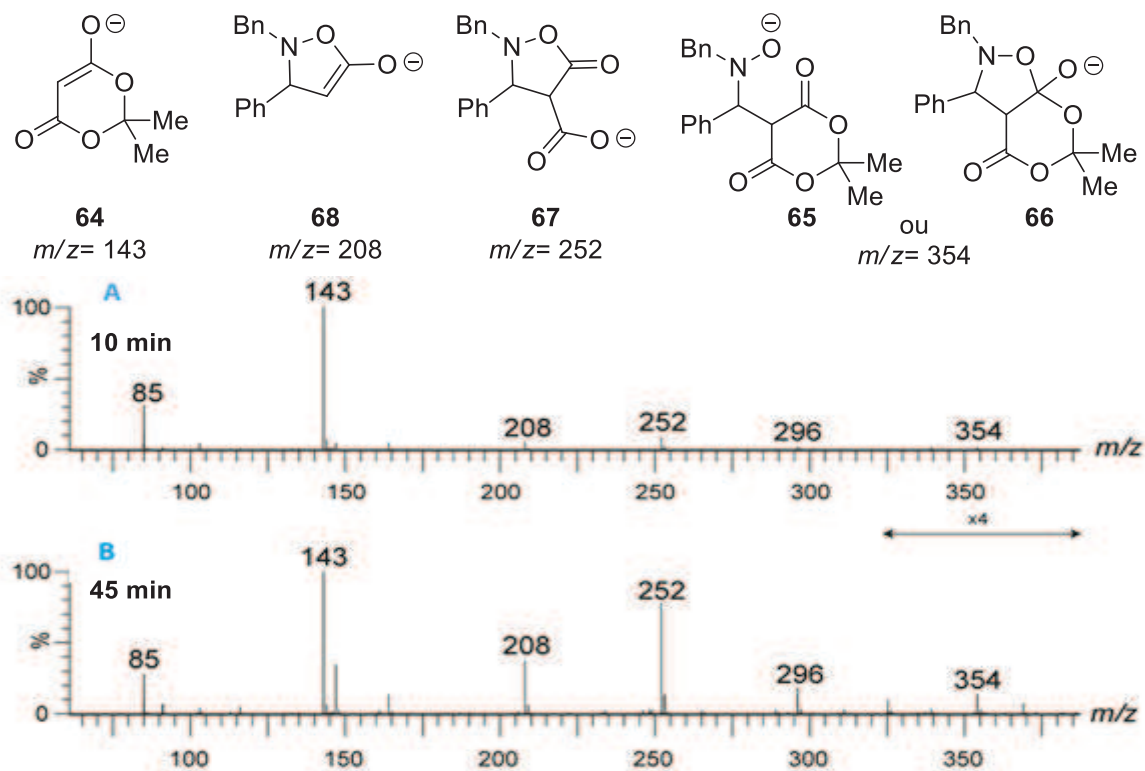


Schéma 191. Intensité des ions à 10 min et 45 min de réaction

Afin de pouvoir effectuer le suivi semi-quantitatif de la réaction, une étape de séparation s'avère nécessaire pour pouvoir intégrer séparément le pic de chaque ion. Deux techniques de séparation ont été utilisées, une première impliquant l'utilisation d'un injecteur automatique et d'une pompe LC, couplés au spectromètre de masse (LC-MS) et une seconde par couplage IMS-MS. Le recoupement de ces deux techniques nous permettra de vérifier la cohérence des résultats obtenus. Pour mettre au point une méthode semi-quantitative, on introduit de l'acide heptadécanoïque en tant qu'étalon interne. Ainsi, en rapportant l'intensité relative du pic de chaque ion à celle du pic de l'ion standard ( $I_i/I_{is}$ ), on obtient une mesure fiable de la variation de la concentration des ions en fonction du temps (Schéma 192).

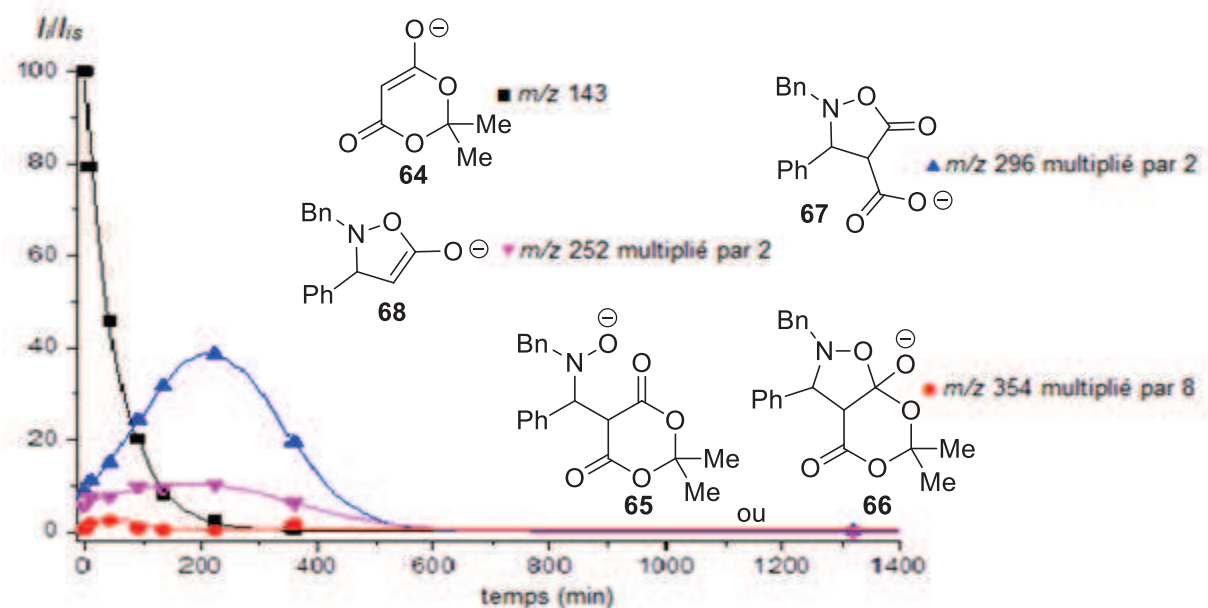


Schéma 192. Intensités relatives des ions observés par LC-ESI-MS en fonction du temps

En LC-ESI-MS, on constate que l'anion de l'acide de Meldrum **64** diminue très rapidement en début de réaction pour disparaître complètement au bout de six heures de réaction. Le composé **65** ou **66** est observé en très faible quantité et seulement en début de réaction ( $t < 1$  h) ce qui peut s'expliquer par un caractère très furtif et/ou un manque de stabilité en LC. Au contraire, on observe une augmentation, puis une diminution de l'intensité des anions des intermédiaires **67** et **68**. Ce comportement traduit une plus grande stabilité de ces intermédiaires qui sont formés rapidement, s'accumulent dans le milieu réactionnel, puis sont consommés pour conduire aux produits suivants dans la réaction. Une fois l'anion de l'isoxazolidinone **68** reprotoné, celui-ci ne peut plus être déprotoné dans les conditions de l'analyse, d'où la disparition du signal de l'énolate au cours du temps. De plus, le fait que l'on n'ait pas un rapport proportionnel entre le carboxylate du produit **67** et l'anion de l'isoxazolidinone **68** tout au long de la réaction tend à prouver que **68** n'est pas un ion fragment issu de la décarboxylation du produit **67** dans la source. Les résultats obtenus en ESI-IMS-MS montrent les mêmes tendances et corréler les résultats obtenus par LC-MS, mais bien cette technique a l'avantage de pouvoir être effectuée sans recourir à un étalon interne, il n'est pas possible de garantir la stabilité des intermédiaires dans la cellule d'IMS.

#### 4.2.2.1. Etude RMN

L'ensemble des informations recueillies par les analyses MS nous a permis de revenir à l'étude de la réaction en RMN  $^1\text{H}$ . Cependant, comme pour la MS, le suivi de la réaction par RMN a nécessité des étapes d'optimisation. En effet, nous nous sommes heurtés à plusieurs problèmes pratiques. Tout d'abord, lors de la préparation des échantillons pour l'analyse RMN, le produit **67** peut être facilement décarboxylé lors de l'évaporation. Ensuite, nous avons voulu effectuer la réaction directement dans un solvant deutéré, mais il se trouve que la réaction est inhibée dans le  $\text{CDCl}_3$ . Au final, nous avons donc travaillé dans le toluène- $\text{d}_8$  (Schéma 193). La réaction mise en œuvre dans ce solvant à température ambiante en présence de **DIPEA** montre la présence d'isoxazolidinone **63** et de ce que l'on propose être le carboxylate **67**.

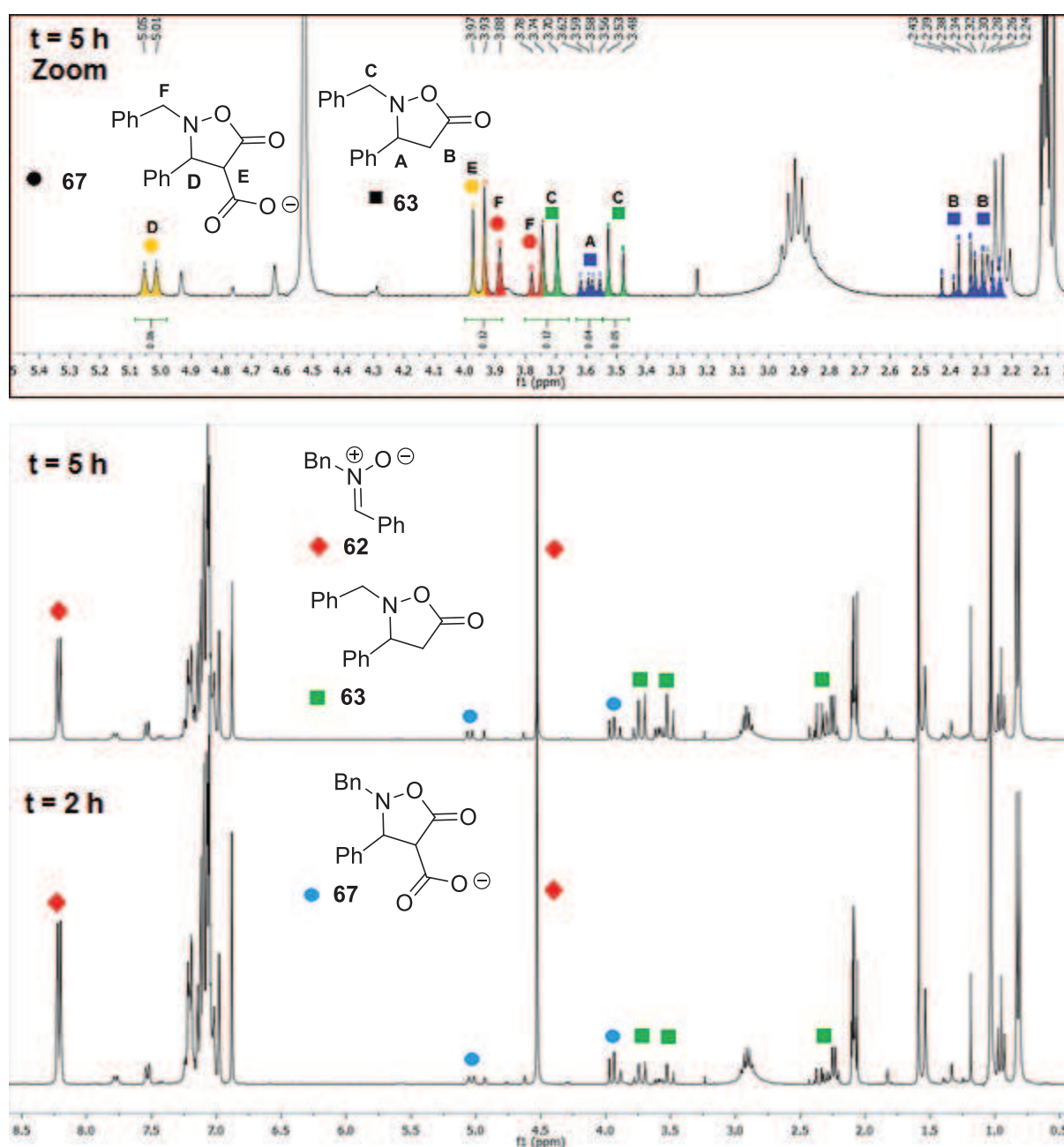


Schéma 193. Réaction effectuée dans le toluène- $\text{d}_8$  en présence de 20 mol% de DIPEA

Néanmoins, bien que la quantité d'isoxazolidinone **63** augmente au cours du temps, celle de l'intermédiaire **67** ne dépasse jamais 10%.

Ce n'est que lorsque l'on travaille en l'absence de catalyseur que l'on peut observer une accumulation du composé **67** dans le milieu, de 6% à une heure de réaction jusqu'à atteindre 47% au bout de dix-huit heures à température ambiante (Schéma 194). On en conclut qu'en l'absence de catalyseur la réaction d'addition/cyclocondensation a lieu, bien que plus lentement, mais l'étape de décarboxylation ne peut pas s'effectuer.

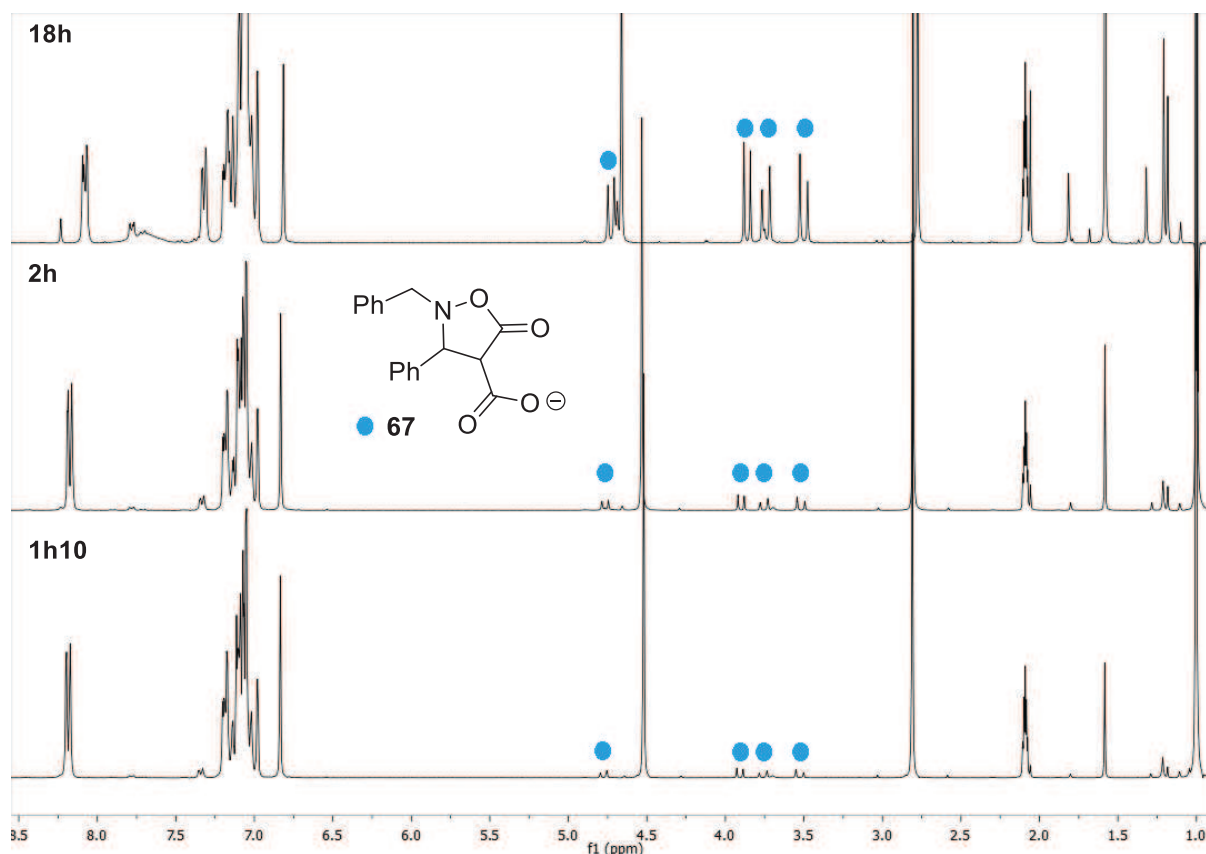


Schéma 194. Accumulation du produit **67** dans la réaction non catalysée dans le toluène- $d_8$

On remarque la présence d'un seul diastéréomère sur le spectre RMN  $^1H$  pour le composé **67**. Après un calcul des constantes de couplages théoriques pour l'isomère *cis* et l'isomère *trans* (10,1 Hz et 1,2 Hz respectivement),<sup>185</sup> il semblerait que ce soit l'isomère *cis* qui soit formé ( $J_{exp}$  = 12,2 Hz). Afin d'expliquer cette conformation, on propose que la cyclisation de l'intermédiaire **65** se fait de manière à conduire à une jonction de cycle *cis*, conformément à ce qui est décrit dans la littérature.<sup>186</sup> Des deux isomères correspondants à ce critère (Schéma 195), il semblerait que la cyclisation favorise la formation de **66b**, conduisant au carboxylate **67 cis**. En effet, sur le composé **66a** on observe qu'il peut y avoir une gêne stérique entre le groupement phényle de la partie nitronne et l'oxygène chargé négativement.

<sup>185</sup> Calculs effectués avec le programme MestReJ.

<sup>186</sup> Hudlicky, T.; Gordon, H. L.; Freeman, S. *Synlett* **2005**, 2911-2914.

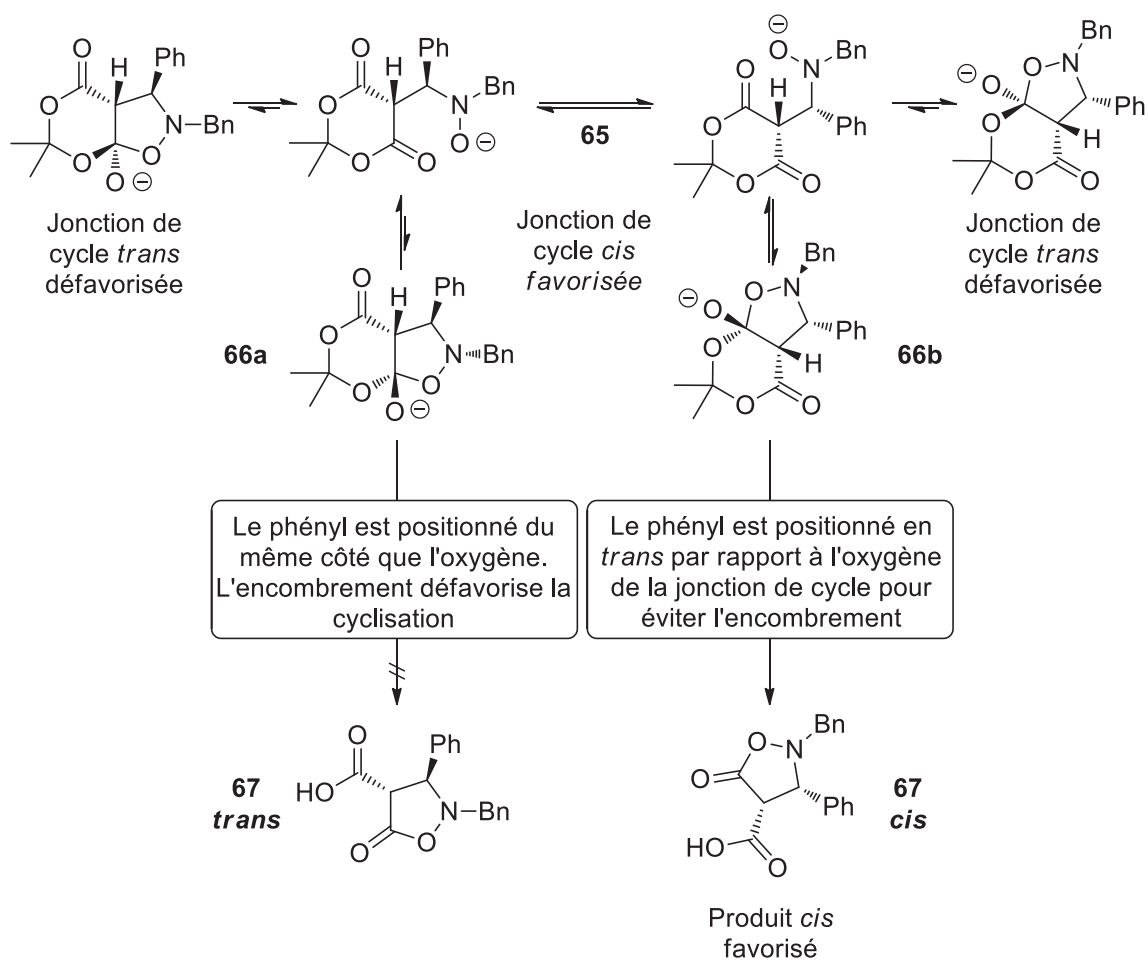


Schéma 195. Mécanisme proposé pour la formation du composé 67 *cis*

### 4.3. Conclusion

En conclusion, après un travail de mise au point des conditions d'analyses, l'étude par ESI-IMS-MS de la réaction de cycloaddition formelle entre l'acide de Meldrum **14** et la nitroène **6**, nous a permis de confirmer son mécanisme réactionnel (Schéma 196). La formation de l'énolate de l'acide de Meldrum **64** par la base de Brønsted, suivie par son addition sur la nitroène permet de générer les anions **65** et/ou **66** dont l'un des deux est observé expérimentalement. Après l'ouverture du produit **66**, et la perte d'une molécule d'acétone, on obtient le carboxylate **67**. Celui-ci va alors subir une étape de décarboxylation pour conduire à l'énolate de l'isoxazolidinone **68**. Enfin une reprotonation de cet énolate va permettre de fournir l'isoxazolidinone **63** et de régénérer le catalyseur. Les différents intermédiaires de cette réaction, bien que furtifs et présents en faible quantité, ont pu être séparés par mobilité ionique et identifiés par mesure de masse précise en HRMS et par IMS-MS<sup>2</sup>. De plus, le suivi cinétique de la réaction en ESI-MS par une méthode semi-quantitative nous a permis de suivre l'évolution de la concentration en solution de ces différentes espèces au cours de la réaction et mettre en évidence leur nature transitoire. Une fois les intermédiaires réactionnels identifiés, nous avons pu revenir à l'analyse par RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel et proposer des attributions pour les signaux d'intermédiaires observés. Cette étude est d'un intérêt majeur du point de vue analytique puisqu'elle montre l'apport et la complémentarité des différentes techniques analytiques appliquées à la résolution d'une problématique chimique.

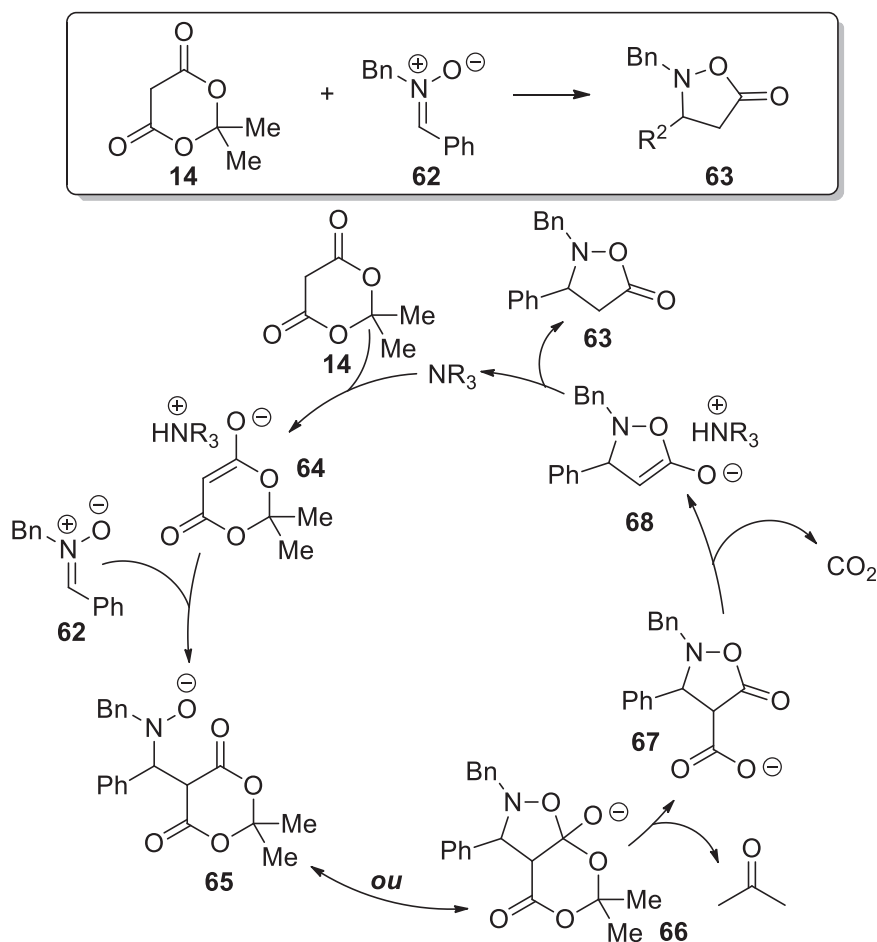


Schéma 196. mécanisme de la réaction entre l'acide de Meldrum **14** et la nitroène **62**

## Partie III : Conclusion et perspectives

Au cours de ma thèse, nous nous sommes intéressés à la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles mettant en jeu l'acide de Meldrum et l'organocatalyse asymétrique *via* une réaction multicomposés domino de Knoevenagel/aza-Mickael/Cyclocondensation (KaMC) (Schéma 197).

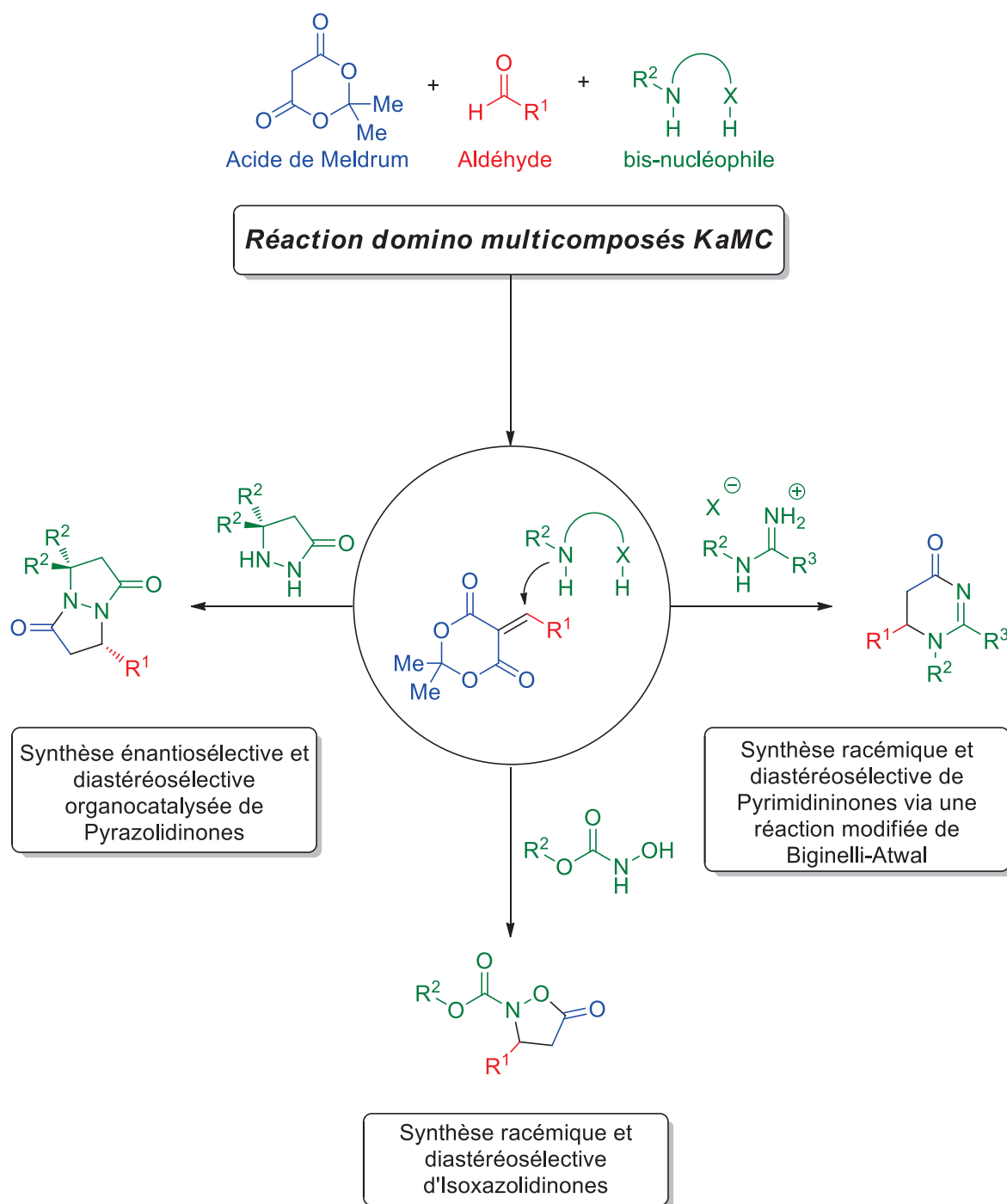
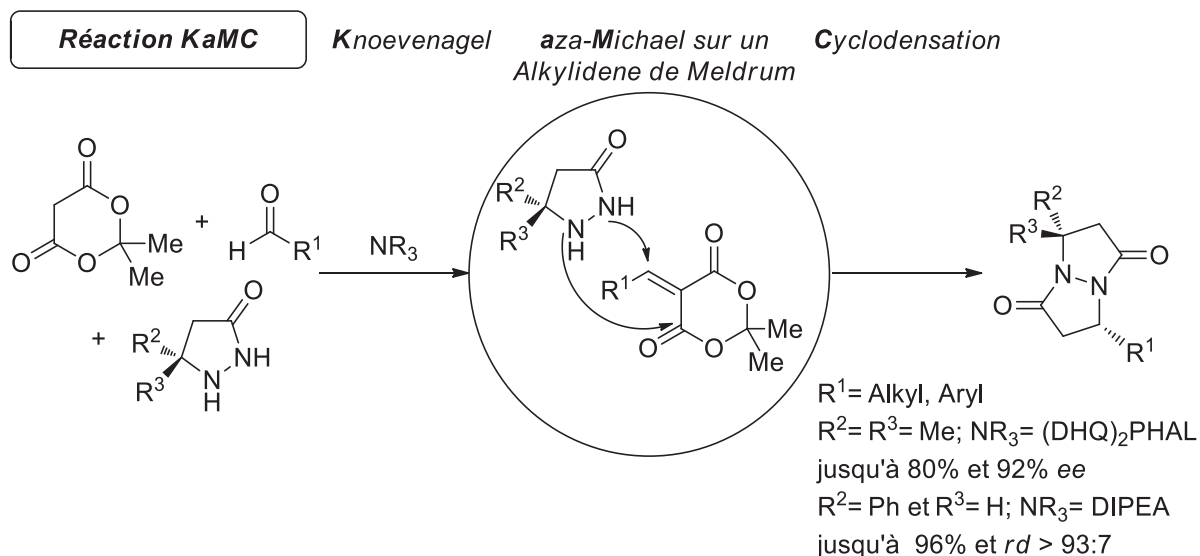


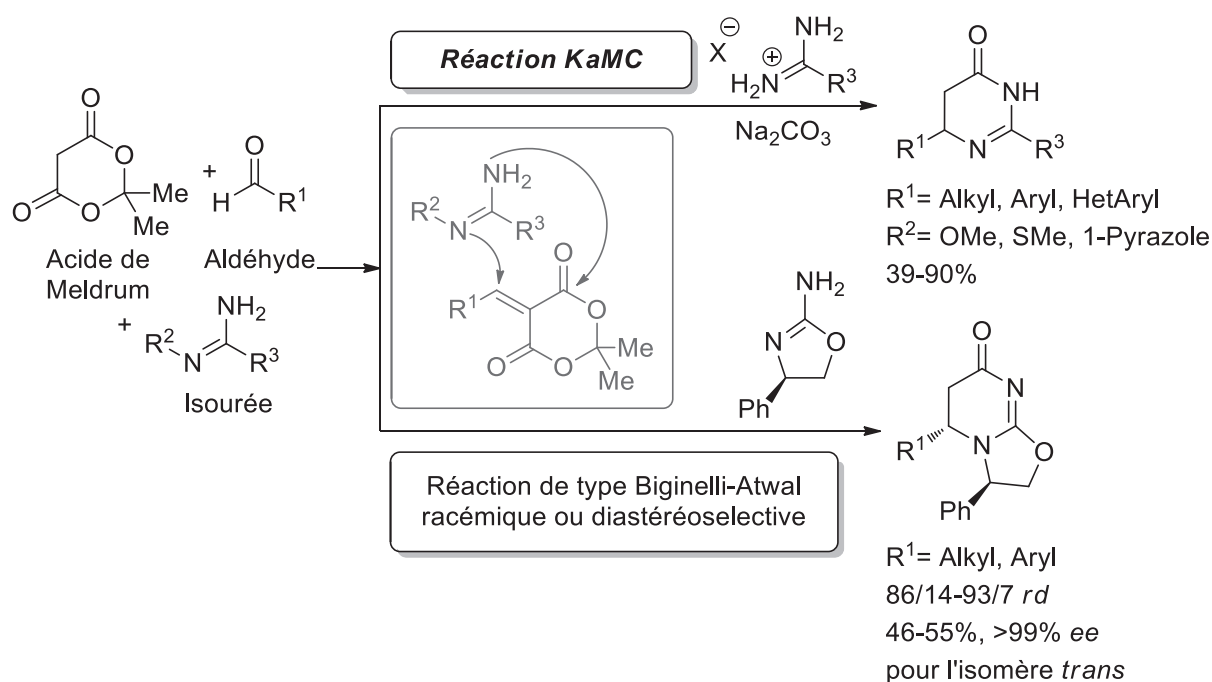
Schéma 197. Schéma des nouvelles synthèses d'hétérocycles développées

Tout d'abord, une nouvelle voie d'accès aux pyrazolidinones *via* une réaction multicomposés organocatalysée énantiosélective, ou diastéréosélective, mettant en jeu une réaction domino de KaMC a été mise au point (Schéma 198).<sup>149</sup> A partir d'acide de Meldrum, d'aldéhyde et d'une pyrazolidinone, on peut obtenir les 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones **16**, avec de bons excès énantiomériques en utilisant le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** comme catalyseur (74-92% *ee*). Si l'on utilise une pyrazolidinone chirale racémique en combinaison avec la **DIPEA**, on peut aussi accéder au produit **21** avec une bonne diastéréosélectivité (*rd* > 93/7). De plus, les pyrazolidinones bi-cycliques formées ont ensuite pu être converties en 1,5-diazacyclooctanes, d'intérêt biologique potentiel, par rupture de la liaison *N-N*.



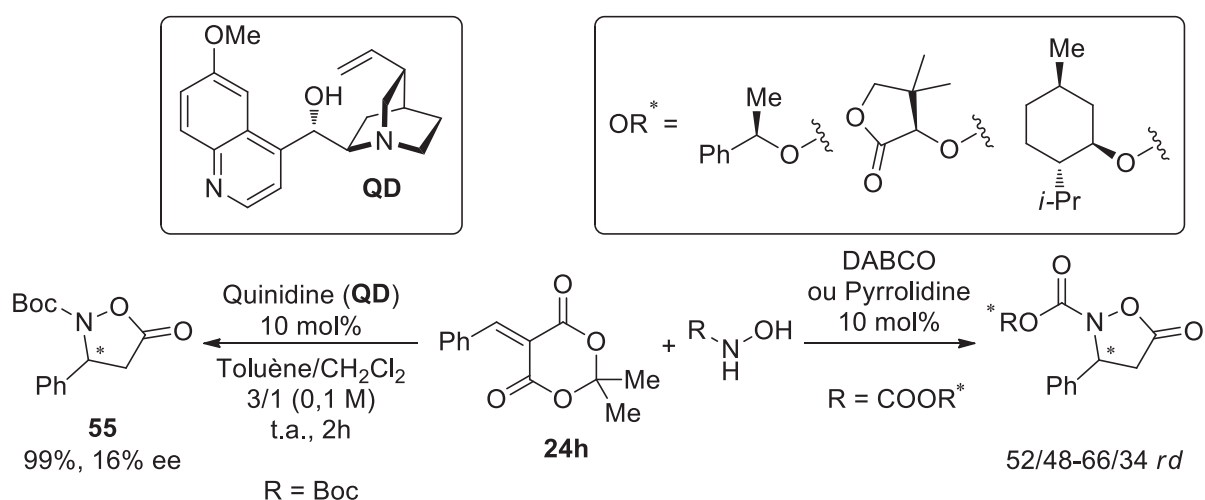
**Schéma 198. Bilan de la méthodologie développée pour la synthèse de pyrazolidinones**

L'élément clé de cette réaction est la formation *in-situ* d'un 5-méthylidène de Meldrum, qui est d'autant plus intéressante que ces composés sont connus comme étant très réactifs et peu stables en série aliphatique. Nous avons donc imaginé tirer parti de la réactivité des 5-méthylidènes pour développer une nouvelle synthèse d'hétérocycles par une réaction de type Biginelli-Atwal. En utilisant notre réaction domino KaMC, nous avons pu effectuer la synthèse multicomposés de pyrimidinones (Schéma 199).<sup>169</sup> La version racémique tolère une large gamme d'aldéhydes et différents types d'isourées, fournissant les pyrimidinones correspondantes avec des rendements modérés à excellents (39-90%). Ces composés ont ensuite été transformés par diverses réactions chimiosélectives, permettant d'accéder à des structures pyrimidinones différentes. Bien que nous n'ayons pas réussi à mettre au point une version énantiosélective de cette réaction, une approche diastéréosélective, basée sur une isourée chirale dérivée du phénylglycinol avec différents aldéhydes, nous a permis d'accéder à de nouvelles pyrimidinones avec une bonne diastéréosélectivité (86/14-93/7 *rd*). Toutefois, nous n'avons pas réussi à empêcher la formation de deux régioisomères lors de l'étape clé d'aza-Michael la réaction. Néanmoins, nous avons pu isoler des pyrimidinones énantiopures *trans* avec des rendements entre 46% et 55% après purification par chromatographie sur gel de silice. Le clivage de la copule chirale a ensuite été mis au point pour conduire à des dihydrouraciles énantiopures avec un bon rendement de 83%.



**Schéma 199. Bilan de la méthodologie développée pour la synthèse de pyrimidinones**

En parallèle de ces travaux, mon collègue Christophe Berini a pu appliquer la réaction KaMC à la synthèse racémique d'isoxazolidinones. Dans la continuité de ces travaux, nous avons tenté de mettre au point la version asymétrique de cette réaction par deux approches différentes, en nous focalisant sur la séquence domino d'aza-Michael/cyclocondensation (Schéma 182). La première, *via* l'utilisation d'un catalyseur chiral énantio pure ne nous a malheureusement pas permis d'obtenir plus de 16% d'excès énantiomérique. Ceci peut s'expliquer par le fait que la réaction est auto-catalysée. La seconde approche, *via* l'utilisation d'une hydroxylamine chirale, nous a conduits à un rapport diastéréomérique de 66/34 pour le meilleur substrat. Il serait intéressant de se pencher sur le mécanisme de cette réaction afin de pouvoir sélectionner un catalyseur ou une hydroxylamine chirale plus efficace.



**Schéma 200. Bilan de la méthodologie développée pour la synthèse d'isoxazolidinones chirales**

De plus, la réaction domino KaMC pourrait être étendue à d'autres 1,3-bis-nucléophiles pour accéder à de nouveaux hétérocycles chiraux (Schéma 201). On peut aussi envisager l'emploi de pyrazolidinones possédant des tailles de cycles variables. On pourrait ainsi accéder après rupture de la liaison *N-N* à toute une gamme de cycles diazotés.

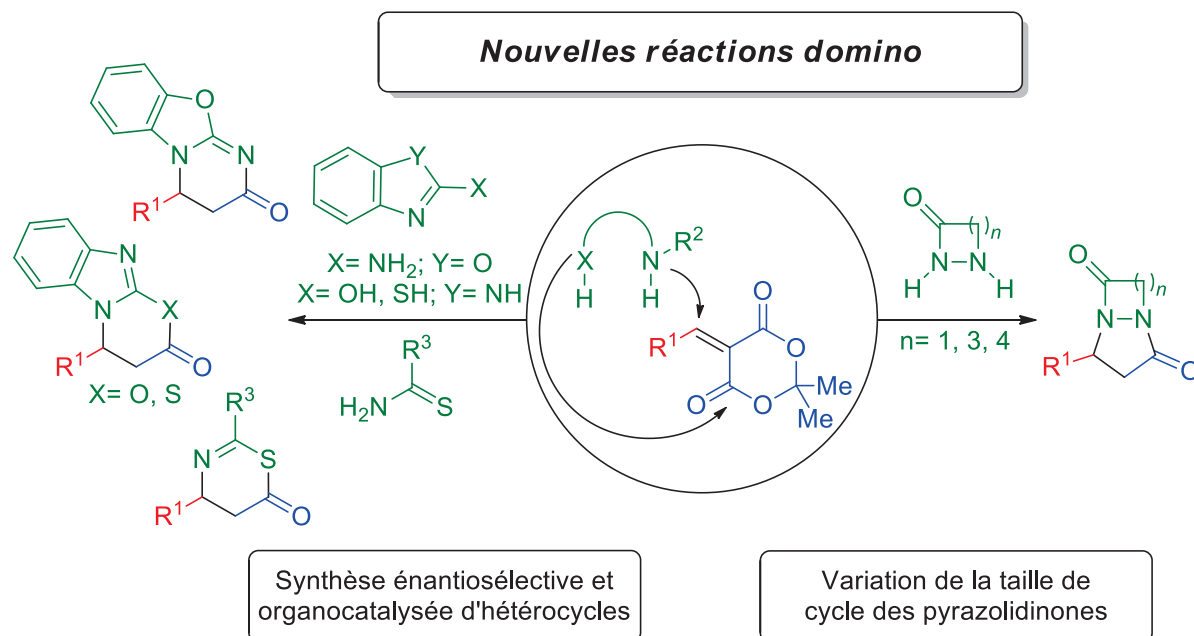


Schéma 201. Perspectives pour la réaction KaMC

Enfin, dans le cadre d'une collaboration entre notre équipe et l'équipe Analyse et Modélisation du laboratoire COBRA nous avons pu séparer et analyser différents intermédiaire furtifs de la réaction de cycloaddition entre l'acide de Meldrum et la *N*-benzyl-phénylnitrone et ainsi confirmer le mécanisme de la réaction (Schéma 202).

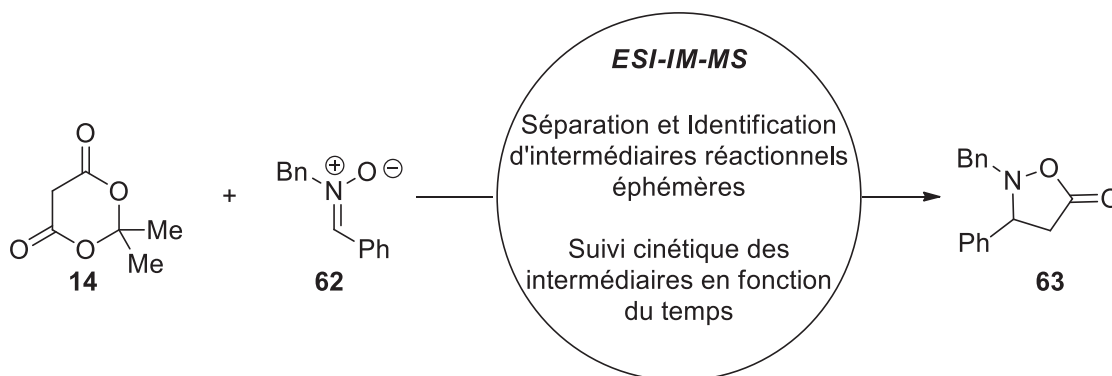
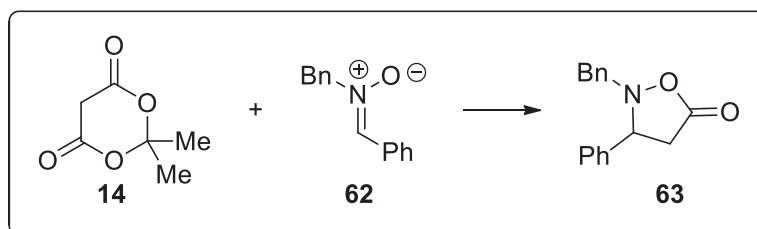


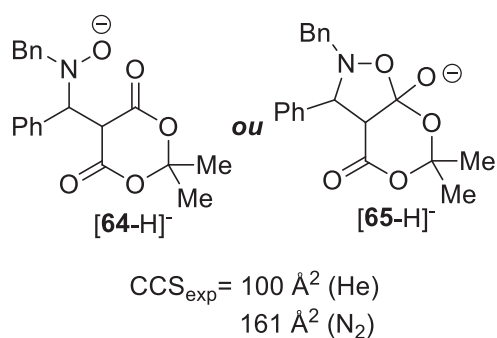
Schéma 202. Bilan du travail de collaboration pour l'analyse par ESI-IM-MS

A l'avenir, la mobilité ionique pourrait nous permettre d'accéder aux surfaces de collision efficace de nos intermédiaires. Par comparaison avec les surfaces de collision efficace théoriques, on devrait pouvoir ainsi discriminer le produit **64** du produit **65** et accéder à leur structure tridimensionnelle (Schéma 203). Une fois tous les intermédiaires réactionnels identifiés, il serait intéressant de modéliser les différentes étapes de la réaction afin

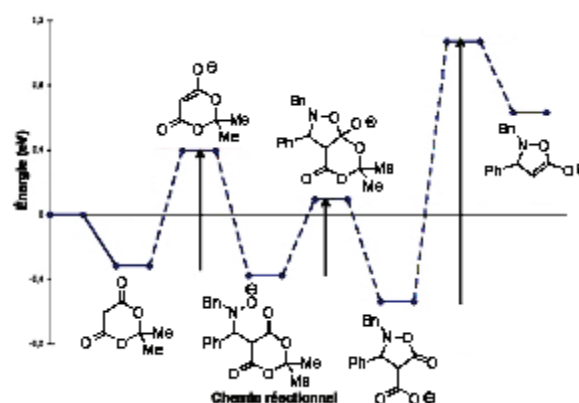
d'identifier les étapes cinétiquement déterminantes, ainsi que connaître la participation exacte du catalyseur.



#### ESI-IM-MS



#### Modélisation



Identification d'intermédiaires  
réactionnels par leur surface  
de collision efficace

Calculs d'énergies  
Participation du catalyseur

**Schéma 203. Perspectives de collaborations pour la réaction de cycloaddition [3+2]**

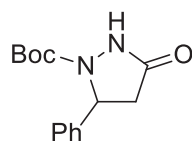
## **Partie IV : Partie expérimental**

Reactions were performed using oven dried glassware under inert atmosphere of dry argon or nitrogen and monitored by thin-layer chromatography with silica gel 60 F254 pre-coated aluminium plates (0.25 mm). Visualization was performed under UV light and  $\text{KMnO}_4$  oxidation. Filtrations were performed on Celite<sup>®</sup> 545. Chromatographic purification of compounds was achieved with 60 silica gel (40-63  $\mu\text{m}$ ).<sup>187</sup> Toluene and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were dried by refluxing over  $\text{CaH}_2$  and then distilled. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and solvents were used as supplied (analytical or HPLC grade) without prior purification. Melting points were measured on a Stuart<sup>™</sup> SMP3 melting point apparatus with a precision of  $\pm 1.5$  °C and are uncorrected. Infrared spectra (IR) were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 Series FT-IR spectrometer. Liquids and solids were applied on the Single Reflection Attenuated Total Reflectance (ATR) Accessories. Data are reported in  $\text{cm}^{-1}$ . Optical rotations were determined with a Perkin-Elmer 341 polarimeter with a water-jacketed 10 cm cell. Specific rotations are reported in  $10^{-1} \text{ deg.cm}^2.\text{g}^{-1}$  and concentrations in g per 100 mL.  $^1\text{H}$  Spectra (300 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra (75 MHz) were recorded on a Bruker Advance300 spectrometer. The field was locked by external referencing to the relevant deuterium resonance. Data appear in the following order: chemical shifts in ppm which were referenced to the internal solvent signal, number of protons, multiplicity (*s*, singlet; *d*, doublet; *t*, triplet; *dd*, doublet of doublet, *ddd*, doublet of doublet of doublet, *ddt*, doublet of triplet, *m*, multiplet) and coupling constant *J* in Hertz. The abbreviation *Ar* is used to denote aromatic, *br.* to denote broad and *app.* to denote apparent. Coupling constants, *J*, are measured to the nearest 0.1 Hz and are presented as observed. Accurate Mass measurements (HRMS) were recorded with a Waters LCP 1er XR spectrometer. HPLC analyses were performed with Daicel Chiralpak<sup>®</sup> columns (4.6 mm  $\times$  250 mm) and a mixture of heptane/*i*-PrOH solvents. A spectrosystem UV 1000 thermofisher detector and a chiral detector (polarimeter) JACSCO OR-1590 were used.

---

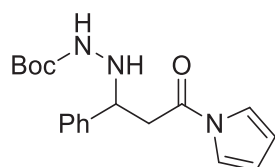
<sup>187</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2923-2925.

## 1.1. Résultats préliminaires



### 5-phenyl-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-pyrazolidin-3-one(4).

Product **4** was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc:Petroleum ether:AcOH 2:1:0.01,  $R_f$  = 0.20) and isolated as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.36-7.26 (6H, m), 5.35 (1H, dd,  $J$  = 10.3, 3.9 Hz), 3.31 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 10.4 Hz), 2.65 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 4.0 Hz), 1.38 (9H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  169.7(C=O), 153.3 (C=O), 140.8 (C), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 125.8 (CH), 82.9 (C), 59.4 (CH), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $(\text{CH}_3)_3$ ). HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 80/20, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_1$  = 8.2 min;  $t_2$  = 11.8 min).

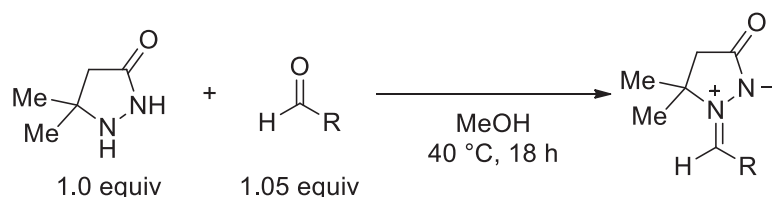


### *tert*-butyl 2-(3-oxo-1-phenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)propyl)hydrazinecarboxylate (7a)

(*E*)-3-phenyl-1-(1H-pyrrol-1-yl)prop-2-en-1-one **1a** (19.9 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), *tert*-Butyl carbazate **2** (14.8 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) and DABCO (3.4 mg, 0.03 mmol, 0.3 equiv.) under nitrogen atmosphere were dissolved in toluene (0.2 mL) and stirred at 60 °C for 24 hours. The crude reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the resulting mixture was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc:Petroleum ether 1:2) and isolated as a white solid (16.4 mg, 0.05 mmol, 50%).  $R_f$  = 0.34 (EtOAc:Petroleum ether 1:2).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.40-7.26 (5H, m), 6.26 (1H, app t,  $J$  = 2.4 Hz), 5.95 (1H, se), 4.74 (1H, m), 3.28 (1H, dd,  $J$  = 16.6, 7.7 Hz), 3.14 (1H, dd,  $J$  = 16.5, 5.5 Hz), 1.42 (9H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  168.5 (C=O), 156.5 (C=O), 140.2 (C), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 119.0 (CH), 113.3 (CH), 80.7 (C), 60.4 (CH), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $(\text{CH}_3)_3$ ). HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 90/10, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_1$  = 18.4 min;  $t_2$  = 20.1 min).

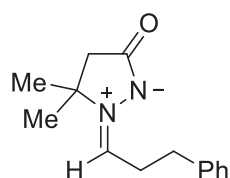
Pour la synthèse du composé **1a** voir: Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559-70.

## 1.2. Synthèse de pyrazolidinones



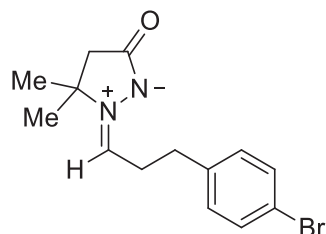
### Representative procedure for the preparation of 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one derived azomethine imines. (11a-l)

To a stirred solution of 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (1.00 equiv.) in methanol was added the aldehyde (1.05 equiv.) at room temperature. After stirring at 40 °C for 18 hours, unless otherwise mentioned, the mixture was concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt to AcOEt/MeOH 80:20). The product was then dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtered on Celite and evaporated under reduced pressure to afford the desired azomethine imine.



#### 1-Phenylpropylidene-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11a).

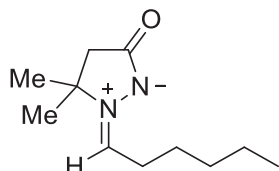
Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (571 mg, 5.00 mmol) and 3-phenylpropionaldehyde (720  $\mu$ L, 5.25 mmol) in methanol (5.0 mL), the title compound was obtained as yellow solid (1.03 g, 4.47 mmol, 89%).  $R_f$  = 0.26 (AcOEt/MeOH: 8/2). m.p. 50-51 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3210, 3028, 2971, 2932, 1666, 1587, 1323, 1282, 1100, 746, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.32-7.18 (5H, m), 6.39 (1H, t,  $J$  = 5.9 Hz), 3.05-2.98 (4H, m), 2.69 (2H, s), 1.50 (3H, s), 1.30 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  180.8 (C=O), 139.6 (C), 135.9 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 72.2 (C), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 231.1492; Found: 231.1497. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16. Found: C, 72.97; H, 7.99; N, 11.88.



#### 1-(3'-(p-Bromophenyl)propylidene)-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11b).

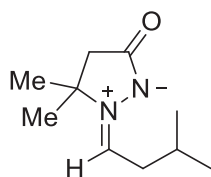
Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (571 mg, 5.00 mmol) and 3-(p-bromophenyl)propionaldehyde (1.07 g, 5.25 mmol) in methanol (5.0 mL), the title

compound was obtained as yellow solid after flash chromatography followed by trituration in Et<sub>2</sub>O (1.21 g, 3.91 mmol, 78%). *R<sub>f</sub>* = 0.10 (AcOEt/MeOH: 8/2). m.p. 129-130 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3210, 3028, 2971, 2927, 2882, 1667, 1596, 1330, 1325, 1116, 800 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.42 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.08 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.38 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 3.05-2.91 (4H, m), 2.70 (2H, s), 1.52 (6H, s). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  180.6 (C=O), 138.5 (C), 134.7 (CH), 131.7 (CH), 129.9 (CH), 120.4 (C), 72.2 (C), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>3</sub>). MS (ESI): *m/z* 309.0 and 311.1 [(M+H)<sup>+</sup>]. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O: C, 54.38; H, 5.54; N, 9.06. Found: C, 53.95; H, 5.69; N, 8.77.



### 1-Hexylidene-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11c).

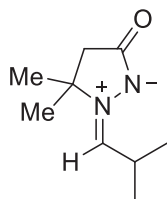
Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (459 mg, 4.00 mmol) and hexanal (0.51 mL, 4.25 mmol) in methanol (1.0 mL), the title compound was obtained as pale yellow oil (533 mg, 2.72 mmol, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  6.52 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 2.66-2.59 (4H, m), 1.60-1.50 (8H, m), 1.31-1.24 (4H, m), 0.86-0.81 (3H, m). The analytical data match the published ones.<sup>188</sup>



### 1-(3'-Methylbutylidene)-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11d).

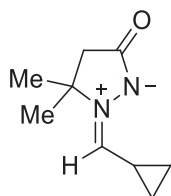
Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (913 mg, 8.00 mmol) and 3-methylbutanal (0.9 mL, 8.40 mmol) in methanol (1.0 mL), the title compound was obtained as a yellow oil (1.37 g, 7.52 mmol, 94%). *R<sub>f</sub>* = 0.22 (AcOEt/MeOH: 8/2). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3207, 2959, 2871, 1663, 1588, 1324, 1282, 1265, 1142, 1059, 675, 583 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  6.50 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.69 (2H, s), 2.60 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 2.03 (1H, m), 1.59 (6H, s), 0.98 (6H, d, *J* = 6.7 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  180.7 (C=O), 136.6 (CH), 72.1 (C), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH), 22.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 183.1492; Found: 183.1497.

<sup>188</sup> Keller, M.; Sido, A. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2810-2817.



#### 1-(2'-Methylpropylidene)-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11e).

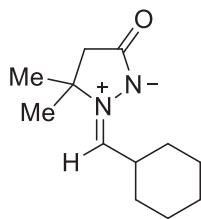
Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (457 mg, 4.00 mmol) and isobutyraldehyde (0.38 mL, 4.18 mmol), the title compound was obtained as yellow solid (487 mg, 2.89 mmol, 72%).  $R_f = 0.18$  (AcOEt/MeOH: 8/2). m.p. = 100-103 °C, (litt.,<sup>189</sup> 92-94 °C). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2971, 2927, 2882, 1664, 1588, 1335, 129, 1060, 793  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.30 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 3.30 (1H, m), 2.66 (2H, s), 1.56 (6H, s), 1.14 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  180.6 (C=O), 141.9 (CH), 71.9 (C), 45.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 169.1335; Found: 169.1336. The analytical data match the published ones.<sup>189</sup>



#### 1-Cyclopropylmethylene-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11f).

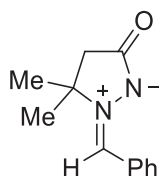
Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (456 mg, 4.00 mmol) and cyclopropanecarboxaldehyde (0.32 mL, 4.22 mmol) in methanol (1.0 mL), the title compound was obtained as white solid (608 mg, 3.66 mmol, 91%).  $R_f = 0.18$  (AcOEt/MeOH: 8/2). m.p. = 185-186 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3059, 2994, 2968, 1664, 1601, 1420, 1340, 1313, 1279, 1212, 1057, 956, 857, 796, 782, 674, 581  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.01 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 2.63 (2H, s), 2.56-2.44 (1H, m), 1.52 (6H, s), 1.22-1.15 (2H, m), 0.94-0.89 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  180.2 (C=O), 141.2 (CH), 71.3 (C), 45.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.1 (CH), 9.0 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 167.1179; Found: 167.1184.

<sup>189</sup> Sibi, K. M.; Rane, D.; Stanley, L. M.; Soeta, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2971-2974.



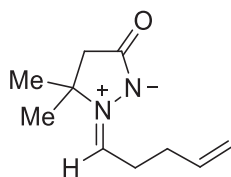
### 1-Cyclohexylmethylene-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11g).

Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (570 mg, 5.00 mmol) and cyclohexanecarboxaldehyde (0.64 mL, 5.25 mmol), the title compound was obtained as a white glassy solid (865 mg, 4.15 mmol, 83%).  $R_f$  = 0.45 (AcOEt/MeOH: 8/2).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.30 (1H, d,  $J$  = 7.7 Hz.), 3.15-3.02 (1H, m), 2.65 (1H, s), 1.90-1.86 (2H, m), 1.72-1.68 (3H, m), 1.54 (6H, s), 1.35-1.15 (5H, m). The analytical data match the published ones.<sup>188</sup>



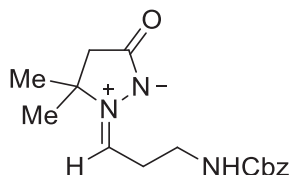
### 1-Benzylidene-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11h).

Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (817 mg, 7.10 mmol) and benzaldehyde (1.0 mL, 7.50 mmol) in methanol (2.0 mL), the title compound was obtained as white solid (1.29 g, 6.40 mmol, 90%).  $R_f$  = 0.30 (AcOEt/EtOH: 8/2). m.p. 137-139 °C, (litt.,<sup>128</sup> 140-142 °C).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.38-8.35 (2H, m), 7.51-7.49 (3H, m), 7.04 (1H, s), 2.78 (2H, s), 1.73 (1H, s). The analytical data match the published ones.<sup>128</sup>



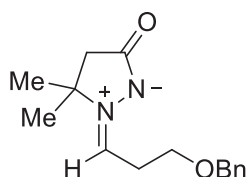
### 1-(Pent-4'en-1'-ylidene)-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11i).

Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (459 mg, 4.00 mmol) and pent-4-enal (0.43 mL, 4.25 mmol), the title compound was obtained as a yellow oil (551 mg, 3.06 mmol, 76%).  $R_f$  = 0.17 (AcOEt/MeOH: 8/2). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3404, 3076, 2974, 2932, 1665, 1588, 1327, 1135, 1054, 999, 913, 674, 645, 582, 556  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.50 (1H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 5.83-5.70 (1H, m), 5.06-4.99 (2H, m), 2.79-2.72 (2H, m), 2.65 (2H, s), 2.38-2.31 (2H, m), 1.54 (6H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  180.7 (C=O), 136.5 (CH), 136.1 (CH), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 72.1 (C), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 181.1335; Found: 181.1336.



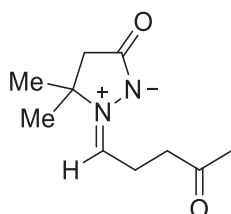
**1-(3'-(Benzyloxycarbonyl)amino)propylidene)-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11j).**

Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (1.14 g, 10.00 mmol) and 3-((benzyloxycarbonyl)amino)propionaldehyde (2.07 g, 10.00 mmol), the title compound was obtained as a pale yellow viscous oil (2.30 g, 7.58 mmol, 76%).  $R_f$  = 0.12 (AcOEt/MeOH: 8/2). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3243, 3035, 2973, 2937, 1709, 1665, 1588, 1526, 1337, 1316, 1246, 1128, 1056, 1002, 739, 697, 675, 582  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.31-7.30 (5H, br s), 6.78 (1H, t,  $J$  = 5.9 Hz), 6.22 (1H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 5.04 (2H, s), 3.51-3.45 (2H, m), 2.91-2.85 (2H, m), 2.60 (2H, s), 1.46 (6H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  181.0 (C=O), 157.2 (C), 136.7 (C), 136.4 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 72.3 (C), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 304.1656; Found: 304.1667.



**1-(3'-(Benzyloxy)propylidene)-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11k).**

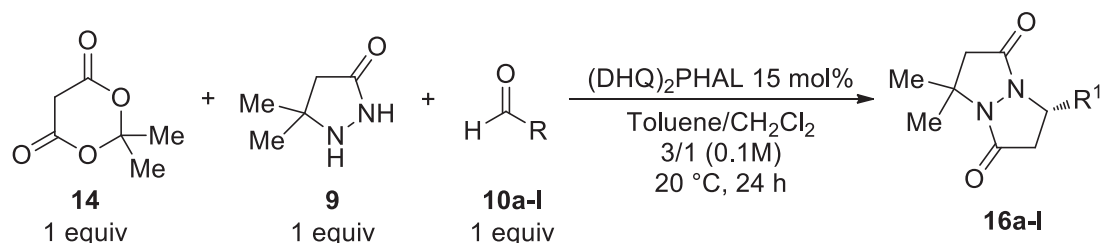
Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (456 mg, 4.00 mmol) and 3-(benzyloxy)propanal (690 mg, 4.20 mmol), the title compound was obtained as yellow oil (800 mg, 3.07 mmol, 77%).  $R_f$  = 0.18 (AcOEt/MeOH: 8/2). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3401, 3032, 2972, 2932, 2866, 1667, 1589, 1332, 1307, 1094, 1307, 1094, 1057, 1028, 738, 699, 676, 584  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.39-7.28 (5H, m), 6.62 (1H, t,  $J$  = 5.8 Hz), 4.50 (2H, s), 3.71 (2H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 2.94 (2H, app. q,  $J$  = 5.8 Hz), 2.67 (2H, s), 1.56 (6H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  180.7 (C=O), 137.8 (C), 134.8 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 73.1 ( $\text{CH}_2$ ), 72.2 (C), 65.6 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 261.1598; Found: 261.1613.



**1-(4'-Oxopentylidene)-5,5-dimethyl-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (11l).**

Following the general procedure with 5,5-dimethylpyrazolidin-3-one (456 mg, 4.00 mmol) and 4-oxopentanal (421 mg, 4.20 mmol), the title compound was obtained as a beige solid

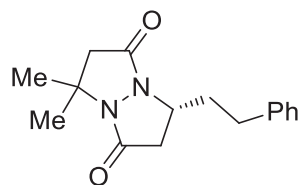
(455 mg, 2.32 mmol, 58%).  $R_f$  = 0.13 (AcOEt/MeOH: 8/2). m.p. = 100-105 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3048, 2979, 1707, 1670, 1588, 1372, 1318, 1280, 1170, 1121, 1045, 674, 564  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.76 (1H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 2.95 (2H, t,  $J$  = 6.3 Hz), 2.76-2.70 (2H, m), 2.64 (2H, s), 2.12 (3H, s), 1.53 (6H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  207.5 (C=O), 180.8 (C=O), 136.5 (CH), 72.0 (C), 45.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 197.1285; Found: 197.1281.



### Representative general procedures for the enantioselective synthesis of pyrazolidinones 16a-l.

Pyrazolidinone **9** (28.5 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), Meldrum's acid **14** (36.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (29.2 mg, 0.038 mmol, 0.15 equiv.) were dissolved in a mixture of toluene/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3/1, 2.5 mL) or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.25 mL). The appropriate aldehyde **10** (0.25 mmol, 1.0 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred at 20 °C for 24 hours. The crude mixture was then washed with  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution (10% w/w) and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (AcOEt) to afford product **16**.

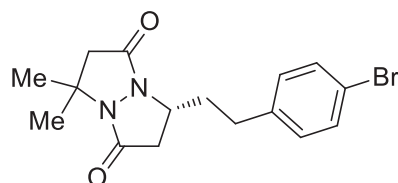
*Remark: all major enantiomers turned out to be levo (-) isomers with regard to the chiral detector (polarimeter) during HPLC analyses.*



### (*R*)-3,3-Dimethyl-7-phenethyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazole-1,5-dione (**16a**).

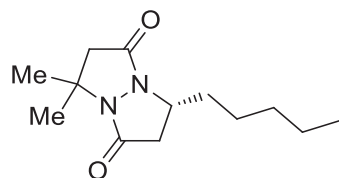
The title compound was prepared according to the above general procedure as a grey solid (50.3 mg, 0.19 mmol, 74% in 9:91 *er*) from 3-phenylpropionaldehyde **10a** (35  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol). Recrystallization in  $\text{Et}_2\text{O}$  increased the optical purity to 1:99 (38.7 mg, 0.14 mmol, 72%).  $R_f$  = 0.24 (AcOEt). m.p. 97-100 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -112.7 ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2926, 1661, 1287, 752, 701  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.32-7.27 (2H, m), 7.22-7.20 (3H, m), 4.27 (1H, ddt,  $J$  = 10.3, 7.5, 5.3 Hz), 3.07 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 10.0 Hz), 2.75-2.70 (4H, m), 2.59 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 5.0 Hz), 2.40-2.28 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.56 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  164.4 (C=O), 164.1 (C=O), 140.4 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 126.5 (CH), 59.0 (C), 51.4 (CH), 50.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$

$[(M+H)^+]$ : 273.1598; Found: 273.1592. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 90/10, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{mino}}$  = 11.2 min for *S* enantiomer;  $t_{\text{major}}$  = 12.5 min for *R* enantiomer).



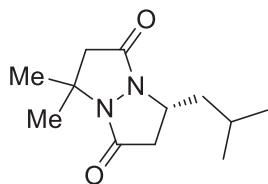
**(*R*)-3,3-Dimethyl-7-(2'-(*p*-bromophenyl)ethyl)tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazole-1,5-dione (16b).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid (70.2 mg, 0.20 mmol, 80% in 10:90 *er*) from 3-(4-bromophenyl)propanal **10b** (53.3 mg, 0.25 mmol). Recrystallization in *i*-PrOH afforded an enantiopur sample (35.0 mg, 0.10 mmol, 50%). m.p. 140-141 °C (*i*-PrOH).  $R_f$  = 0.15 (AcOEt/MeOH, 95/5).  $[\alpha]_D^{20}$  -82.3 ( $c$  1.04, CHCl<sub>3</sub>). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2977, 2927, 1670, 1347, 1321, 1285, 820, 537 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  8.41 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.09 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 4.25 (1H, dt,  $J$  = 11.6, 5.9 Hz), 3.07 (1H, dd,  $J$  = 17.2, 10.0 Hz), 2.75 (2H, s), 2.68 (2H, t,  $J$  = 7.93 Hz), 2.57 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 4.9 Hz), 2.34-2.23 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.55 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  164.4 (C=O), 163.9 (C=O), 139.2 (C), 131.6 (CH), 130.1 (CH), 120.1 (C), 58.9 (C), 51.0 (CH), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>). MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  351.1 and 353.1  $[(M+H)^+]$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br  $[(M+H)^+]$ : 351.0708 and 353.0688; Found: 351.0701 and 353.0684. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 90/10, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{mino}}$  = 17.5 min for *S* enantiomer;  $t_{\text{major}}$  = 20.1 min for *R* enantiomer).



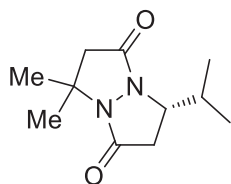
**(*R*)-3,3-Dimethyl-7-pentyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazole-1,5-dione (16c).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a colorless oil (42.9 mg, 0.18 mmol, 72% in 6.5:93.5 *er*) from hexanal **10c** (31  $\mu$ L, 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.20 (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2929, 2860, 1678, 1459, 1315, 1290, 539 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  4.25-4.16 (1H, m), 3.04 (1H, dd,  $J$  = 17.2, 10.0 Hz), 2.75 (2H, s), 2.54 (1H, dd,  $J$  = 17.2, 4.9 Hz), 1.97-1.90 (1H, m), 1.64-1.54 (1H, m), 1.61 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.30-1.22 (6H, m), 0.88-0.84 (3H, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  164.0 (C=O), 163.9 (C=O), 58.8 (C), 51.7 (CH), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $[(M+H)^+]$ : 239.1754; Found: 239.1760. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 95:5, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{mino}}$  = 11.8 min for *S* enantiomer;  $t_{\text{major}}$  = 13.0 min for *R* enantiomer).



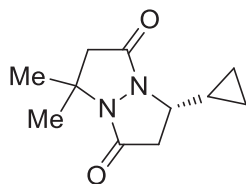
**(R)-3,3-Dimethyl-7-isobutyltetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (16d).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid (38.7 mg, 0.17 mmol, 69% in 96:4 *er*) from isovaleraldehyde **10d** (27  $\mu$ L, 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.25 (AcOEt). m.p. 72-76 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  2957, 2930, 2871, 1670, 1334, 1290  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.34-4.24 (1H, m), 3.06 (1H, dd,  $J$  = 17.1, 9.9 Hz), 2.76 (2H, s), 2.54 (1H, dd,  $J$  = 17.2, 4.8 Hz), 2.01-1.92 (1H, m), 1.74-1.64 (4H, m), 1.56 (3H, s), 1.48-1.25 (1H, m), 0.99 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 0.94 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  164.4 (C=O), 164.3 (C=O), 59.0 (C), 50.5 (CH), 50.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 (CH), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$  [(M+H) $^+$ ]: 225.1598; Found: 225.1603. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH 95/5, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}}$  = 14.8 min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}}$  = 20.6 min for *S* enantiomer).



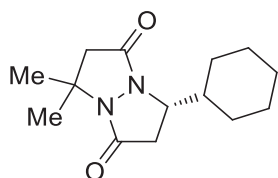
**(R)-3,3-Dimethyl-7-isopropyltetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (16e).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid (35.2 mg, 0.17 mmol, 67% in 11.5:88.5 *er*) from isobutyraldehyde **10e** (23  $\mu$ L, 0.25 mmol). Recrystallization in AcOEt/heptane afforded an enantiopure sample (24.6 mg, 0.12 mmol, 70%).  $R_f$  = 0.30 (AcOEt). m.p. 130-131 °C (AcOEt/Hept).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -182.3 (*c* 0.92,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2971, 2927, 2882, 1667, 1380, 1332, 786  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.14-4.07 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J$  = 10.7, 4.8 Hz), 2.74 (2H, s), 2.57 (1H, dd,  $J$  = 10.7, 4.8 Hz), 2.29-2.18 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.52 (3H, s), 0.93 (3H, d,  $J$  = 4.8 Hz), 0.90 (3H, d,  $J$  = 4.8 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  164.8 (C=O), 164.2 (C=O), 58.7 (C), 56.2 (CH), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 (CH), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$  [(M+H) $^+$ ]: 211.1441; Found: 211.1441. Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 62.83; H, 8.63; N, 13.32. Found: C, 62.69; H, 8.66; N, 13.13. HPLC analysis: chiral column IB (heptane/*i*-PrOH: 80/20, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}}$  = 8.9 min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}}$  = 22.6 min for *S* enantiomer).



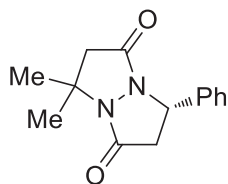
**(R)-3,3-Dimethyl-7-cyclopropyltetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (16f).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a colorless oil (30.1 mg, 0.14 mmol, 58% in 92:8 *er*) from cyclopropanecarboxaldehyde **10f** (19  $\mu$ L, 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.30 (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3552, 2977, 2934, 1674, 1312, 1021, 539  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.80 (1H, ddd,  $J$  = 10.1, 7.7, 4.3 Hz), 3.09 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 10.1 Hz), 2.75 (2H, s), 2.64 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 4.3 Hz), 1.62 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.17-1.09 (1H, m), 0.69-0.51 (3H, m), 0.35-0.27 (1H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  164.5 (C=O), 164.3 (C=O), 59.1 (C), 55.4 (CH), 50.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 15.1 (CH), 3.8 ( $\text{CH}_2$ ), 2.1 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$  209.1285; Found: 209.1289. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 98/2, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}}$  = 84.6 min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}}$  = 93.9 min for *S* enantiomer).



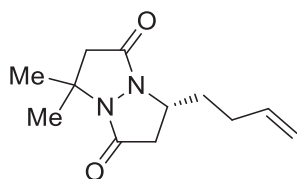
**(R)-3,3-Dimethyl-7-cyclohexyltetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (16g).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a pale yellow oil (30.0 mg, 0.12 mmol, 48% in 87:13 *er*) from cyclohexanecarboxaldehyde **10g** (30  $\mu$ L, 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.17 (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3488, 2925, 2853, 1677, 1449, 1318, 539  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.15-4.09 (1H, m), 2.95 (1H, dd,  $J$  = 17.5, 10.5 Hz), 2.78 (2H, s), 2.64 (1H, dd,  $J$  = 17.5, 4.3 Hz), 1.81-1.56 (5H, m), 1.65 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.28-1.08 (6H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  164.9 (C=O), 164.5 (C=O), 58.9 (C), 55.8 (CH), 49.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 (CH), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 251.1754; Found: 251.1760. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 90/10, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}}$  = 10.1 min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}}$  = 11.4 min for *S* enantiomer).



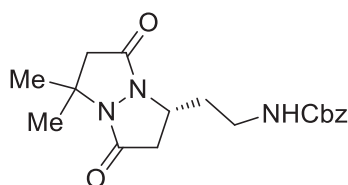
**(R)-3,3-Dimethyl-7-phenyltetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (16h).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid (37.8 mg, 0.15 mmol, 62% in 8.5:91.5 *er*) at 0 °C for 4 days from benzaldehyde **10h** (25  $\mu$ L, 0.25 mmol) and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (19.5 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.25 mL). Recrystallization in MTBE afforded an enantiopure sample (19.6 mg, 0.08 mmol, 53%). m.p. 130-131 °C (MTBE). *R<sub>f</sub>* = 0.33 (AcOEt).  $[\alpha]_D^{20}$  -181.8 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). IR (neat)  $\nu_{\max}$ , 3050, 2977, 2932, 1669, 1327, 1309, 774, 771, 694 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.42-7.31 (5H, m), 5.27 (1H, dd, *J* = 10.7, 4.8 Hz), 3.45 (1H, dd, *J* = 17.4, 10.7 Hz), 2.87 (1H, dd, *J* = 17.4, 4.8 Hz), 2.82 (2H, s), 1.71 (3H, s), 1.65 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  164.4 (C=O), 163.7 (C=O), 138.8 (C), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 125.8 (CH), 59.2 (C), 54.1 (CH), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 245.1285; Found: 245.1283. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 85/15, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, *t*<sub>mino</sub> = 9.8 min for *S* enantiomer; *t*<sub>majo</sub> = 13.1 min for *R* enantiomer).



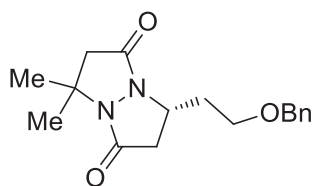
**(R)-3,3-Dimethyl-7-(but-3'-en-1'-yl)-tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (16i).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a colorless oil (28.9 mg, 0.13 mmol, 52% in 91:9 *er*) from 4-pentenal **10i** (25  $\mu$ L, 0.25 mmol). *R<sub>f</sub>* = 0.17 (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3528, 2976, 2932, 1675, 1315, 1288, 911, 539 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  5.85-5.72 (1H, m), 5.09-4.98 (2H, m), 4.29-4.20 (1H, m), 3.05 (1H, dd, *J* = 17.3, 10.0 Hz), 2.75 (2H, s), 2.56 (1H, dd, *J* = 17.3, 5.0 Hz), 2.18-2.03 (3H, m), 1.78-1.66 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.55 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  164.2 (C=O), 164.0 (C=O), 136.7 (CH), 116.0 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (C), 51.2 (CH), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 223.1441; Found: 223.1447. HPLC analysis: chiral column IC (heptane/*i*-PrOH: 70/30, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm, *t*<sub>majo</sub> = 11.9 min for *R* enantiomer; *t*<sub>mino</sub> = 43.1 min for *S* enantiomer).



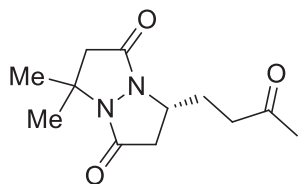
**(R)-3,3-Dimethyl-7-(2'-((benzyloxycarbonyl)amino)ethyl)-tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (16j).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a pale yellow oil (52.6 mg, 0.15 mmol, 61% in 91:9 *er*) from 3-((benzyloxycarbonyl)amino)propionaldehyde **10j** (51.8 mg, 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.10 (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3328, 2935, 1668, 1529, 1322, 1246, 1135, 1014, 730, 598, 538  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.35-7.29 (5H, m), 5.78-5.74 (1H, m), 5.08 (2H, m), 4.34-4.28 (1H, m), 3.55-3.44 (1H, m), 3.17-3.05 (2H, m), 2.74 (2H, s), 2.51 (1H, dd,  $J$  = 17.4, 4.3 Hz), 1.93-1.86 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.52 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  165.5 (C=O), 164.5 (C=O), 156.6 (C=O), 136.6 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 59.3 (C), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.0 (CH), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 346.1761; Found: 346.1768. HPLC analysis: chiral column IC (heptane/*i*-PrOH: 50/50, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}}$  = 24.2 min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}}$  = 55.1 min for *S* enantiomer).

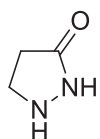


**(R)-3,3-Dimethyl-7-(2'-(benzyloxy)ethyl)-tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (16k).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a pale yellow oil (19.5 mg, 0.06 mmol, 26% in 8.5:91.5 *er*) from 3-(benzyloxy)propanal **10k** (41.1 mg, 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.19 (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3110, 3080, 3028, 2971, 2930, 2864, 1680, 1317, 1100, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.39-7.28 (5H, m), 4.54-4.36 (3H, m), 3.65-3.58 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 10.1 Hz), 2.74 (2H, s), 2.73 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 5.2 Hz), 2.34-2.24 (1H, m), 2.03-1.90 (1H, m), 1.63 (3H, s), 1.54 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  164.4 (C=O), 164.3 (C=O), 138.1 (C), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 73.4 ( $\text{CH}_2$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 58.9 (C), 50.2 (CH), 50.1 ( $\text{CH}_2$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 303.1703; Found: 303.1710. HPLC analysis: chiral column IB (heptane/*i*-PrOH: 80/20, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}}$  = 13.0 min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}}$  = 31.8 min for *S* enantiomer).

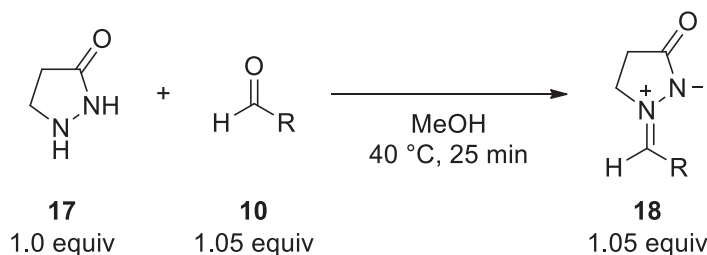


**(R)-3,3-Dimethyl-7-(3'-oxobutyl)-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazole-1,5-dione (16l).** The title compound was prepared according to the above general procedure as a colorless oil (20.8 mg, 0.09 mmol, 35% in 92:8 *er*) from 4-oxopentanal **10l** (25.0 mg, 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.07 (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2973, 2934, 2864, 1674, 1320, 1289, 1167, 540  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.30–4.21 (1H, m), 3.09 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 10.1 Hz), 2.72 (2H, s), 2.69–2.61 (2H, m), 2.48 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 4.4 Hz), 2.16 (3H, s), 2.08–1.85 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.55 (3H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  207.3 (C=O), 165.2 (C=O), 164.4 (C=O), 59.1 (C), 50.9 (CH), 49.9 ( $\text{CH}_2$ ), 41.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$  [(M+H) $^+$ ]: 239.1390; Found: 239.1388. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 95/5, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}}$  = 49.7 min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}}$  = 59.9 min for *S* enantiomer).



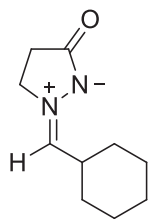
### pyrazolidin-3-one (17)

Hydrazine hydrate (1.30 mL, 26.7 mmol, 1.2 equiv.), was added to a solution of methylacrylate (2.0 mL, 22.2 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (20 mL) at 0 °C, then heated to reflux for four hours. The crude reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the resulting mixture was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  85/15) and isolated as a colorless oil (487 mg, 5.5 mmol, 25%).  $R_f$  = 0.26  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  85/15.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.49 (2H, t,  $J$  = 7.7 Hz), 2.49 (2H, t,  $J$  = 7.7 Hz).



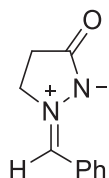
### General procedure for the synthesis of pyrazolidin-3-one derived azomethine imines. (18)

To a solution of pyrazolidin-3-one (1.00 equiv.) in methanol was added the corresponding aldehyde (1.05 equiv.) at room temperature. After stirring for 25 min at 40 °C,  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) was added. The precipitate was collected by filtration and washed with pentane to afford after the desired azomethine imine.



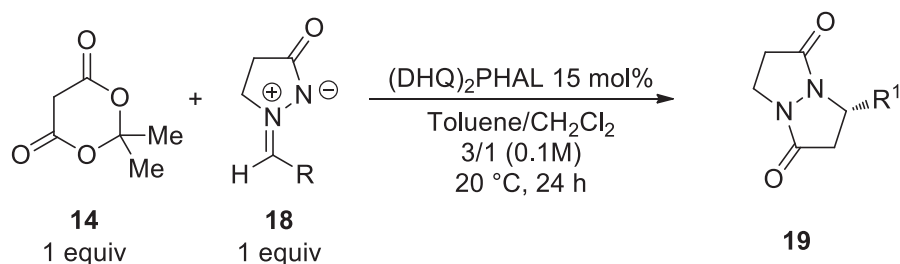
### 1-Cyclohexylmethylene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (18g).

Following the general procedure with pyrazolidin-3-one (349 mg, 4.12 mmol) and cyclohexanecarboxaldehyde (0.51 mL, 4.14 mmol) in methanol (0.6 mL), the title compound was obtained as white solid (388 mg, 2.15 mmol, 52%). m.p. 149-151 °C, (litt., 160-161 °C). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 6.34 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 4.29 (2H, t, *J* = 8.3 Hz), 3.23-3.13 (1H, m), 2.78 (2H, t, *J* = 8.3 Hz), 1.97-1.93 (2H, m), 1.76-1.68 (3H, m), 1.44-1.16 (5H, m). The analytical data match the published ones.<sup>128</sup>



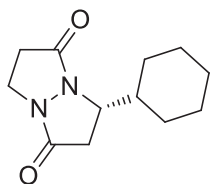
### 1-Benzylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide (18h).

Following the general procedure with pyrazolidin-3-one (438 mg, 5.10 mmol) and benzaldehyde (0.52 mL, 5.12 mmol) in methanol (0.5 mL), the title compound was obtained as white solid (536 mg, 3.08 mmol, 60%). m.p. 194-196 °C, (litt., 194-195 °C). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.33-8.29 (2H, m), 7.49-7.47 (3H, m), 7.10 (1H, s), 4.56-4.50 (2H, m), 2.86-2.80 (2H, m). The analytical data match the published ones.<sup>128</sup>



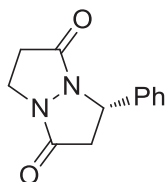
### Representative general procedure for the enantioselective synthesis of pyrazolidinones 19.

Azomethine imine **18** (0.40 mmol, 1.0 equiv.), (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (31.2 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv.), and Meldrum's acid **14** (57.7 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) and toluene (3.0 mL) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 24 hours. The crude mixture was washed with 1 mL of a Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (10% w/w), the organic phase evaporated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (AcOEt) to afford product **19**.



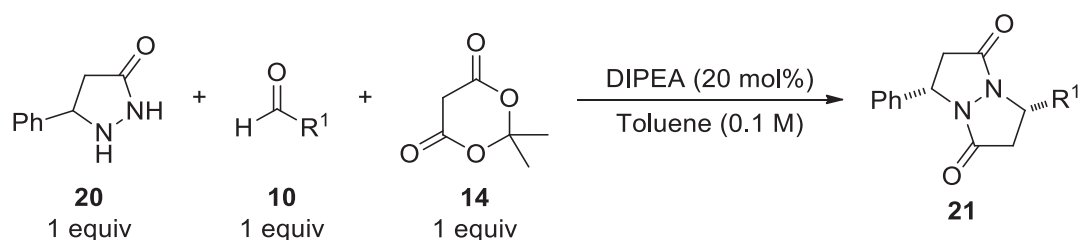
**(R)-3-Cyclohexyltetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (19g).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid (49.8 mg, 0.22 mmol, 56% in 55.5:44.5 *er*) from azomethine imine **18g** (72.1 mg, 0.40 mmol).  $R_f = 0.18$  (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2922, 2852, 1691, 1325, 1295, 1272, 1221, 972, 712, 547  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.19-4.04 (2H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 2.92-2.79 (3H, m), 2.63 (1H, dd,  $J = 17.8, 3.8$  Hz), 1.80-1.59 (5H, m), 1.33-1.05 (6H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  171.4 (C=O), 171.0 (C=O), 57.8 (CH), 42.1 (CH), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 223.1441; Found: 223.1448. HPLC analysis: chiral column IB (heptane/*i*-PrOH: 60/40, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}} = 9.3$  min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}} = 71.8$  min for *S* enantiomer).



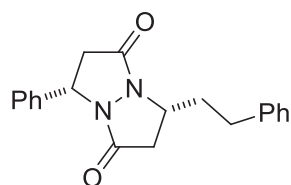
**(R)-3-Phenyltetrahydropyrazolo[1,2-a]pyrazole-1,5-dione (19h).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid (51.0 mg, 0.24 mmol, 59% in 55.5:44.5 *er*) from azomethine imine **18h** (69.8 mg, 0.40 mmol).  $R_f = 0.40$  (AcOEt). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3110, 3080, 3028, 2971, 2930, 2864, 1684, 1314, 1263, 770, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.42-7.30 (5H, m), 5.37 (1H, dd,  $J = 10.5, 4.2$  Hz), 4.23 (1H, dt,  $J = 11.9, 7.5$  Hz), 3.83-3.72 (1H, m), 3.33 (1H, dd,  $J = 17.7, 10.5$  Hz), 2.92-2.86 (3H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  171.1 (C=O), 170.3 (C=O), 139.4 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 125.8 (CH), 55.3 (CH), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 217.0972; Found: 217.0974. HPLC analysis: chiral column OJ-H (heptane/*i*-PrOH: 70/30, flow rate 1 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}} = 49.4$  min for *R* enantiomer;  $t_{\text{minor}} = 82.8$  min for *S* enantiomer).



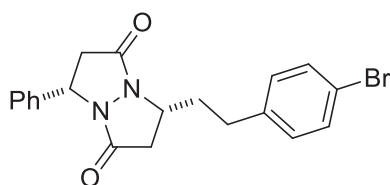
### Representative general procedure for the diastereoselective synthesis of pyrazolidinones **21**.

Pyrazolidinone **20**<sup>13</sup> (40.5 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), Meldrum's acid **14** (36.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), DIPEA (9  $\mu$  L, 0.05 mmol, 0.2 equiv.), the appropriate aldehyde **10** (0.25 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in toluene (2.5 mL) and the reaction mixture was stirred at the appropriate temperature during the required time. The crude mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (AcOEt to AcOEt/MeOH: 95/5) to afford product **21**. The major diastereoisomer could be easily separated during the purification step. The diastereoisomeric ratio (d.r.) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude reaction mixture.



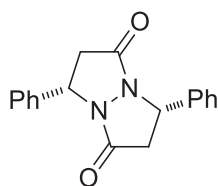
### *cis*-3-Phenethyl-7-phenyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazole-1,5-dione (**21a**).

The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid after 14 hours stirring at 40 °C (70.5 mg, 0.22 mmol, 89% in >98:2 *d.r.*) from 3-phenylpropionaldehyde **10a** (35  $\mu$ L, 0.25 mmol). *R*<sub>f</sub> = 0.15 (AcOEt/MeOH, 95/5). m.p. 109-110 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2926, 1687, 1660, 1330, 1313, 726, 700, 548 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.43-7.20 (10H, m), 5.39 (1H, dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz), 4.47-4.39 (1H, m), 3.34 (1H, dd, *J* = 17.7, 10.5 Hz), 3.03 (1H, dd, *J* = 17.7, 9.8 Hz), 2.90-2.78 (3H, m), 2.57 (1H, dd, *J* = 17.7, 3.6 Hz), 2.27-2.17 (1H, m), 2.03-1.91 (1H, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  171.1 (C=O), 170.7 (C=O), 140.5 (C), 139.6 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.2 (CH), 125.4 (CH), 54.7 (CH), 52.4 (CH), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 321.1603; Found: 321.1607.



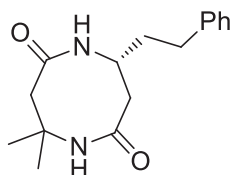
***cis*-3-(4-Bromophenethyl)-7-phenyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazole-1,5-dione (21b).**

The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid after 14 hours stirring at 40 °C (95.5 mg, 0.24 mmol, 96% in >98:2 *d.r.*) from 3-(4-bromophenyl)propanal **10b** (53.3 mg, 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.10 (AcOEt). m.p. 139-140 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  2926, 1688, 1659, 1496, 1356, 1318, 701, 550  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.43-7.28 (7H, m), 7.12 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 5.39 (1H, dd,  $J$  = 10.5, 3.9 Hz), 4.44-4.34 (1H, m), 3.33 (1H, dd,  $J$  = 17.7, 10.5 Hz), 3.03 (1H, dd,  $J$  = 17.7, 9.8 Hz), 2.86 (1H, dd,  $J$  = 17.9, 3.9 Hz), 2.75 (2H, dd,  $J$  = 7.4 Hz), 2.55 (1H, dd,  $J$  = 17.8, 3.6 Hz), 2.23-2.10 (1H, m), 1.97-1.86 (1H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  171.2 (C=O), 170.9 (C=O), 139.5 (C), 139.5 (C), 131.5 (CH), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 125.4 (CH), 120.0 (C), 54.7 (CH), 52.2 (CH), 41.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ). MS (ESI $^+$ ):  $m/z$  399.7 and 401.7  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ : C, 60.16; H, 4.80; N, 7.02. Found: C, 59.99; H, 4.92; N, 6.80.



***cis*-3,7-Diphenyltetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazole-1,5-dione (21h).**

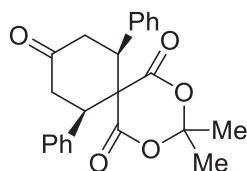
The title compound was prepared according to the above general procedure as a white solid after 48 hours stirring at 20 °C (60.5 mg, 0.21 mmol, 83% in 93:7 *d.r.*) from benzaldehyde **10h** (25  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol).  $R_f$  = 0.20 (AcOEt). m.p. 88-89 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3100, 3050, 3028, 2971, 2932, 1679, 1304, 775, 713, 695  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.31-7.43 (10H, m), 5.45 (2H, dd,  $J$  = 10.6, 4.2 Hz), 3.38 (2H, dd,  $J$  = 17.7, 10.6 Hz), 2.92 (2H, dd,  $J$  = 17.7, 4.3 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  170.7 (C=O), 139.5 (C), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 125.4 (CH), 55.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.2 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 293.1290; Found: 293.1282.



**(*R*)-4,4-Dimethyl-8-phenethyl-1,5-diazocane-2,6-dione (22a).**

Dry liquid ammonia was condensed at -78 °C in a three-necked round bottom flask equipped with a Dewar condenser cooled with solid  $\text{CO}_2$  in acetone. A solution of

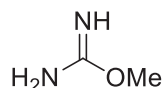
bicyclopiazolidinone **16a** (58.0 mg, 0.21 mmol, 7.5:92.5 *er*) in dry degassed THF (10 mL) was added followed by sodium metal (14.7 mg, 0.64 mmol). The solution became blue in 5 minutes and then discolored to a white cloudy solution. The resulting mixture was stirred for 1 hour at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  before an excess of solid  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature until  $\text{NH}_3$  has been distilled off. Water was added and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (AcOEt to AcOEt/MeOH: 95/5) to afford product **22a** (33.0 mg, 0.12 mmol, 57% in 9.5:90.5 *er*).  $R_f = 0.10$  (AcOEt/MeOH, 95/5). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$ , 3210, 3067, 2971, 2926, 1651, 1453, 1411, 1244, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.96 (1H, br s), 7.4 (1H, s), 7.31-7.17 (5H, m), 3.56-3.44 (m, 1H), 2.89-2.56 (m, 6H), 2.13-2.01 (1H, m), 1.96-1.84 (1H, m), 1.44 (6H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  173.6 (C=O), 173.3 (C=O), 141.0 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 126.4 (CH), 51.5 (C), 49.1 (CH), 46.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_3$ ), 30.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 275.1754; Found: 275.1758. HPLC analysis: chiral column AD-H (heptane/*i*-PrOH: 70/30, flow rate 1 mL/min, UV 230 nm,  $t_{\text{mino}} = 15.5$  min for *S* enantiomer;  $t_{\text{majo}} = 31.4$  min for *R* enantiomer).



### 3,3-dimethyl-7,11-diphenyl-2,4-dioxaspiro[5.5]undecane-1,5,9-trione (**31**)

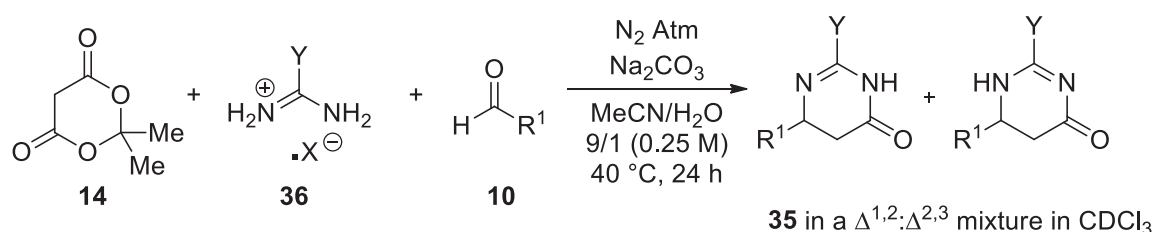
Purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Petroleum ether 1/9) and isolated as a white solid.  $R_f = 0.14$  (EtOAc/Petroleum ether 1/9).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.36-7.22 (10H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.3$  Hz), 3.72 (1H, app t,  $J = 14.6$  Hz), 2.65 (1H, dd,  $J = 15.0, 4.2$  Hz), 0.55 (6H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  207.8 (C=O), 168.3 (O-C=O), 165.4 (O-C=O), 137.2 (C), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 106.5 (C), 60.7 (C), 50.2 (CH), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ). The data were in accordance with literature.<sup>72</sup>

### 1.3. Synthèse de pyrimidinones



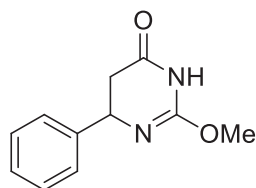
#### ***O*-methyl-isourea (34a)**

*O*-Methylisourea hemisulfate salt **36a** (1.232 g, 10 mmol, 1.0 equiv.), was dissolved in aqueous NaOH (1.0 M) (15 mL) and extracted with AcOEt (5x30 mL). The organic extract was dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure to give **34a** as a white solid (153.3 mg, 0.51 mmol, 51%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 3.66 (3H, CH<sub>3</sub>, s). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>CN) δ<sub>H</sub> 4.73 (3H, C=NH et CNH<sub>2</sub>, s), 3.58 (3H, CH<sub>3</sub>, s).



#### **Representative general procedure for the synthesis of pyrimidinones (35).**

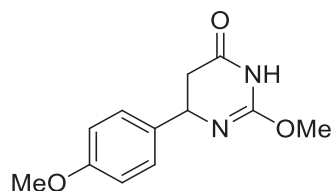
Meldrum's acid **14** (72.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), sodium carbonate (58.4 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and isourea salt **36** under nitrogen atmosphere were dissolved in acetonitrile (1.8 mL) and water (0.2 mL). The aldehyde **10** was then added and the mixture stirred at 40 °C (oil bath temperature) for 24 hours. The crude reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtrated through celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the resulting mixture was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 unless otherwise mentioned) to afford product **35**.



#### **2-methoxy-6-phenyl-5,6-dihydropyrimidin-4-one (35ah).**

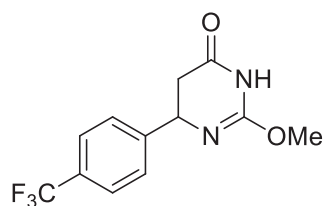
The title compound was prepared according to the above general procedure from benzaldehyde **10h** (51 μl, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a white solid (80.9 mg, 0.395 mmol, 79%), displaying a 86/14 mixture of Δ<sup>1,2</sup> (*majo*) and Δ<sup>2,3</sup> (*mino*) isomers by <sup>1</sup>H NMR in CDCl<sub>3</sub>. *R*<sub>f</sub> = 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). m.p. 146 °C. IR (neat) ν<sub>max</sub> 3103, 2943, 1678, 1450, 1246, 757, 693 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.82 (1H *majo*, br s), 7.41-7.28 (5H *majo* and *mino*, m), 5.61 (1H *mino*, br s), 4.78 (1H *majo*, dd, *J* = 11.7, 5.3 Hz), 4.73

(1H *mino*, m), 3.95 (3H *mino*, s), 3.87 (3H *majo*, s), 2.79 (1H *mino*, m), 2.78 (1H *majo*, dd,  $J = 16.7, 5.3$  Hz), 2.66 (1H *mino*, dd,  $J = 15.7, 11.4$  Hz), 2.45 (1H *majo*, dd,  $J = 16.7, 11.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  178.3 (C=O *mino*), 171.3 (C=O *majo*), 165.2 (C2 *mino*), 151.1 (C2 *majo*), 142.7 (C Ar *majo*), 139.3 (C Ar *mino*), 129.4 (CH *mino*), 129.0 (CH *mino*), 128.8 (CH *majo*), 127.5 (CH *majo*), 126.4 (CH *majo* and *mino*), 56.0 (CH *majo*), 55.3 (CH<sub>3</sub> *mino*), 54.4 (CH<sub>3</sub> *majo*), 54.2 (CH *mino*), 39.1 (CH<sub>2</sub> *mino*), 38.4 (CH<sub>2</sub> *majo*). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 205.0972; Found: 205.0977.



### 2-methoxy-6-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydropyrimidin-4-one (35am).

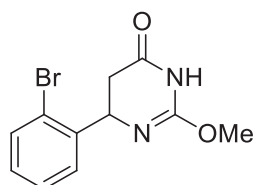
The title compound was prepared according to the above general procedure from *p*-anisaldehyde **10m** (61  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a light yellow solid (86.4 mg, 0.37 mmol, 74%), displaying a 83/17 mixture of  $\Delta^{1,2}$  (*majo*) and  $\Delta^{2,3}$  (*mino*) isomers by  $^1\text{H}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$ .  $R_f = 0.17$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). m.p. 133 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3196, 3115, 2961, 2914, 2836, 1709, 1673, 1513, 1485, 1239, 1210, 1183, 1029, 906, 828, 708  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (1H *majo*, br s), 7.30-7.26 (2H *majo* and *mino*, d, 8.7 Hz), 6.91-6.88 (2H *majo* and *mino*, d, 8.7 Hz), 5.60 (1H *mino*, br s), 4.74-4.69 (1H *majo* and *mino*, m), 3.86 (3H *majo* and *mino*, br s), 3.80 (3H *majo* and *mino*, s), 2.75 (1H *majo* and *mino*, dd,  $J = 16.5, 5.3$  Hz), 2.48-2.39 (1H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  178.7 (C=O *mino*), 172.0 (C=O *majo*), 165.2 (C4' *mino*), 159.9 (C2 *mino*), 158.8 (C4' *majo*), 151.1 (C2 *majo*), 134.8 (C1' *majo*), 131.3 (C1' *mino*), 127.5 (CH *mino*), 127.3 (CH *majo*), 114.5 (CH *mino*), 114.0 (CH *majo*), 55.33 (OCH<sub>3</sub> *majo*), 55.26 (CH *majo*), 55.1 (OCH<sub>3</sub> *mino*), 54.2 (ArOCH<sub>3</sub> *majo* and *mino*), 53.3 (CH *mino*), 38.9 (CH<sub>2</sub> *mino*), 38.3 (CH<sub>2</sub> *majo*). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 235.1077; Found: 235.1080.



### 2-methoxy-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6-dihydropyrimidin-4(3H)-one (35an).

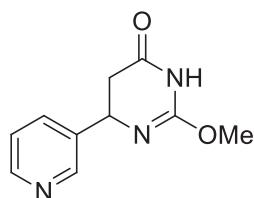
The title compound was prepared according to the above general procedure from 4-trifluoromethylbenzaldehyde **10n** (69  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a white solid (107.3 mg, 0.395 mmol, 79%).  $R_f = 0.37$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). m.p. 139-140 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3202, 3105, 2956, 2914, 1716, 1679, 1485, 1326, 1265, 1160, 1112, 1068, 1056, 1018  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.92 (1H, br s), 7.63 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.52 (2H,

d,  $J = 8.1$  Hz), 4.82 (1H, dd,  $J = 12.2, 5.2$  Hz), 3.88 (3H, s), 2.79 (1H, dd,  $J = 16.7, 5.1$  Hz), 2.42 (1H, dd,  $J = 16.6, 12.4$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  171.5 (C=O), 151.7 (C2), 146.8 (C1'), 129.7 (C4', q,  $J = 32$  Hz), 126.8 (C2'), 125.7 (CH, C3', d,  $J = 3.5$  Hz), 124.2 (CF<sub>3</sub>, q,  $J = 272$  Hz), 55.7 (CH), 54.4 (CH<sub>3</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 273.0845; Found: 273.0843.



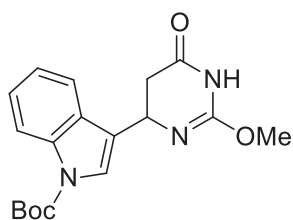
### 6-(2-bromophenyl)-2-methoxy-5,6-dihydropyrimidin-4(3H)-one (35ao).

The title compound was prepared according to the above general procedure from 2-bromobenzaldehyde 97% **10o** (60  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a white solid (119.8 mg, 0.425 mmol, 85%).  $R_f = 0.30$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). m.p. 133°C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3203, 3112, 2957, 2913, 1718, 1681, 1261, 759  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.64 (1H, br s), 7.58-7.54 (2H, m), 7.36 (1H, td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz), 7.16 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 5.11 (1H, dd,  $J = 12.2, 5.1$  Hz), 3.89 (3H, s), 2.99 (1H, dd,  $J = 16.7, 5.2$  Hz), 2.29-2.20 (1H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  171.5 (C=O), 151.7 (C2), 142.0 (C1'), 132.9 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 122.5 (C2'), 55.9 (CH), 54.4 (CH<sub>3</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 283.0077 and 285.0056; Found: 283.0090 and 285.0073.



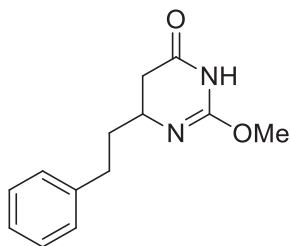
### 2-methoxy-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyrimidin-4(3H)-one (35ap).

The title compound was prepared according to the above general procedure from 3-pyridine-carboxaldehyde **10p** (47  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a white solid (34.7 mg, 0.17 mmol, 34%).  $R_f = 0.15$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). m.p. 134-136 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3062, 2946, 2841, 2687, 1716, 1669, 1268, 899, 803, 720, 710  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.67 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.19 (1H, br s), 7.73 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 7.7, 4.9$  Hz), 4.81 (1H, dd,  $J = 12.1, 5.2$  Hz), 3.87 (3H, s), 2.80 (1H, dd,  $J = 16.6, 5.1$  Hz), 2.43 (1H, dd,  $J = 16.5, 12.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  170.5 (C=O), 151.8 (C2), 148.8 (CH), 148.3 (CH), 138.3 (C Ar), 134.1 (CH), 123.7 (CH), 54.5 (CH<sub>3</sub>), 54.0 (CH), 36.5 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 206.0924; Found: 206.0928.



***tert*-butyl 3-(2-methoxy-5,6-dihydropyrimidin-4-one-6-yl)-indole-1-carboxylate (35ar)**

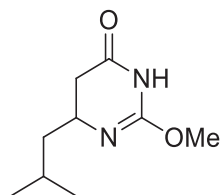
The title compound was prepared according to the above general procedure from *tert*-butyl 3-formyl-indole-1-carboxylate **10r** (122.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Petroleum ether 30/70 with 5% NEt<sub>3</sub>) and isolated as colorless oil (107.0 mg, 0.310 mmol, 62%), displaying a 88/12 mixture of  $\Delta^{1,2}$  (*majo*) and  $\Delta^{2,3}$  (*mino*) isomers by <sup>1</sup>H NMR in CDCl<sub>3</sub>. *R<sub>f</sub>* = 0.13 (EtOAc/PE 30/70 with 5% NEt<sub>3</sub>). IR (neat)  $\nu_{\max}$  3200, 2977, 1725, 1678, 1451, 1370, 1254, 1222, 1154, 1081, 745 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  8.13 (1H *majo* and *mino*, d, *J* = 8.2 Hz), 7.69 (1H *majo*, br s), 7.63 (1H *majo*, d, *J* = 7.8 Hz), 7.59-7.53 (1H *majo* and 2H *mino*, m), 7.40-7.22 (2H *majo* and *mino*, m), 5.71 (1H *mino*, br s), 5.04 (1H *majo* and *mino*, dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz), 3.96 (3H *mino*, s), 3.85 (3H *majo*, s), 2.96-2.87 (2H *mino*, m), 2.91 (1H, *majo*, dd, *J* = 16.6, 5.4 Hz), 2.68 (1H, *majo*, dd, *J* = 16.7, 10.2 Hz), 1.69 (9H, *mino*, s), 1.67 (9H, *majo*, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) *majo* isomer only visible  $\delta_{\text{C}}$  171.0 (C=O), 151.3 (C C2), 149.9 (N(C=O)O), 136.1 (C C4'), 128.8 (C C9'), 124.7 (CH C6'), 122.7 (CH C2'), 122.5 (CH C7'), 122.1 (Cq C1'), 119.8 (CH C8'), 115.6 (CH C5'), 83.9 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.4 (OCH<sub>3</sub>), 49.5 (CH C6), 36.2 (CH<sub>2</sub> C5), 28.3 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 344.1605; Found: 344.1616.



**2-methoxy-6-phenethyl-5,6-dihydropyrimidin-4-one (35aa).**

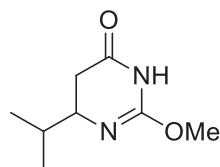
The title compound was prepared according to the above general procedure from hydrocinnamaldehyde **10a** (66  $\mu$ l, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a white solid (94.2 mg, 0.405 mmol, 81%), displaying a 84/16 mixture of  $\Delta^{1,2}$  (*majo*) and  $\Delta^{2,3}$  (*mino*) isomers by <sup>1</sup>H NMR in CDCl<sub>3</sub>. *R<sub>f</sub>* = 0.17 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). m.p. 101.5 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3175, 3118, 3025, 2945, 1713, 1682, 1484, 1451, 1257, 1246, 694 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  8.73 (1H *majo*, br s), 7.32-7.21 (5H *majo* and *mino*, m), 5.92 (1H *mino*, br s), 3.87 (3H *majo* and *mino*, m), 3.57 (1H *majo* and *mino*, m), 2.85-2.21 (4H *majo* and *mino*, m), 1.94-1.80 (2H *majo* and *mino*, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  179.0 (C=O *mino*), 172.7 (C=O *majo*), 164.8 (C2 *mino*), 150.2 (C2 *majo*), 141.7 (C Ar *majo*), 140.3 (C Ar *mino*), 128.6 (CH

*mino*), 128.4 (CH *majo*), 128.3 (CH *majo*), 128.0 (CH *mino*), 126.4 (CH *mino*), 125.8 (CH *mino*), 54.8 (CH<sub>3</sub> *mino*), 53.8 (CH<sub>3</sub> *majo*), 51.3 (CH *majo*), 48.7 (CH *mino*), 37.8 (CH<sub>2</sub> *majo*), 36.1 (CH<sub>2</sub> *mino*), 36.0 (CH<sub>2</sub> *mino*), 35.4 (CH<sub>2</sub> *majo*), 31.9 (CH<sub>2</sub> *majo*), 31.3 (CH<sub>2</sub> *mino*). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 233.1285; Found: 233.1286.



#### 6-isobutyl-2-methoxy-5,6-dihydropyrimidin-4-one (35ad).

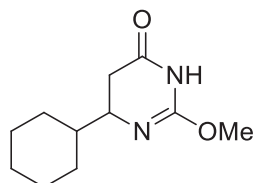
The title compound was prepared according to the above general procedure from isovaleraldehyde 97% **10d** (56  $\mu$ l, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a white solid (68.8 mg, 0.375 mmol, 75%), displaying a 72/28 mixture of  $\Delta^{1,2}$  (*majo*) and  $\Delta^{2,3}$  (*mino*) isomers by <sup>1</sup>H NMR in CDCl<sub>3</sub>. *R*<sub>f</sub> = 0.18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). m.p. 50-52 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3195, 3115, 2951, 2920, 2869, 1712, 1680, 1471, 1245, 908 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.76 (1H *majo*, br s), 5.43 (1H *mino*, br s), 3.88 (3H *mino*, s), 3.76 (3H *majo*, s), 3.70-3.59 (1H *majo* and *mino*, m), 2.62 (1H *mino*, dd, *J* = 15.5, 5.4 Hz), 2.50 (1H *majo*, dd, *J* = 16.6, 5.4 Hz), 2.30 (1H *mino*, dd, *J* = 15.5, 9.8 Hz), 2.17 (1H *majo*, dd, *J* = 16.6, 9.5 Hz), 1.86-1.22 (3H *majo* and *mino*, m), 0.94-0.91 (6H *majo* and *mino*, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  179.2 (C=O *mino*), 172.6 (C=O *majo*), 164.8 (C2 *mino*), 150.0 (C2 *majo*), 54.9 (CH<sub>3</sub> *mino*), 53.9 (CH<sub>3</sub> *majo*), 50.3 (CH *majo*), 47.5 (CH *mino*), 45.4 (CH<sub>2</sub> *majo*), 43.9 (CH<sub>2</sub> *mino*), 36.7 (CH<sub>2</sub> *mino*), 35.8 (CH<sub>2</sub> *majo*), 24.6 (CH *majo*), 24.3 (CH *mino*), 22.7 (CH<sub>3</sub> *majo*), 22.6 (CH<sub>3</sub> *majo*), 22.5 (CH<sub>3</sub> *mino*), 22.4 (CH<sub>3</sub> *mino*). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 185.1285; Found: 185.1284.



#### 6-isopropyl-2-methoxy-5,6-dihydropyrimidin-4-one (35ae).

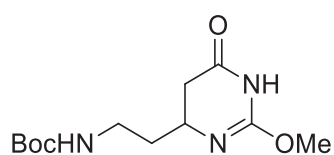
The title compound was prepared according to the above general procedure from isobutyraldehyde 98% **10a** (47  $\mu$ l, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a white solid (76.4 mg, 0.450 mmol, 90%), displaying a 72/28 mixture of  $\Delta^{1,2}$  (*majo*) and  $\Delta^{2,3}$  (*mino*) isomers by <sup>1</sup>H NMR in CDCl<sub>3</sub>. *R*<sub>f</sub> = 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). m.p. 55-57 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3196, 3114, 2944, 2912, 2895, 2869, 2851, 1714, 1675, 1484, 1472, 1256, 1044, 904 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.58 (1H *majo*, br s), 5.40 (1H *mino*, br s), 3.89 (3H *mino*, s), 3.77 (3H *majo*, s), 3.44-3.29 (1H *majo* and *mino*, m), 2.58 (1H *mino*, dd, *J* = 15.6, 5.7 Hz), 2.45 (1H *majo*, dd, *J* = 16.6, 5.4 Hz), 2.40 (1H *mino*, dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz), 2.22 (1H *majo*, dd, *J* = 16.6, 11.3 Hz), 1.84-1.72 (1H *majo* and *mino*, m), 0.97 (3H, *majo* and *mino*, d, *J* = 6.8 Hz), 0.94

(3H, *majo* and *mino*, d,  $J = 6.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  179.5 (C=O *mino*), 173.1 (C=O *majo*), 165.1 (C2 *mino*), 149.9 (C2 *majo*), 57.7 (CH C6 *majo*), 55.0 ( $\text{OCH}_3$  *mino*), 54.8 (CH C6 *mino*), 53.8 ( $\text{OCH}_3$  *majo*), 33.4 ( $\text{CH}_2$  *mino*), 33.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  *majo*), 32.6 ( $\text{CH}_2$  *majo*), 32.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  *mino*), 18.62 ( $\text{CH}_3$  *majo*), 18.56 ( $\text{CH}_3$  *majo*), 18.1 ( $\text{CH}_3$  *mino*), 17.9 ( $\text{CH}_3$  *mino*). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 171.1128; Found: 171.1126.



### 6-cyclohexyl-2-methoxy-5,6-dihydropyrimidin-4-one (35ag).

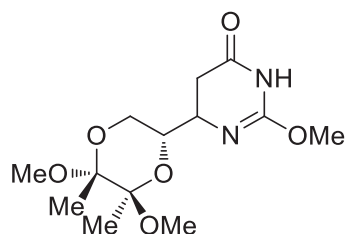
The title compound was prepared according to the above general procedure from cyclohexanecarboxaldehyde **10g** (62  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a white solid (92.3mg, 0.440 mmol, 88%), displaying a 75/25 mixture of  $\Delta^{1,2}$  (*majo*) and  $\Delta^{2,3}$  (*mino*) isomers by  $^1\text{H}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$ .  $R_f = 0.14$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). m.p. 119  $^\circ\text{C}$ . IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3202, 3101, 2926, 2850, 1712, 1675, 1480, 1266, 1251, 702  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.71 (1H *majo*, br s), 6.05 (1H *mino*, br s), 3.82 (3H *mino*, s), 3.73 (3H *majo*, s), 3.44-3.24 (1H *majo* and *mino*, m), 2.58-2.14 (2H *majo* and *mino*, m), 1.92-1.56 (5H *majo* and *mino*, m), 1.48-1.32 (1H *majo* and *mino*, m), 1.30-0.88 (5H *majo* and *mino*, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  179.5 (C=O *mino*), 173.2 (C=O *majo*), 165.0 (C2 *mino*), 149.8 (C2 *majo*), 57.0 (CH *majo*, C6), 54.9 ( $\text{CH}_3$  *mino*), 54.0 (CH *mino*, C6), 53.8 ( $\text{CH}_3$  *majo*), 43.1 (CH *majo*, C1'), 41.7 (CH *mino*, C1'), 33.4 ( $\text{CH}_2$  *mino*), 32.7 ( $\text{CH}_2$  *majo*), 29.7 ( $\text{CH}_2$  *mino*), 29.1 ( $\text{CH}_2$  *majo*), 28.9 ( $\text{CH}_2$  *majo*), 28.6 ( $\text{CH}_2$  *mino*), 28.3 ( $\text{CH}_2$  *mino*), 26.5 ( $\text{CH}_2$  *majo*), 26.2 ( $\text{CH}_2$  *majo*), 25.9 ( $\text{CH}_2$  *mino*). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 211.1441; Found: 211.1444.



### 2-methoxy-6-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)-5,6-dihydropyrimidin-4-one (35as).

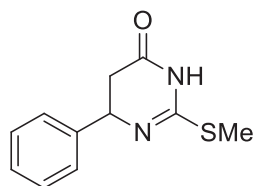
The title compound was prepared according to the above general procedure from 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propionaldehyde **10s** (87.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (61.8 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a colorless oil (61.2 mg, 0.226 mmol, 45%), displaying a 72/28 mixture of  $\Delta^{1,2}$  (*majo*) and  $\Delta^{2,3}$  (*mino*) isomers by  $^1\text{H}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$ .  $R_f = 0.10$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3318, 2977, 2933, 1677, 1526, 1366, 1247, 1166, 728  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.16 (1H *majo*, br s), 7.16 (1H *mino*, br s), 5.69 (1H *majo*, br s), 4.88 (1H *mino*, br s), 3.86 (3H *mino*, s), 3.76 (3H *majo*, s), 3.67-3.57 (1H *majo* and *mino*, m), 3.51-3.00 (2H *majo* and *mino*, m), 2.72 (1H *mino*, dd,  $J = 15.6, 7.0$  Hz), 2.48 (1H *majo*, dd,  $J = 16.6, 5.0$  Hz), 2.32 (1H *mino*, dd,  $J = 15.6, 4.3$  Hz), 2.20 (1H *majo*, dd,  $J = 16.6, 11.6$  Hz), 1.79-1.58

(2H *majo* and *mino*, m), 1.42 (9H *majo* and *mino*, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  178.8 (C=O *mino*), 171.8 (C=O *majo*), 164.5 (C2 *mino*), 156.1 (N(C=O)O *majo* and *mino*), 150.5 (C2 *majo*), 80.1 (C6' *mino*), 78.9 (C6' *majo*), 54.8 (OCH<sub>3</sub> *mino*), 54.0 (OCH<sub>3</sub> *mino*), 51.7 (CH *majo*), 50.7 (CH *mino*), 45.8 (NCH<sub>2</sub> *majo* and *mino*), 36.5 (CH<sub>2</sub> C5 *mino*), 35.9 (CH<sub>2</sub> C5 *majo*), 35.7 (CH<sub>2</sub> C1' *majo* and *mino*), 28.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *majo* and *mino*). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 272.1605; Found: 272.1602.



**6-((2*S*,5*R*,6*R*)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-2-methoxy-5,6-dihydropyrimidin-4(3*H*)-one (35at).**

Meldrum's acid sodium enolate **37** (166.1 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), *O*-methylisourea hemisulfate salt **36a** (123.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and Ley's aldehyde<sup>190</sup> **10t** (204.3 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) under nitrogen atmosphere were dissolved in acetonitrile (3.6 mL) and water (0.4 mL) and stirred at 40 °C for 24 hours. The crude reaction mixture was filtrated through fritted glass. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the resulting mixture was purified twice by column chromatography on silica gel (EtOAc/Petroleum ether 70/30 and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) and isolated as a white foam (153.3 mg, 0.51 mmol, 51%).  $R_f$  = 0.30 (EtOAc/Petroleum ether 70/30).  $R_f$  = 0.07 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3250, 2993, 2950, 2920, 2840, 1681, 1715, 1250, 1118, 1034, 874 cm<sup>-1</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.94 (1H, br s), 3.89-3.53 (4H, m), 3.70 (3H s), 3.27 (3H, s), 3.22 (3H, s), 2.69 (1H, dd,  $J$  = 16.9, 5.7 Hz), 2.48 (1H, dd,  $J$  = 16.9, 8.2 Hz), 1.282 (3H, m), 1.280 (3H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  171.1 (C=O), 150.9 (C), 99.4 (C), 98.1 (C), 69.6 (CH), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH<sub>3</sub>), 53.8 (CH), 48.2 (CH<sub>3</sub>), 48.1 (CH<sub>3</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 303.1551; Found: 303.1554.

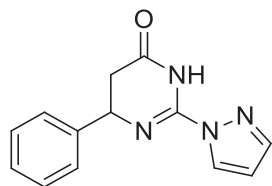


**2-methylthio-6-phenyl-5,6-dihydropyrimidin-4(3*H*)-one (35bh).**

The title compound was prepared according to the above general procedure with benzaldehyde **10h** (51  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and *S*-methyl isothioureia hemisulfate salt **36b** (69.7 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was obtained as a white solid (104.7 mg,

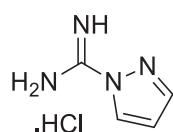
<sup>190</sup> Michel, P.; Ley, S. V. *Synthesis* **2003**, 1598–1602.

0.475 mmol, 95%). The data were in accordance with literature.<sup>163</sup>  $R_f$  = 0.37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). m.p. 165-166 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  8.10 (1H, m), 7.39-7.28 (5H, m), 4.84 (1H, dd,  $J$  = 12.2, 5.2 Hz), 2.83 (1H, dd,  $J$  = 16.7, 5.2 Hz), 2.56-2.47 (1H, m), 2.50 (3H, s).



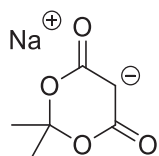
### 6-phenyl-2-(pyrazol-1-yl)-5,6-dihydropyrimidin-4-one (35ch).

The title compound was prepared according to the above general procedure from benzaldehyde **10h** (51  $\mu$ l, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and pyrazole-1-carboximidamide hydrochloride salt **36c** (73.5 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The product was isolated as a transparent oil (104.3 mg, 0.434 mmol, 87%), displaying a 82/18 mixture of  $\Delta^{1,2}$  (*majo*) and  $\Delta^{2,3}$  (*mino*) by <sup>1</sup>H NMR.  $R_f$  = 0.05-0.15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). IR (neat)  $\nu_{max}$  3400, 3247, 3150, 3063, 3030, 2901, 1721, 1678, 1474, 1391, 1280, 1205, 928, 759, 697 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  9.35 (1H *majo*, br s), 8.54 (1H *mino*, s), 8.39 (1H *majo*, d,  $J$  = 2.5 Hz), 7.91 (1H *mino*, br s), 7.73 (1H *mino*, s), 7.68 (1H *majo*, s), 7.41-7.29 (5H *majo* and *mino*, m), 6.48 (1H, *majo* and *mino*, s), 4.99 (1H *majo* and *mino*, dd,  $J$  = 12.2, 5.4 Hz), 2.99-2.77 (2H *mino*, m), 2.90 (1H *majo*, dd,  $J$  = 16.8, 5.4 Hz), 2.61 (1H *majo*, dd,  $J$  = 16.8, 12.2 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  177.6 (C=O *mino*), 169.0 (C=O *majo*), 154.8 (C2 *mino*), 144.4 (CH *mino*, C3''), 142.1 (C2 *majo*, C4), 142.0 (CH *majo*, C3''), 141.9 (C Ar *majo*), 138.6 (C Ar *mino*), 129.7 (CH *mino*), 129.5 (CH *mino*), 129.2 (CH *mino*), 128.9 (CH *majo*), 127.72 (CH *majo*), 127.67 (CH *majo*), 126.4 (CH *majo* and *mino*, C2'), 109.9 (CH *mino*, C4''), 109.5 (CH *majo*, C4''), 57.1 (CH *majo*), 54.4 (CH *mino*), 38.8 (CH<sub>2</sub> *mino*), 38.2 (CH<sub>2</sub> *majo*). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 241.1084; Found: 241.1099.



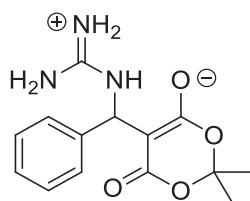
### 1H-pyrazole-1-carboximidamide hydrochloride (36c)

Cyanamide (5.06 g, 120 mol, 1.0 equiv.) and pyrazole (8.18 g, 120 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in 1,4-dioxane (120 mL) and HCl (4 M) in 1,4-dioxane was added and the reaction mixture was stirred at reflux for 2 hours. After cooling at room temperature, diethyl ether (50 mL) were added and the crude reaction mixture was stirred for 45 minutes. The precipitate was then filtrated through fritted glass. The filtrate was washed with acetone, diethyl ether and pentane and dried under reduced pressure to yield **36c** as a white solid (7.91 g, 54 mmol, 45%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_H$  9.62 (4H, se), 8.94 (1H, d,  $J$  = 3.0 Hz), 8.09 (1H, s), 6.79 (1H, m). The data were in accordance with literature.<sup>160</sup>



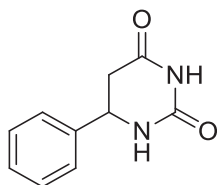
### Meldrum's acid sodium salt (37).<sup>62a</sup>

To a solution of Meldrum's acid **14** (360 mg, 2.50 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (10.0 mL) at 0°C under argon atmosphere was added sodium ethoxide (0.52 M) in ethanol (10 mL, 5.2 mmol, 2.1 equiv.). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The crude mixture was evaporated under reduced pressure and the residue precipitated in pentane to afford the title product as a white solid, (330.0 mg, 1.98 mmol, 79%). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2993, 1591, 1335, 1243, 1197, 1020, 780  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.22 (1H, s), 1.42 (6H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  162.2 (C=O), 99.9 (C), 62.6 (CH), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI<sup>-</sup>): calcd for  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_4$  [(2M+Na)<sup>-</sup>]: 305.0592; Found: 305.0592.



### 5-(((amino(iminio)methyl)amino)(phenyl)methyl)-2,2-dimethyl-4-oxo-1,3-dioxin-6-olate (38da).

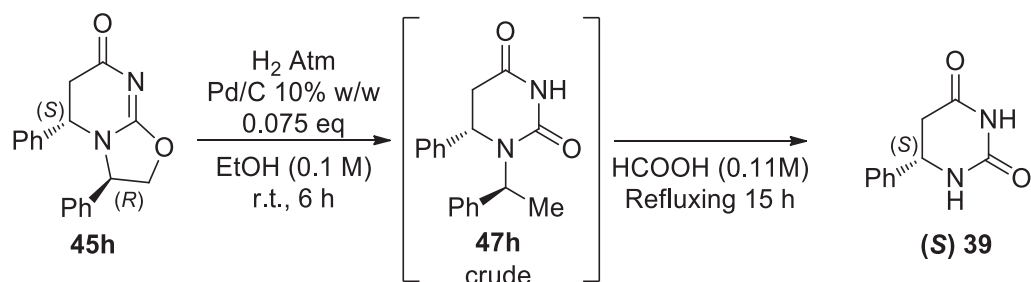
The title compound was prepared according to the above general procedure from benzaldehyde **10h** (51  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and guanidine hydrochloride **36d** (47.9 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10). The product was isolated as a white solid, (105.5 mg, 0.360 mmol, 72%).  $R_f$  = 0.36 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10). m.p. 170-172 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3339, 3168, 1620, 1538, 1400, 1371, 1259, 1200  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.07 (1H, dd,  $J$  = 8.7 Hz), 7.39-7.13 (7H, m), 6.83 (2H, br s), 5.58 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 1.48 (6H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  164.9 (C=O), 156.2 (C guanidine), 142.9 (Cq Ar), 127.7 (2 CH), 126.0 (3 CH), 100.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 75.9 (C), 51.4 (CH-NH), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 292.1292; Found: 292.1301.



### 6-phenyldihydropyrimidine-2,4-dione. (39).

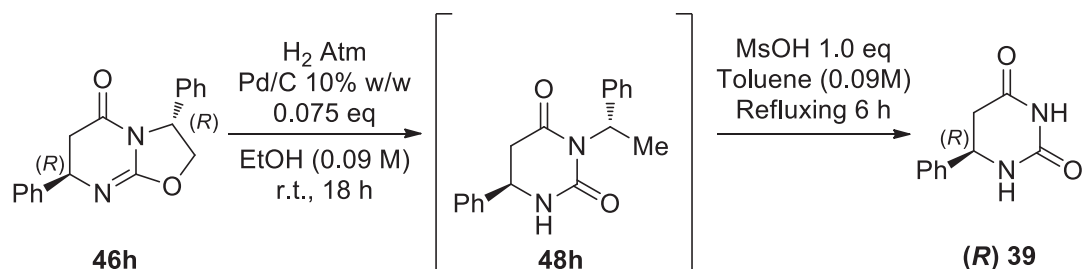
The title compound was prepared by heating **35ah** (40.8 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in a mixture of methanol (0.05 mL) and HCl (2 M) (0.6 mL, 0.12 mmol, 0.6 equiv.) at 60°C for 1.5 hours. The crude material was treated with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with

dichloromethane. The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and after filtration evaporated under reduced pressure to afford **39** as a white solid (35.0 mg, 0.184 mmol, 92%). m.p. 217 °C (Pentane). The data were in accordance with literature.<sup>73</sup> See below for analysis.



### (6*S*)-6-phenyldihydropyrimidine-2,4-dione (**39**).

**45h** (57.5 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) was stirred in ethanol (2.0 mL) with Pd/C 10% w/w (16.0 mg, 0.015 mmol, 0.075 equiv.) at room temperature for 6 hours under H<sub>2</sub> atmosphere. The crude mixture was filtered on celite with dichloromethane and evaporated under reduced pressure.<sup>166</sup> The resulting off-white solid was dissolved in formic acid (1.8 mL) and heated to reflux (~ 110°C) for 15 hours.<sup>167</sup> The crude mixture was filtrated on celite and evaporated under reduced pressure (Caution: evaporate under fume hood). The resulting solid was washed with diethyl ether to give the titled compound as a white solid (31.5 mg, 0.165 mmol, 83%, ee > 99%). The data were in accordance with literature.<sup>166</sup> m.p. 217-219 °C (Et<sub>2</sub>O). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> was not measurable due to solubility issues. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 10.17 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.40-7.27 (5H, m), 4.67 (1H, m), 2.84 (1H, dd, *J* = 16.4, 5.8 Hz), 2.61 (1H, dd, *J* = 16.4, 6.8 Hz). HPLC analysis: chiral column IC (Heptane/*i*-PrOH: 70/30, flow rate 1 mL/min, UV 210 nm, T ~ 25 °C, *t* = 18.2 min for minor enantiomer *R*; *t* = 22.7 min for major enantiomer *S*).<sup>191</sup>

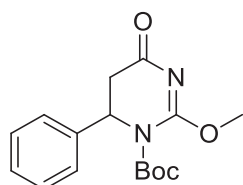


### (6*R*)-6-phenyldihydropyrimidine-2,4-dione (**39**).

**46h** (19.5 mg, 0.067 mmol, 1.0 equiv.) was stirred in ethanol (0.75 mL) with Pd/C 10% w/w (5.5 mg, 0.005 mmol, 0.075 equiv.) at room temperature for 18 hours under H<sub>2</sub> atmosphere. The crude mixture was filtered on celite with dichloromethane and evaporated under reduced pressure.<sup>166</sup> The resulting off-white solid was dissolved in toluene, methane sulfonic acid (46 μl, 0.067 mmol, 1.0 equiv.) was added and the medium was heated to reflux for 6 hours.<sup>168</sup> The crude mixture was evaporated under reduced pressure (Caution: evaporate under

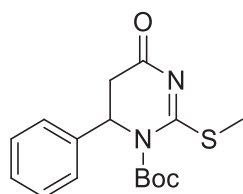
<sup>191</sup> *R* and *S* attributions are made assuming the configuration of the starting material is retained.

fume hood). The resulting solid was washed with diethyl ether to give the titled compound as a white solid (4.7 mg, 0.025 mmol, 37%, ee > 99%). The data were in accordance with literature. See before for analysis. HPLC analysis: chiral column IC (Heptane/*i*-PrOH: 70/30, flow rate 1 mL/min, UV 210 nm, T ~ 20 °C, t = 19.7 min for major enantiomer *R*; t = 23.9 min for minor enantiomer *S*).<sup>191</sup>



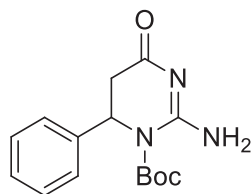
***tert*-butyl 2-methoxy-4-oxo-6-phenyl-5,6-dihydropyrimidine-1-carboxylate (40a).**

The title compound was prepared by mixing **35ah** (102.2 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), di-*tert*-butyl dicarbonate (132.4 mg, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) and DMAP (2.0 mg, 0.02 mmol, 0.04 equiv.) in acetonitrile (2.0 mL) at room temperature for 15 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude mixture purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1). The product was isolated as a yellow solid, (152.6 mg, 0.50 mmol, 99%). *R*<sub>f</sub> = 0.16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1). m.p. 136-137 °C. IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2979, 1750, 1700, 1551, 1131, 1098 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.33-7.18 (5H, m), 5.47 (1H, dd, *J* = 7.3, 2.7 Hz), 4.05 (3H, s), 3.04 (1H, dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz), 2.86 (1H, dd, *J* = 15.8, 2.8 Hz), 1.38 (9H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  176.0 (C), 161.0 (C), 149.9 (C), 138.7 (C), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 125.4 (CH), 84.5 (C), 56.6 (CH), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 305.1496; Found: 305.1503.



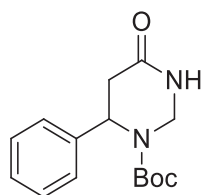
***tert*-butyl 2-methylthio-4-oxo-6-phenyl-5,6-dihydropyrimidine-1-carboxylate (40b).**

The title compound was prepared by mixing **40bh** (99.0 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv.), di-*tert*-butyl dicarbonate (119 mg, 0.54 mmol, 1.2 equiv.) and DMAP (2.3 mg, 0.016 mmol, 0.04 equiv.) in acetonitrile (2.0 mL) at room temperature for 7 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude mixture purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1). The product was isolated as a yellow oil, (122.7 mg, 0.38 mmol, 85%). *R*<sub>f</sub> = 0.70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2980, 2928, 1732, 1695, 1490, 1302, 1274, 1250, 1133, 1105, 698 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.32-7.29 (3H, m), 7.13-7.10 (2H, m), 5.57 (1H, dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz), 3.03 (1H, dd, *J* = 15.0, 7.6 Hz), 2.79 (1H, dd, *J* = 15.0, 2.1 Hz), 2.46 (3H, s), 1.36 (9H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.0 (C), 171.9 (C), 151.1 (C), 138.9 (C), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 125.1 (CH), 85.8 (C), 57.9 (CH), 37.7 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (SCH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>]: 321.1267; Found: 321.1269.



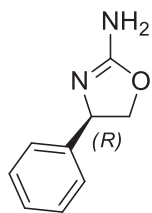
***tert*-butyl 2-amino-4-oxo-6-phenyl-5,6-dihydropyrimidine-1-carboxylate (41).**

The title compound was prepared by mixing either **40a** (61.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) or **40b** (64.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) with ammonium chloride (5.4 mg, 0.10 mmol, 0.5 equiv.) in THF (1.0 mL) at 0 °C in a sealed vessel. Then, gaseous ammonia was bubbled through for 30 min. After that time, the medium was heated at 70 °C for 7 h. Then, the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude mixture purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5). The product was isolated as a white solid (47.1 mg, 0.16 mmol, 81% from **40a** and 52.1 mg, 0.18 mmol, 90% from **40b**). *R<sub>f</sub>* = 0.36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5). m.p. 248-249 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3375, 2981, 2927, 1724, 1672, 1635, 1514, 1369, 1302, 1245, 1146, 1111, 757 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  8.77 (2H, br s), 7.34-7.17 (5H, m), 5.51 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz), 3.05 (1H, dd, *J* = 15.7, 7.5 Hz), 2.74 (1H, dd, *J* = 15.7, 1.9 Hz), 1.36 (9H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  174.5 (C), 158.4 (C), 152.8 (C), 139.8 (C), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 125.3 (CH), 85.7 (C), 56.5 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 290.1499; Found: 290.1500.



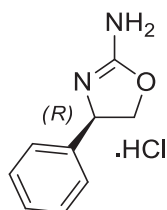
***tert*-butyl 4-oxo-6-phenyltetrahydropyrimidine-1-carboxylate (42).**

To a solution of **40a** (60.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (4.0 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added sodium borohydride (22.8 mg, 0.60 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was then heated at 40 °C for 15 hours. The crude mixture was evaporated under reduced pressure, diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The product was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) and isolated as a white solid, (47.0 mg, 0.17 mmol, 85%). *R<sub>f</sub>* = 0.10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). m.p. 139-140 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3267, 2980, 2927, 1684, 1657, 1403, 1365, 1154, 765, 698 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.76 (1H, s), 7.38-7.26 (5H, m), 5.60-4.90 (2H, CHH and CHCHH, br s), 4.53 (1H, CHH, br s), 2.85 (1H, CHCHH, dd, *J* = 16.1, 6.5 Hz), 2.70 (1H, CHCHH, dd, *J* = 16.1, 6.9 Hz), 1.33 (9H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  171.7 (C=O), 153.9 (N(C=O)O), 142.0 (C, Ar), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 125.8 (CH), 81.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.4 (CH), 52.3 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 277.1547; Found: 277.1555.



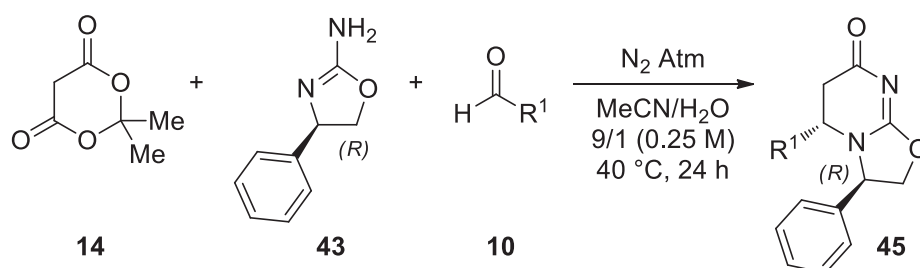
#### (4R)-4-phenyl-oxazolidin-2-ylidene amine (**43**)

Cyanogen bromide (1.89 g, 17.8 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of (*R*)-phenylglycinol (2.0 g, 14.6 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (20 mL) and stirred at reflux for 18 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and NaOH (1 M) (40mL) was added. The crude reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30mL). The organic layer was dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporated under reduced pressure and the resulting mixture was precipitated in pentane to yield **43** as a white solid (1.05 g, 6.4 mmol, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.37-7.24 (5H, m), 5.10 (1H, dd, *J* = 9.2, 7.4 Hz), 4.82 (2H, se), 4.63 (1H, dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz), 4.07 (1H, app t, *J* = 7.6 Hz). The data were in accordance with literature.<sup>166</sup>



#### (4R)-4-phenyl-oxazolidin-2-ylidene amine hydrochloride(**44**)

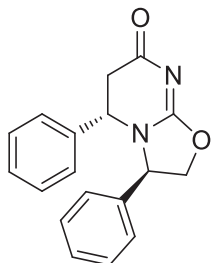
(4*R*)-4-phenyl-oxazolidin-2-ylidene amine **43** (312 mg, 1.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 1,4-dioxane (2.0 mL) and HCl (4 M) in 1,4-dioxane (0.5 mL, 2.0 mmol, 1.05 equiv.) and stirred at room temperature for ten minutes. The resulting solid was filtrated and washed with 1,4-dioxane, diethyl ether and pentane to yield **44** as a white solid (288.3 mg, 1.45 mmol, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 10.5 (1H, se), 9.4 (1H, se), 9.2 (1H, se), 7.47-7.39 (5H, m), 5.32 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz), 5.11 (1H, app t, *J* = 8.9 Hz), 4.63 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz).



#### Representative general procedure for the diastereoselective synthesis of pyrimidinones (**45**).

Meldrum's acid **14** (72.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and (*R*)-4-phenyl-oxazolidin-2-ylidene amine<sup>166</sup> **43** (81.2 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) under nitrogen atmosphere were

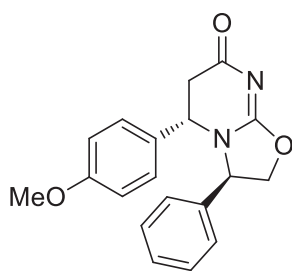
dissolved in acetonitrile (1.8 mL) and water (0.2 mL). The aldehyde **10** was then added and the mixture stirred at 40 °C for 24 hours. The crude reaction mixture of four compounds was evaporated under reduced pressure and the resulting mixture purified by column chromatography on silica gel to afford product **45**.



**(3R,5S)-3,5-diphenyl-2,3,5,6-tetrahydro oxazolo [3,2-a] pyrimidin-7-one (45a)**

The title compound was prepared according to the above general procedure from benzaldehyde **10a** (51  $\mu$ L, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The crude was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/MeOH 95/5) and the product was isolated as a white solid (81.5 mg, 0.277 mmol, 55%). The data were in accordance with literature for the opposite enantiomer.<sup>166</sup>  $R_f$  = 0.25 (AcOEt/MeOH 95/5). m.p. 90-91 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -103 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>). IR (neat)  $\nu_{\max}$ , 3060, 3033, 2926, 1668, 1563, 1444, 751, 697 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.42-7.36 (6H, m), 7.12-7.07 (4H, m), 4.86 (1H, app.t,  $J$  = 8.8 Hz), 4.66 (1H, dd,  $J$  = 8.6, 5.8 Hz), 4.47 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 5.8 Hz), 4.31 (1H, app.t,  $J$  = 7.2 Hz), 2.92 (1H, dd,  $J$  = 16.2, 7.1 Hz), 2.74 (1H, dd,  $J$  = 16.2, 7.4 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  177.7 (C=O), 167.9 (O(C=N)N), 137.1 (C), 135.5 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 73.2 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH), 54.6 (CH), 37.8 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 293.1285; Found: 293.1283.

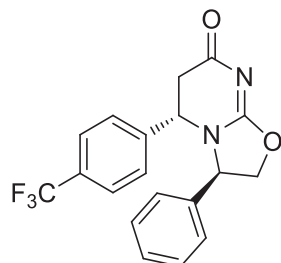
Pour la déprotection du produit **35h**, voir le produit **39** ci-avant (page 184).



**(3R,5S)-3-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-2,3,5,6-tetrahydro oxazolo [3,2-a] pyrimidin-7-one (45m).**

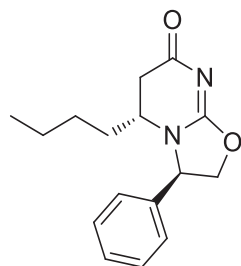
The title compound was prepared according to the above general procedure from *p*-anisaldehyde **10m** (61  $\mu$ L, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/MeOH 95/5) and the product was isolated as a white solid (84.0 mg, 0.26 mmol, 52%).  $R_f$  = 0.15 (AcOEt/MeOH 95/5). m.p. 170-172 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -106 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2920, 2840, 1683, 1558, 1513, 1444, 1248, 1021, 701 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.44-7.39 (3H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 7.02-6.98

(2H, m), 6.89-6.85 (2H, m), 4.84 (1H, app.t,  $J = 8.8$  Hz), 4.64 (1H, dd,  $J = 8.6, 5.9$  Hz), 4.45 (1H, dd,  $J = 8.9, 5.9$  Hz), 4.27 (1H, app.t,  $J = 7.2$  Hz), 3.82 (3H, s), 2.90 (1H, dd,  $J = 16.2, 7.0$  Hz), 2.73 (1H, dd,  $J = 16.2, 7.4$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  178.0 (C=O), 167.8 (O(C=N)N), 160.1 (C), 135.5 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.9 (C), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 114.7 (CH), 73.2 ( $\text{CH}_2$ ), 60.7 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 54.0 (CH), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 323.1390; Found: 323.1397.



**(3*R*,5*S*)-3-phenyl-5-(4-trifluoromethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydro oxazolo [3,2-*a*] pyrimidin-7-one (45n).**

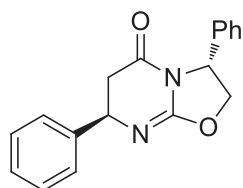
The title compound was prepared according to the above general procedure from 4-trifluoromethylbenzaldehyde **10n** (69  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The crude mixture was evaporated under reduced pressure and purified twice by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH 95/5 then EtOAc/MeOH 99/1). The product was isolated as a white solid (83.0 mg, 0.23 mmol, 46%).  $R_f = 0.23$  (AcOEt/MeOH 95/5). m.p. 167-169  $^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -103$  (c 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2927, 1678, 1577, 1568, 1460, 1450, 1324, 1164, 1111, 1068, 1017, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.65-7.62 (2H, m), 7.43-7.41 (3H, m), 7.26-7.23 (2H, m), 7.13-7.10 (2H, m), 4.90 (1H, app.t,  $J = 8.8$  Hz), 4.67 (1H, dd,  $J = 8.5, 5.9$  Hz), 4.50 (1H, dd,  $J = 9.0, 5.9$  Hz), 4.39 (1H, app.t,  $J = 7.1$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J = 16.2, 7.2$  Hz), 2.70 (1H, dd,  $J = 16.2, 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  177.0 (C=O), 167.9 (O(C=N)N), 141.2 (C), 135.1 (C), 131.5 (C, q,  $J = 32.8$  Hz), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.56 (CH, q,  $J = 3.7$  Hz), 123.7 ( $\text{CF}_3$ , q,  $J = 272.5$  Hz), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 (CH), 54.0 (CH), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 361.1158; Found: 361.1155.



**(3*R*,5*R*)-5-butyl-3-phenyl-2,3,5,6-tetrahydro oxazolo [3,2-*a*] pyrimidin-7-one (45u).**

The title compound was prepared according to the above general procedure from valeraldehyde **10u** (54  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/MeOH 98/2 to AcOEt/MeOH 95/5). The product was isolated as transparent oil (71.9 mg, 0.264 mmol, 53%). The data were in accordance with

literature for the opposite enantiomer.<sup>166</sup>  $R_f = 0.13$  (AcOEt/MeOH 95/5).  $[\alpha]_D^{20} -119$  (c 0.495, CHCl<sub>3</sub>). IR (neat)  $\nu_{\max}$ , 3031, 2953, 2930, 2861, 2248, 1666, 1583, 1477, 917, 723, 700 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.49-7.43 (3H, m), 7.32-7.29 (2H, m), 5.02 (1H, dd,  $J = 8.7$ , 6.1 Hz), 4.88 (1H, app. t,  $J = 8.8$  Hz), 4.40 (1H, dd,  $J = 8.9$ , 6.1 Hz), 3.36 (1H, m), 2.65 (1H, dd,  $J = 15.9$ , 6.8 Hz), 2.48 (1H, dd,  $J = 15.9$ , 5.5 Hz), 1.67-1.45 (2H, m), 1.32-1.22 (4H, m), 0.84 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  178.3 (C=O), 167.5 (O(C=N)N), 136.0 (C), 129.90 (CH), 129.88 (CH), 126.9 (CH), 73.4 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH), 49.6 (CH), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 273.1598; Found: 273.1599.

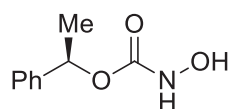


### (3R,7R)-3,7-diphenyl-2,3,6,7-tetrahydro oxazolo [3,2-a] pyrimidin-5-one (46h)

The title compound was prepared according to the above general procedure from benzaldehyde **10h** (51  $\mu$ L, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/EP 30/70 to AcOEt 100%) and the product was isolated as a white amorphous white solid (25.0 mg, 0.085 mmol, 17%).  $R_f = 0.4$  (AcOEt/EP 50/50). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.43-7.26 (11H, m), 5.44 (1H, dd,  $J = 8.2$ , 3.5 Hz), 4.86 (1H, dd,  $J = 13.7$ , 4.8 Hz), 4.73 (1H, app. t.,  $J = 8.5$  Hz), 4.44 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 3.5 Hz), 2.80 (1H, dd,  $J = 17.1$ , 4.8 Hz), 2.47 (1H, dd,  $J = 17.1$ , 13.7 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  167.9 (C=O), 153.8 (C9), 142.5 (C), 138.5 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 72.6 (CH<sub>2</sub>), 57.2 (CH), 56.5 (CH), 38.4 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 293.1285; Found: 293.1285

Pour la déprotection du produit **46h**, voir le produit **39** ci-avant (page 184).

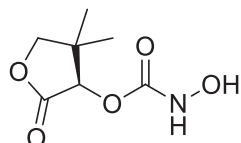
## 1.4. Synthèse d'isoxazolidinones



### (R)-1-phenylethyl hydroxycarbamate (56)

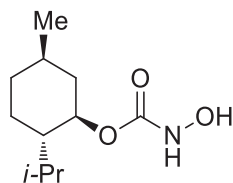
To a solution of (*R*)-1-phenylethanol (352 mg, 2.9 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (15 mL) was added carbonyldiimidazole (0.59 g, 3.64 mmol, 1.25 equiv.) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 22 hours. Then, imidazole (0.60 g, 8.7 mmol, 3.0 equiv.) and hydroxylamine hydrochloride (0.80 mg, 11.6 mmol, 4.0 equiv.) were added at 0 °C and after 1 h of stirring at this temperature, the reaction was stirred at room temperature for 5 hours. The crude reaction was treated with aqueous HCl 10% (15 mL) and extracted with EtOAc

(3x15 mL). The organic phase was evaporated and purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2), then precipitated in diethyl ether/pentane, to yield **56** as a white solid (221 mg, 1.2 mmol, 42%). *R<sub>f</sub>* = 0.12 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.39-7.26 (5H, m), 7.14 (1H, se), 6.62 (1H, se), 5.85 (1H, q, *J* = 6.6 Hz), 1.57 (3H, d, *J* = 6.6 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 158.8 (C=O), 141.1 (C), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 126.2 (CH), 74.4 (CH), 22.3 (CH<sub>3</sub>).



**(R)-2,2-dimethyl-5-oxocyclopentyl hydroxycarbamate (58)**

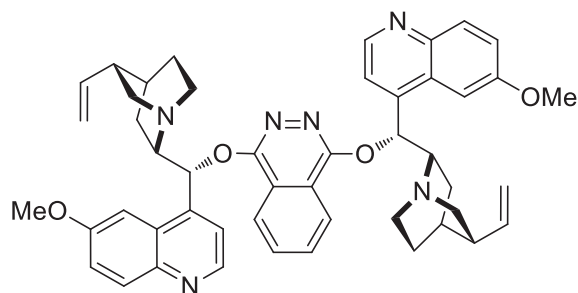
To a solution of (*R*)-pantolactone (1.3 g, 10 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (50 mL) was added carbonyldiimidazole (2.0 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Then, imidazole (2.1 g, 30 mmol, 3.0 equiv.) and hydroxylamine hydrochloride (2.8 mg, 40 mmol, 4.0 equiv.) were added at 0 °C and after 1 h of stirring at this temperature, the reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The crude reaction was treated with aqueous HCl 10% (50 mL) and extracted with EtOAc (3x50 mL). The crude product was then recrystallized in ethyl acetate, to yield **58** as a white solid (986 mg, 5.2 mmol, 52%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>CN) δ<sub>H</sub> 8.29 (1H, se), 4.70 (1H, s), 3.39 (2H, s), 3.21 (1H, se), 1.02 (3H, s), 0.96 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 168.1 (C=O), 153.3 (C=O), 82.1 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (C), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>).



**(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl hydroxycarbamate (60)**

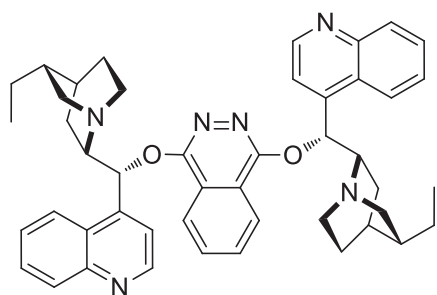
To a solution of (*1R,2S,5R*)-menthol (1.56 g, 10 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (50 mL) was added carbonyldiimidazole (2.0 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Then, imidazole (2.1 g, 30 mmol, 3.0 equiv.) and hydroxylamine hydrochloride (2.8 mg, 40 mmol, 4.0 equiv.) were added at 0 °C and after 1 h of stirring at this temperature, the reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The crude reaction was treated with aqueous HCl 10% (50 mL) and extracted with EtOAc (3x50 mL). The crude product was then recrystallized in pentane, to yield **60** as a white solid (282 mg, 1.3 mmol, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.67 (1H, se), 7.27 (1H, se), 4.63 (1H, td, *J* = 10.9, 4.3 Hz), 2.05-1.99 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 1.70-1.62 (2H, m), 1.56-1.40 (1H, m), 1.39-1.29 (1H, m), 1.10-0.80 (3H, m), 0.88 (6H, app. t, *J* = 7.0 Hz), 0.76 (3H, d, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 159.7 (C=O), 76.7 (CH), 47.3 (CH), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH), 26.3 (CH), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>).

## 1.5. Catalyseurs



### **(QN)<sub>2</sub>PHAL**

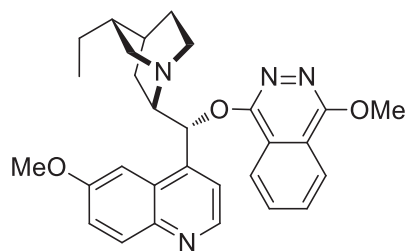
Quinine (3.25 g, 10 mmol, 2.0 equiv.), was dissolved in THF at room temperature, then sodium hydride (60%) (480 mg, 12 mmol, 2.4 equiv.), was added in portions and the reaction mixture stirred for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled down to 0 °C and dichlorophthalazine (0.98 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) was added in portions and then heated at reflux for 30 hours. After that time, water (5 mL) was added to quench the reaction mixture which was then extracted with AcOEt (200 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (10 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The resulting solid was recrystallized in AcOEt/Et<sub>2</sub>O/Pentane (150/50/50 mL) to yield **(QN)<sub>2</sub>PHAL** as a white solid (2.66 g, 3.4 mmol, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.65 (2H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.32 (2H, dd, *J* = 6.1, 3.2 Hz), 7.99 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.94 (2H, dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.43 (2H, d, *J* = 4.6 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 7.01 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 5.83 (2H, ddd, *J* = 17.7, 10.4, 7.6 Hz), 5.02-4.96 (4H, m), 3.92 (6H, s), 3.54-3.46 (2H, m), 3.19-3.00 (4H, m), 2.63-2.52 (4H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 1.92-1.43 (10H, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 157.8 (C), 156.5 (C), 147.6 (CH), 144.9 (C), 144.8 (C), 142.1 (CH), 132.5 (CH), 131.7 (CH), 127.4 (C), 123.0 (CH), 122.6 (C), 122.0 (CH), 118.6 (CH), 114.5 (CH<sub>2</sub>), 102.1 (CH), 76.4 (CH), 60.3 (CH), 56.9 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 42.8 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH), 24.0 (CH<sub>2</sub>). C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>



### **(DHCD)<sub>2</sub>PHAL**

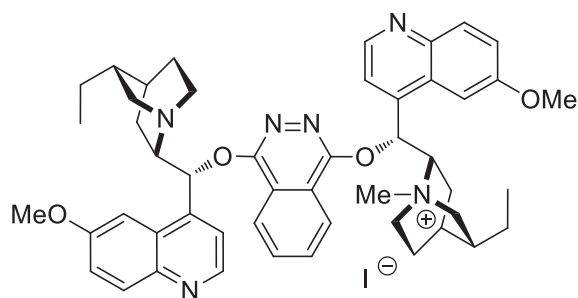
Sodium hydride 90% (66.6 mg, 2.25 mmol, 3.0 equiv.), dihydrocinchonidine (444.0 mg, 1.50 mmol, 2.0 equiv.) and dichlorophthalazine (152.0 mg, 0.75 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in DMF (4.0 mL) and stirred at 50 °C for 24 hours. The crude reaction mixture was diluted in AcOEt (50 mL) and washed with water (3x30 mL). The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporated under reduced pressure. The resulting solid was recrystallized in

EtOH/H<sub>2</sub>O to yield **(DHCD)<sub>2</sub>PHAL** as a white solid (249.0 mg, 0.346 mmol, 46%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.74 (2H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.38-8.1 (4H, m), 8.09 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.95-7.92 (2H, m), 7.70 (2H, app t, *J* = 7.6 Hz), 7.58 (2H, app t, *J* = 7.5 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.53-3.47 (2H, m), 3.17-3.08 (2H, m), 2.99 (2H, dd, *J* = 13.6, 9.4 Hz), 2.51 (2H, td, *J* = 10.7, 4.9 Hz), 2.30 (2H, d, *J* = 13.6 Hz), 1.84-1.66 (8H, m), 1.43-1.20 (8H, m), 0.81 (6H, t, *J* = 7.1 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 156.6 (C), 150.1 (CH), 148.8 (C), 146.3 (C), 132.4 (CH), 130.4 (CH), 129.2 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (C), 124.3 (CH), 123.0 (CH), 122.7 (C), 118.8 (CH), 77.0 (CH), 60.6 (CH), 58.7 (CH<sub>2</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>).



### **(DHQ)PHAL-OMe**

Sodium hydride 90% (33.5 mg, 1.125 mmol, 1.5 equiv.), dihydroquinine (244.8 mg, 0.75 mmol, 1.0 equiv.) and dichlorophthalazine (1627.2 mg, 0.825 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in DMF (4.0 mL) and stirred at room temperature for 18 hours. Then sodium hydride 90% (34.0 mg, 1.125 mmol, 1.5 equiv.) and methanol (46 μL, 1.125 mmol, 1.5 equiv.) were added and the reaction mixture stirred for 24 hours. EtOAc (50 mL) was added and the organic phase washed with saturated aqueous NaCl (3x25 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH 85/15, R<sub>f</sub> = 0.30) to yield **(DHQ)PHAL-OMe** as a white solid (161 mg, 0.33 mmol, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.64 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.34 (1H, dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz), 8.13 (1H, dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.89 (2H, m), 7.61 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz), 7.17 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.10 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.57-3.49 (1H, m), 3.35-3.25 (1H, m), 3.15-3.07 (1H, m), 2.73-2.63 (1H, m), 2.43-2.38 (1H, m), 1.98-1.73 (5H, m), 1.56-1.25 (3H, m), 0.85 (3H, t, *J* = 7.3 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 158.1 (C), 157.7 (C), 156.4 (C), 147.5 (CH), 144.8 (C), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 131.7 (CH), 127.0 (C), 123.5 (CH), 122.7 (C), 122.6 (C), 122.5 (CH), 122.4 (C), 121.7 (CH), 102.1 (CH), 76.8 (CH), 59.7 (CH), 58.7 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 54.7 (CH<sub>3</sub>), 43.0 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH), 12.2 (CH<sub>3</sub>).



### **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL-Me<sup>+</sup> I<sup>-</sup>**

To a solution of **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** (513.8 mg, 0.66 mmol, 1.0 equiv.) in EtOH (6.5 mL) was added MeI (42.0  $\mu$ L, 0.67 mmol, 1.02 equiv.) dropwise over 5 minutes. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours. The crude mixture was evaporated and purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:0.2, R<sub>f</sub> = 0.38) to give a mixture of **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL** and **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL-Me<sup>+</sup> I<sup>-</sup>**. The desired **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL-Me<sup>+</sup> I<sup>-</sup>** was precipitated in EtOAc to yield the desired product as a yellow solid (70.1 mg, 0.08 mmol, 12%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ <sub>H</sub> 8.67-8.62 (2H, m), 8.46-8.43 (1H, m), 8.36-8.33 (1H, m), 8.14-8.11 (2H, m), 8.05-7.96 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.51-7.47 (2H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 7.16 (1H, se), 7.06 (1H, s), 4.62 (1H, app t, *J* = 11.6 Hz), 4.39-4.25 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.83-3.76 (1H, m), 3.67-3.59 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.37-3.10 (3H, m), 2.80-2.66 (1H, m), 2.57-2.42 (2H, m), 2.27-1.48 (12H, m), 1.40-1.18 (4H, m), 0.85-0.77 (6H, m). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ <sub>C</sub> 159.0 (C), 155.1 (C), 147.4 (CH), 147.3 (CH), 144.7 (C), 138.2 (C), 134.1 (CH), 132.7 (CH), 131.8 (CH), 125.5 (C), 123.0 (CH), 122.6 (C), 122.3 (CH), 122.1 (CH), 122.0 (CH), 118.8 (CH), 117.9 (CH), 114.7 (CH), 101.5 (CH), 100.6 (CH), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 68.5 (CH), 67.7 (CH), 59.4 (CH), 57.9 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 55.14 (CH<sub>2</sub>), 55.10 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (CH<sub>3</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH), 23.8 (CH), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 11.8 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>). (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>49</sub>H<sub>57</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 793.4; Found: 793.2. (ESI<sup>-</sup>): calcd for I<sup>-</sup>: 126.9; Found: 126.9.

## Partie V : Annexes

### CV

#### Pair Etienne

Né le 21 décembre 1989  
Email: etienne.pair@gmail.com  
fr.linkedin.com/in/pairetienne

Téléphone : 06 89 64 90 56  
58 Avenue Jean Lagarrigue  
Résidence le grand cerf, Lot 3  
76530 Grand Couronne; France

#### Doctorant en 3<sup>ème</sup> année de thèse

##### Formation

- 2012-2015** Thèse en chimie organique au laboratoire COBRA équipe Hétérocycles  
Mont-Saint-Aignan. Université de Rouen. INSA de Rouen. France  
Soutenance le 23 octobre 2015  
Sous la direction du Dr Vincent Levacher et du Dr Jean-François Brière  
*Développement de réactions d'annélations organocatalysées asymétriques pour la  
synthèse d'hétérocycles chiraux*
- 2010-2012** Master chimie – Spécialité Chimie organique, bio-organique et environnementale  
Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand. Mention Très Bien ; Rang 1/21

##### Work experience

- 2012** Stage en laboratoire au sein de l'équipe COSMO, ICBMS Lyon  
*Trifluorométhylation d'hétérocycles par activation C-H métallo-catalysée*  
Sous la direction des Dr Olivier Baudoin, Dr Bouissy Didier et Dr Nuno Monteiro
- 2011** Stage en laboratoire – Larrosa research group, Queen Mary University London  
*Développement de nouvelles méthodologies de couplages croisés décarboxylatifs*  
Sous la supervision du Dr Igor Larrosa

##### Publications

- "Modified multicomponent Biginelli-Atwal reaction" Pair, E.; Levacher, V; Brière, J.-F., *RSC Advances*. **2015**, 5, 46267.
- "Organocatalysed multicomponent synthesis of pyrazolidinones: Meldrum's acid approach" Pair, E.; Berini, C.; Noël, R.; Sanselme, M; Levacher, V; Brière, J.-F. *Chem. Comm.* **2014**, 50, 10218-10221.
- "Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of N,N-Dialkylhydrazones" Pair, E.; Monteiro, N.; Bouyssi, D.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5346-5349.

##### Communications orales et posters

- 4 Présentations orales en Anglais (France, Royaume-Uni, Espagne)
- 2 Posters

##### Compétences

- **Langues** : Anglais: Courant. Espagnol: Lu
- **Informatique** : Notions de programmation en langage C
- **Management** : Encadrement d'un stagiaire de 2<sup>ème</sup> année de Master  
Travaux pratiques auprès d'étudiants en 1<sup>ère</sup> année d'école d'ingénieur (57h)

##### Intérêts et Loisirs

- Lecture (Fantastique, Science-Fiction, Romans graphiques)
- Cuisine, Pâtisserie



Cite this: *Chem. Commun.*, 2014, 50, 10218

Received 25th June 2014,  
Accepted 18th July 2014

DOI: 10.1039/c4cc04852k

www.rsc.org/chemcomm

## Organocatalysed multicomponent synthesis of pyrazolidinones: Meldrum's acid approach†

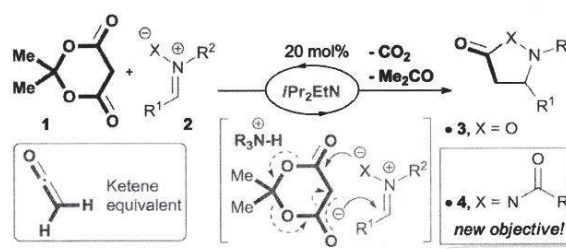
Etienne Pair,<sup>a</sup> Christophe Berini,<sup>a</sup> Romain Noël,<sup>a</sup> Morgane Sanselme,<sup>b</sup>  
Vincent Levacher<sup>a</sup> and Jean-François Brière<sup>\*a</sup>

We discovered a novel organocatalysed multicomponent domino Knoevenagel-aza-Michael-cyclocondensation reaction leading to an unprecedented straightforward synthesis of 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones. The specific capability of the (DHQ)<sub>2</sub>PHAL organocatalyst in this process was also highlighted to eventually furnish the corresponding bicyclopiazolidinones with up to 96 : 4 er.

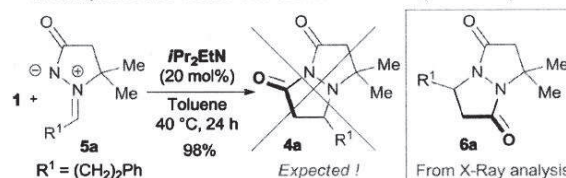
Stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions stand out among the most useful synthetic methodologies for the construction of chiral five-membered ring heterocycles.<sup>1</sup> Capitalizing on rather stable *N,N'*-cyclic azomethine imine platforms (such as **5a** in Scheme 1b),<sup>2</sup> reported by Dorn and Otto in 1968,<sup>3</sup> a couple of research groups recently achieved elegant asymmetric organocatalytic (3+2) cycloaddition reactions to construct pyrazolidine derivatives.<sup>4,5</sup> In 2006, Chen and colleagues initiated enantioselective (3+2) cycloaddition processes upon iminium catalysis of enone dipolarophiles.<sup>4</sup> Guo and Kwon published a (3+2) annulation sequence with ethyl allenolate promoted by a chiral phosphine.<sup>5a</sup> In 2013, Hong and Wang described efficient asymmetric Brønsted acid catalysed (3+2) cycloaddition reactions to acrylamides.<sup>5b</sup> On the other hand, more recent research evolutions highlighted either *N*-heterocyclic carbene NHC-organocatalysed (4+3) cycloadditions by Chi and co-workers, or the original exploitation of other acyclic and *C,N*-cyclic azomethine imines by Maruoka and colleagues.<sup>6</sup>

We recently reported on the facile addition reaction of Meldrum's acid **1** to nitron dipoles **2** ( $X = O$ ) giving rise to the formation of various isoxazolidinones **3** (Scheme 1a).<sup>7</sup> In the presence of Hünig's base, this process is believed to proceed through a domino

a. Previous use of Meldrum's acid with nitrones ( $X = O$ )



b. Unexpected new results with azomethine imines ( $X = NCOR$ )



Scheme 1 Context of the methodology.

anionic formal (3+2) cycloaddition-fragmentation-decarboxylation reaction, highlighting the use of Meldrum's acid **1** as a ketene equivalent under soft conditions (40 °C in toluene).<sup>8</sup>

In search of expending this methodology (Scheme 1b), we became interested in probing the reactivity of *N,N'*-cyclic azomethine imines **5a** with Meldrum's acid **1** in order to eventually open an unprecedented route to pyrazolidinones **4** from these allyl anion dipoles. Despite the importance of the pyrazolidinone architecture within bioactive or constrained  $\beta$ -amino acid compounds, only a few catalytic asymmetric syntheses have been described thus far.<sup>9</sup> Kobayashi and Sibi developed Lewis acid catalyzed Mannich and aza-Michael reactions, respectively, toward non-racemic pyrazolidinones.<sup>9a,b</sup> Scheidt and colleagues orchestrated a straightforward amination of homoenolates promoted by NHC-organocatalysts with a single enantioselective example.<sup>9c</sup> Vicario's group developed a two steps but efficient approach based on a key tandem aza-Michael-cyclization reaction of hydrazine derivatives upon iminium catalysis.<sup>9d</sup>

<sup>a</sup> Normandie Univ, COBRA, UMR 6014 et FR 3038, Univ Rouen, INSA Rouen, CNRS, IRCOF, 1 rue Tesnière, 76821 Mont Saint Aignan cedex, France. E-mail: jean-francois.briere@insa-rouen.fr; Fax: +33 235522464; Tel: +33 235522962

<sup>b</sup> Laboratoire SMS – EA3233 IMR 4114, Normandie Université-University of Rouen, France

† Electronic supplementary information (ESI) available: Further experimental optimisations, procedures, compound characterisation and crystallographic data. CCDC 992846–992848 and 993565. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c4cc04852k

At the onset of this project, we were very pleased to observe a complete transformation of azomethine imine **5a** under our standard Brønsted base conditions at 40 °C (Scheme 1b). However, X-ray crystallography analysis disclosed the formation of the unexpected regioisomeric pyrazolidinone **6a** (*versus* **4a**).<sup>10</sup> This discovery not only constitutes a unique chemical transformation of *N,N'*-cyclic azomethine imines **5a**, but affords a novel synthesis of 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-dione derivatives **6**. These bicyclic pyrazolidinones were previously shown to be useful precursors of dibasic 1,5-diazacyclooctane pharmacophores in medicinal chemistry as mimics of vanadium haloperoxidases or peptidomimetics.<sup>11</sup> Nonetheless, a catalytic asymmetric synthesis of 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones **6** has yet to be achieved.<sup>11,12</sup> Consequently, we embarked on the development of a chiral Brønsted base organocatalysed elaboration of bicyclopiazolidinones **6**.

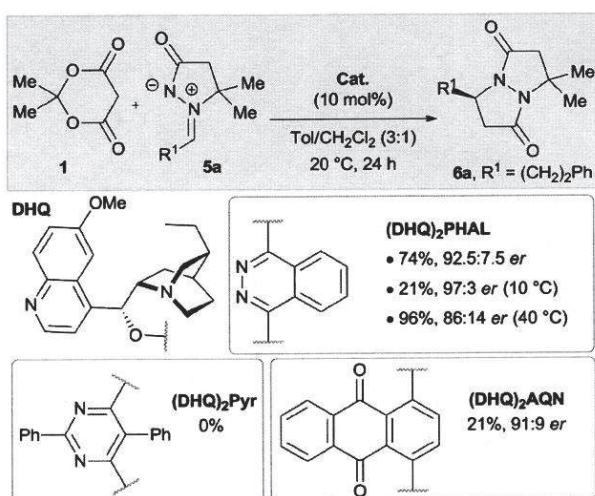
Nevertheless, the selection of a suitable chiral catalyst was not trivial as regular monomeric Cinchona derived catalysts (10 mol%, 20 °C) gave only traces of product **6a** (See ESI† for a catalyst structure/activity relationship study).<sup>13</sup> Interestingly, dimeric Sharpless' ligands displayed a specific behaviour. In spite of (DHQ)<sub>2</sub>Pyr not demonstrating any catalytic activity, (DHQ)<sub>2</sub>AQN and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL furnished the corresponding pyrazolidinone **6a** with er ranging from 91:9 to significant 92.5:7.5. The superiority of the (DHQ)<sub>2</sub>PHAL organocatalyst was also proven by providing a good NMR yield of 74%, which even surpassed *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (10 mol%) giving only traces of product **6a** at 20 °C under similar conditions. A survey of reaction conditions (see ESI†) showed that er were greatly improved to 97:3 at 10 °C with the (DHQ)<sub>2</sub>PHAL catalyst but at the expense of the reaction rate (Scheme 2). Consequently, we kept working at 20 °C providing a reaction rates/selectivities compromise.

With the competent and commercially available (DHQ)<sub>2</sub>PHAL catalyst in hands, we explored the scope of this original transformation toward the synthesis of various 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones **6** (Table 1). In terms of generality (conditions A), the

Table 1 Scope and limitations<sup>a</sup>

| Entry | R <sup>1</sup>                                                                            | R <sup>2</sup> | Yield <sup>b</sup> (%) | er <sup>c</sup> (R:S)                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|-------------------------------------------|
| 1     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph ( <b>5a</b> )                                          | Me             | 79 ( <b>6a</b> )       | 92.5:7.5                                  |
| 2     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph ( <b>5a</b> )                                          | Me             | 89 ( <b>6a</b> )       | 7:93 <sup>d</sup>                         |
| 3     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph ( <b>7a</b> )                                          | Me             | 74 ( <b>6a</b> )       | 91:9 (99:1) <sup>e</sup>                  |
| 4     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> Br ( <b>7b</b> ) | Me             | 80 ( <b>6b</b> )       | 90:10 (99:1) <sup>e</sup>                 |
| 5     | <i>n</i> -Pentyl ( <b>7c</b> )                                                            | Me             | 72 ( <b>6c</b> )       | 93.5:6.5                                  |
| 6     | <i>i</i> -Butyl ( <b>7d</b> )                                                             | Me             | 69 ( <b>6d</b> )       | 96:4                                      |
| 7     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ( <b>7e</b> )                          | Me             | 52 ( <b>6e</b> )       | 91:9                                      |
| 8     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ( <b>5e</b> )                          | Me             | 72 ( <b>6e</b> )       | 91.5:8.5                                  |
| 9     | Cy ( <b>7f</b> )                                                                          | Me             | 48 ( <b>6f</b> )       | 87:13                                     |
| 10    | Cy ( <b>5f</b> )                                                                          | Me             | 75 ( <b>6f</b> )       | 89:11                                     |
| 11    | <i>i</i> -Pr ( <b>7g</b> )                                                                | Me             | 67 ( <b>6g</b> )       | 88.5:11.5 (99:1) <sup>e</sup>             |
| 12    | Cyclopropyl ( <b>7h</b> )                                                                 | Me             | 58 ( <b>6h</b> )       | 92:8                                      |
| 13    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCbz ( <b>7i</b> )                                       | Me             | 61 ( <b>6i</b> )       | 91:9 <sup>f</sup>                         |
| 14    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBn ( <b>7j</b> )                                         | Me             | 26 ( <b>6j</b> )       | 91.5:8.5                                  |
| 15    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)Me ( <b>7k</b> )                                      | Me             | 35 ( <b>6k</b> )       | 92:8                                      |
| 16    | Ph ( <b>7l</b> )                                                                          | Me             | 80 ( <b>6l</b> )       | 72.5:27.5 <sup>f</sup>                    |
| 17    | Ph ( <b>7l</b> )                                                                          | Me             | 62 ( <b>6l</b> )       | 91.5:8.5 <sup>g</sup> (99:1) <sup>e</sup> |
| 18    | Ph ( <b>5m</b> )                                                                          | H              | 59 ( <b>6m</b> )       | 55.5:44.5                                 |
| 19    | Cy ( <b>5n</b> )                                                                          | H              | 56 ( <b>6n</b> )       | 55.5:44.5                                 |

<sup>a</sup> Reaction conditions: Meldrum's acid **1** (0.25–0.4 mmol) in Tol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1) at 0.1 M, 24 hours, 20 °C with either (a) azomethine imine **5** (1 equiv.) and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (0.1 equiv.) or (b) aldehyde **7** (1 equiv.), pyrazolidinone **8a** (1 equiv.) and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (0.15 equiv.). <sup>b</sup> Isolated yield after column chromatography. <sup>c</sup> Enantiomeric ratio determined by chiral HPLC. <sup>d</sup> Use of 10 mol% (DHQD)<sub>2</sub>PHAL as a catalyst. <sup>e</sup> Enantio-enriched product after one recrystallization. <sup>f</sup> (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (0.15 equiv. for **7i** and 0.1 equiv. for **7l**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0.2 M, 20 °C. <sup>g</sup> (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (0.1 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0.2 M, 0 °C, 4 days.



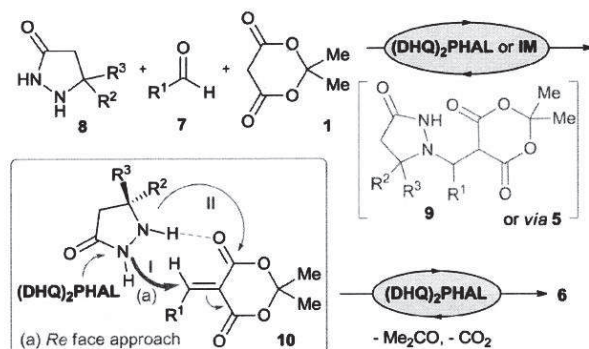
Scheme 2 Organocatalyst selection.

azomethine imine **5a** underwent an enantioselective transformation into either *R* or *S* products **6a** by means of 10 mol% (DHQ)<sub>2</sub>PHAL or its *pseudo*-enantiomer quinidine derived (DHQD)<sub>2</sub>PHAL catalyst with similar 93:7 er (entries 1 and 2). To our delight, a convenient multicomponent reaction (MCR) approach involving aldehyde **7a** and pyrazolidinone **8a** (*in situ*, aiming at generating the azomethine imine **5a** *in situ*, furnished the corresponding pyrazolidinone **6a** with a similar efficiency (entries 3 vs. 1).<sup>14</sup> A somewhat slower process under these conditions was counter-balanced by the use of 15 mol% of the catalyst. Therefore, a straightforward construction of pyrazolidinones **6b–e** with various alkane (entries 4–6) or alkene chains (entry 7) was achieved from their corresponding aldehydes **7b–e** with good yields and er ranging from 90:10 to 96:4.  $\alpha$ -Branched alkyl pendants of aldehydes **7f–h** were also tolerated but slightly lower er were obtained from 87:13 (48%, R<sup>1</sup> = Cy; 67%, R<sup>1</sup> = *i*-Pr, entries 9 and 11) to 92:8 (58%, R<sup>1</sup> = cyclopropyl, entry 12) for products **6f–h**. In the case of alkene and cyclohexyl substituted products **6e–f** (entries 7–10), the isolated yields were improved

to 72% and 75%, respectively, by starting from the corresponding azomethine imines **5e–f**. Aliphatic aldehyde **7i** with an NHCbz functional group was nicely tolerated (entry 13, 61%, 91:9 er). With this example CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solvent furnished a somewhat improved er in comparison with Toluene/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:1 (88:12 er). Nevertheless, precursors **7j–k** with OBn or C(O)Me functionalities led to the corresponding products with lower 26–35% yields in 24 hours (entries 14 and 15), although good 91.5:8.5 to 92:8 enantiomeric ratios were measured. On the other hand, the reaction with benzaldehyde **7i** did proceed smoothly in the presence of 10% of the (DHQ)<sub>2</sub>PHAL catalyst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entries 16 and 17, 62–82% yield **6i**) albeit requiring longer reaction time at 0 °C (4 days) for securing significant er of 91.5:8.5. In order to see the influence of the substitution pattern, the azomethine imines **5m–n** having a naked 3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ide backbone (R<sup>2</sup> = H, entries 18 and 19) were evaluated but led to modest er of 55.5:45.5. This shows the limitation of the catalytic approach as long as the enantioselective issue is sought on these substrates. It is worth noting that products **6a–b**, **6g** and **6l** (entries 3, 4, 11 and 17) were easily obtained as enantioenriched compounds with 99:1 er after a single recrystallization. Furthermore, the *R*-absolute configuration of compound **6b** was unequivocally proven by X-ray diffraction analyses (entry 4).<sup>10</sup>

We also explored the diastereoselective construction of 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones **6o–q** from chiral pyrazolidinone **8b** (Scheme 3).<sup>15,16</sup> Pleasingly, 20 mol% of Hünig's base at 40 °C triggered the MCR toward the formation of major *cis*-products **6o–q** with high yields and *dr* ranging from 71:29 for benzaldehyde **7i** to > 98:2 for aliphatic aldehydes **7a–b** (the minor isomer was hardly seen by <sup>1</sup>H NMR). At 20 °C, the diastereoselective ratio of the bicyclopiazolidinone **6o** flanked by phenyl moieties was markedly improved to 93:7 albeit requiring 48 hours to reach 83% isolated yields.

Based on preliminary mechanistic investigations (see ESI†),<sup>8a,14</sup> we propose a new multicomponent Knoevenagel-aza-Michael-Cyclocondensation (KaMC) reaction upon a tandem organocatalytic regime (Scheme 4).<sup>17,18</sup> Either the three components **1**, **7** and **8**, or azomethine imines **4** and Meldrum's acid **1**<sup>19</sup> provide the Mannich adduct intermediate **9** which collapses into highly reactive alkylidene Meldrum's acids **10**.<sup>20,21</sup> One can suppose this first cycle being executed by pyrazolidinones **8** acting as an iminium catalyst (IM) in the presence of Meldrum's acid **1**.<sup>15,22</sup> Nonetheless, test reactions also demonstrated the ability of



Scheme 4 Mechanistic proposal: domino Knoevenagel-aza-Michael-cyclocondensation reaction (KaMC).

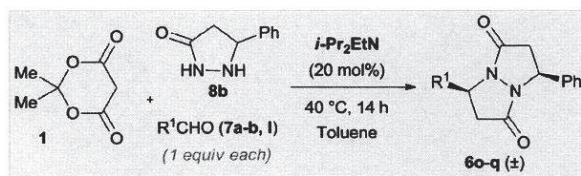
(DHQ)<sub>2</sub>PHAL to perform a direct Knoevenagel condensation between **1** and aldehydes **7** (see ESI†). Subsequently, the second Brønsted base enantioselective organocatalytic regime was elicited by the (DHQ)<sub>2</sub>PHAL catalyst achieving the asymmetric domino aza-Michael-cyclocondensation reaction (steps I and II) leading to bicyclopiazolidinones **6**. According to the literature, an internal hydrogen bond between the N–H of **8** and Meldrum's acid moiety of **10** might stabilize the transition state as depicted in Scheme 4.<sup>21</sup> Moreover, this model does also account for the diastereoselective issues with the chiral pyrazolidinone **8b** (R<sup>3</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = H) whereby the less hindered face of incoming nucleophile **8b** approaches the Michael acceptor **10**. To the best of our knowledge, the catalytic enantioselective aza-Michael reaction with alkylidene Meldrum's acids **10** is unprecedented.<sup>8a,c,21,23</sup>

In summary, we have described a practical and novel multi-component domino Knoevenagel-aza-Michael-cyclocondensation reaction with Meldrum's acid **1** giving rise to an unprecedented asymmetric synthesis of 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,6-diones derivatives **6**, useful platforms in medicinal chemistry,<sup>24</sup> upon a tandem organocatalytic regime. This encompasses a unique enantioselective aza-Michael reaction with transient alkylidene Meldrum's acids. The extension of this original methodology to other nucleophiles together with the understanding of the specific role of (DHQ)<sub>2</sub>PHAL to provide an optimized organocatalyst is currently under investigation.

We warmly thank Lina Truong and Hassan Oulyadi for performing HMBC <sup>1</sup>H/<sup>15</sup>N NMR spectra. This work has been partially supported by INSA Rouen, Rouen University, CNRS, EFRD and Labex SynOrg (ANR-11-LABX-0029) and region Haute-Normandie (CRUNCH network). This work is part of Immunochim project (No. 34209) funded by the European Union through FEDER support engaged in region Haute-Normandie.

## Notes and references

- (a) T. Hashimoto and K. Maruoka, in *Handbook of Cyclization Reactions*, ed. S. Ma, Wiley-VCH, Weinheim, 2009, p. 87; (b) M. Kissane and A. R. Maguire, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 845; (c) H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2012, 68, 2197.
- J. G. Schantl, in *Sci. Synth.*, ed. A. Padwa, 2004, vol. 27, p. 731.
- (a) H. Dorn and A. Otto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1968, 7, 214; (b) H. Dorn and A. Otto, *Chem. Ber.*, 1968, 101, 3287.



**7i** to **6o**, R<sup>1</sup> = Ph  
• 72%, 71:29 *dr*  
• 83%, 93:7 *dr* (rt, 48 h)

**7a** to **6p**,  
R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph  
• 89%, > 98:2 *dr*

**7b** to **6q**,  
R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>p-Br  
• 72%, 71:29 *dr*

\*X-Ray structure elucidation!

Scheme 3 A diastereoselective approach.

- 4 (a) W. Chen, X.-H. Yuan, R. Li, W. Du, Y. Wu, L.-S. Ding and Y.-C. Chen, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 1818; (b) W. Chen, W. Du, Y.-Z. Duan, Y. Wu, S.-Y. Yang and Y.-C. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 7667; (c) H. Suga, T. Arikawa, K. Itoh, Y. Okumura, A. Kakehi and M. Shiro, *Heterocycles*, 2010, **81**, 1669.
- 5 (a) R. Na, C. Jing, Q. Xu, H. Jiang, X. Wu, J. Shi, J. Zhong, M. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, H. Guo and O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 13337; (b) L. Hong, M. Kai, C. Wu, W. Sun, G. Zhu, G. Li, X. Yao and R. Wang, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 6713.
- 6 (a) T. Hashimoto, M. Omote and K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 3489; (b) T. Hashimoto, H. Kimura, Y. Kawamata and K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 7279; (c) W. Li, Q. Jia, Z. Du, K. Zhang and J. Wang, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 4559; (d) M. Wang, Z. Huang, J. Xu and Y. R. Chi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 1214.
- 7 (a) T. Tite, M. Sabbah, V. Levacher and J.-F. Brière, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 11569; (b) S. Postikova, T. Tite, V. Levacher and J.-F. Brière, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 2513.
- 8 Reviews on Meldrum's acid: (a) J. Gerencsér, G. Dormán and F. Darvas, *QSAR Comb. Sci.*, 2006, **25**, 439; (b) A. S. Ivanov, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 789; (c) V. Lipson and N. Gorobets, *Mol. Diversity*, 2009, **13**, 399; (d) A. M. Dumas and E. Fillion, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 440.
- 9 (a) S. Kobayashi, Y. Hasegawa and H. Ishitami, *Chem. Lett.*, 1998, 1131; (b) M. P. Sibi and T. Soeta, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 4522; (c) A. Chan and K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 2740; (d) M. Fernández, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía and L. Carrillo, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 371.
- 10 CCDC 992848, 992846, 993565 and 992847 contains the supplementary crystallographic data for compounds **6a**, **6b**, **6l** and **6q** respectively.
- 11 (a) J. A. Martinez-Perez, M. A. Pickel, E. Caroff and W.-D. Woggon, *Synlett*, 1999, 1875; (b) K. A. Oppong, C. D. Ellis, M. C. Lauferweiler, S. V. O'Neil, Y. Wang, D. L. Soper, M. W. Baize, J. A. Wos, B. De, G. K. Bosch, A. N. Fancher, W. Lu, M. K. Suchanek, R. L. Wang and T. P. Demuth Jr, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 4291; (c) R. G. Sherrill, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 7053.
- 12 (a) D. S. Kemp, M. D. Sidell and T. J. Shortridge, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 4473; (b) T. Kozlecki, C. Samyn, R. W. Alder and P. G. Green, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2001, 243.
- 13 Reviews on modified Cinchona alkaloids: (a) T. Marcelli and H. Hiemstra, *Synthesis*, 2010, 1229; (b) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah and G. S. Singh, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 1725.
- 14 Recent reviews on organocatalysed domino MCRs and tandem catalysis: (a) D. Bonne, T. Constantieux, Y. Coquerel and J. Rodriguez, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 3969; (b) R. C. Wende and P. R. Schreiner, *Green Chem.*, 2012, **14**, 1821; (c) C. de Graaff, E. Ruijter and R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3969; (d) C. M. Marson, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 7712; (e) H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 7171.
- 15 For a resolution process of racemic precursors leading to enantio-pure 5-substituted pyrazolidinones used as iminium catalysts, see: (a) J. B. Brazier, J. L. Cavill, R. L. Elliott, G. Evans, T. J. K. Gibbs, I. L. Jones, J. A. Platts and N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 9961; (b) E. Gould, T. Lebl, A. M. Z. Slawin, M. Reid and A. D. Smith, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 8992.
- 16 A kinetic resolution approach was also attempted but led to moderate ee, see ESI†.
- 17 For pioneering asymmetric organocatalysed MCRs involving transient alkylidene Meldrum's acid, see: (a) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari and C. F. Barbas, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 4233; (b) D. B. Ramachary and C. F. Barbas, *Chem. – Eur. J.*, 2004, **10**, 5323; (c) J. Shi, Y. Liu, M. Wang, L. Lin, X. Liu and X. Feng, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 1781.
- 18 For representative examples of racemic organocatalysed MCRs involving transient alkylidene Meldrum's acid, see: (a) Y. Oikawa, H. Hirasawa and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **19**, 1759; (b) M. Eberle and R. G. Lawton, *Helv. Chim. Acta*, 1988, **71**, 1974; (c) B. List and C. Castello, *Synlett*, 2001, 1687; (d) L. F. Tietze and N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.*, 2004, **76**, 1967.
- 19 For organocatalysed addition reactions to azomethine imines, see: (a) H. Kawai, A. Kusuda, S. Nakamura, M. Shiro and N. Shibata, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 6324; (b) T. Hashimoto, H. Kimura, Y. Kawamata and K. Maruoka, *Nat. Chem.*, 2011, **3**, 642.
- 20 For the formation of alkylidene of Meldrum's acid through Mannich base intermediates, especially challenging with linear aliphatic aldehydes, see: (a) B. Chhabra, M. Bolte and W. Crow, *Aust. J. Chem.*, 1984, **37**, 1795; (b) A. M. Dumas, A. Seed, A. K. Zorzitto and E. Fillion, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 7072.
- 21 For aza-Michael on alkylidene Meldrum's acid, see: O. Kaumanns and H. Mayr, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2738, and references cited therein.
- 22 No reaction occurred between diethyl malonate and azomethine imine **4a**, showing the uniqueness of the acidic Meldrum's acid.
- 23 Reviews on organocatalysed aza-Michael reaction: (a) D. Enders, C. Wang and J. X. Liebich, *Chem. – Eur. J.*, 2009, **15**, 11058; (b) J. Wang, P. Li, P. Y. Choy, A. S. C. Chan and F. Y. Kwong, *ChemCatChem*, 2012, **4**, 917.
- 24 The reductive cleavage of the bicyclopiprazolidinone **6a** N–N bond with the Na/NH<sub>3</sub> reagent gave the corresponding 1,5-diazacyclooctane **11** as peptidomimetic with 90.5:9.5 er and non-optimized 57% yield, see ESI†.

## PAPER

View Article Online

View Journal | View Issue

Cite this: *RSC Adv.*, 2015, 5, 46267

# Modified multicomponent Biginelli–Atwal reaction towards a straightforward construction of 5,6-dihydropyrimidin-4-ones†

Etienne Pair, Vincent Levacher and Jean-François Brière\*

Received 20th April 2015  
Accepted 18th May 2015

DOI: 10.1039/c5ra08792a

www.rsc.org/advances

A straightforward access to 5,6-dihydropyrimidin-4-ones as racemic mixtures or enantiopure diastereoisomers was achieved thanks to a multicomponent Knoevenagel-aza-Michael-Cyclocondensation reaction involving Meldrum's acid and isourea derivatives. This constitutes not only a novel MCR of the original Biginelli–Atwal condensation but allows the construction of dihydrouacyl derivatives known as biorelevant diazole architectures.

## Introduction

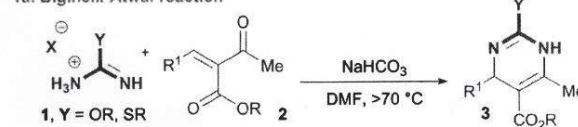
A great deal of methodological investigations have been driven by the elaboration of 3,4-dihydropyrimidines, a significant core structure of medicinal ingredients. In that context, the Biginelli condensation, a robust multicomponent reaction (MCR), stands out.<sup>1</sup> Involving a mixture of aldehyde, urea and acetoacetic ester derivative, this sequence, mostly promoted by acid additives, led to various substituted 3,4-dihydropyrimidines. In 1987, Atwal and colleagues proposed a complementary approach upon orthogonal basic conditions, allowed by the use of isourea ammonium salts derivatives **1** and enones **2**, pre-synthesized Michael-acceptors (Scheme 1a).<sup>2</sup> This alternative strategy not only extended the scope of the original Biginelli condensation – *i.e.*, larger tolerance of both aliphatic and more hindered aldehydes – but allowed the synthesis of new bioactive 1,4-dihydropyrimidines architectures **3** such as antihypertensive agents.<sup>3</sup> Unfortunately, despite Kappe's contribution in solid phase synthesis,<sup>4</sup> the MCR of Biginelli–Atwal's condensation is still challenging.<sup>1a–e</sup> We reasoned that a modified but multicomponent Biginelli–Atwal reaction could be feasible by starting from Meldrum's acid **4** in the presence of aldehydes **5** as precursors of reactive alkylidene derivatives **6** upon basic conditions,<sup>5</sup> ready to be engaged along a domino Knoevenagel-aza-Michael-Cyclocondensation (KaMC) reaction (Scheme 1b).<sup>6</sup> This approach would not only extend the scope of Meldrum's acid **4** connected to MCR<sup>6,7</sup> but also open a straightforward access to 5,6-dihydropyrimidin-4-ones **7**. Derivatives **7**, or dihydrouacyl derived thereof, are indeed representative

backbones or precursors of naturally occurring and bioactive compounds,<sup>8</sup>  $\beta$ -amino acids and nucleobases.<sup>9</sup>

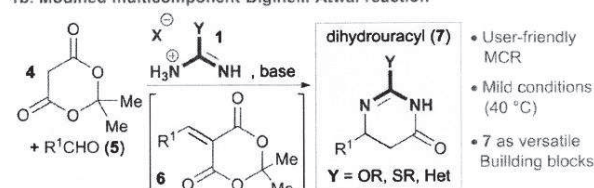
A literature survey pointed out that interesting multicomponent, likely KaMC reactions, between Meldrum's acid **4** and aldehydes were reported with urea component in refluxing AcOH,<sup>10</sup> heterocycles-embedded guanidine motif,<sup>11</sup> and guanidines itself,<sup>12</sup> although significant heating conditions are usually required and limit the scope of these approaches.<sup>7</sup> In one case,<sup>12b</sup> Balalaie performed a MCR with guanidinium carbonate in refluxing EtOH with aromatic aldehydes. Very recently, an encouraging perspective towards diversification was achieved using the benzamidine nucleophile allowing the use of a larger array of aldehydes such as some aliphatic ones in the presence of Et<sub>3</sub>N in refluxing EtOH.<sup>13</sup>

We are pleased to report hereby on an innovative modified multicomponent Biginelli–Atwal reaction between Meldrum's acid **4**, isourea derivatives **1** and various type of aldehydes **5** upon smooth basic conditions (<40 °C). This eventually opens a straightforward access to 5,6-dihydropyrimidin-4-ones **7** both in

1a. Biginelli–Atwal reaction



1b. Modified multicomponent Biginelli–Atwal reaction



Scheme 1 Modified multicomponent Biginelli–Atwal reaction.

Normandie Univ, COBRA, UMR 6014 et FR 3038, Univ Rouen, INSA Rouen, CNRS, IRCOF, 1 rue Tesnière, 76821 Mont Saint Aignan cedex, France. E-mail: jean-francois.briere@insa-rouen.fr

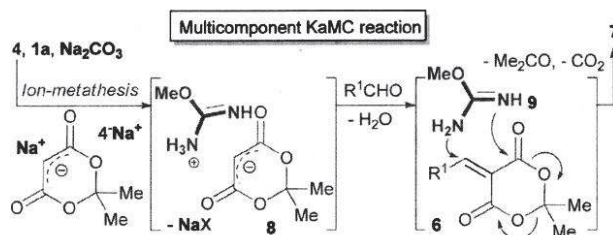
† Electronic supplementary information (ESI) available: Further experimental optimizations, procedures and compound characterization data (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, HPLC, mass). See DOI: 10.1039/c5ra08792a

a racemic and unprecedented diastereoselective fashion toward enantiopure compounds.

## Results and discussion

Towards a proof of principle, we carried out the MCR by mixing the commercially available ammonium salt of *O*-methylisourea **1a**, benzaldehyde **5a** and a stoichiometric amount of cesium carbonate in MeCN/H<sub>2</sub>O mixture at 40 °C (Table 1). The desired dihydropyrimidin-4-ones **7aa** product was obtained with 59% of NMR yield (entry 1). The product **7aa** was observable as a mixture of tautomers **7aa'** ( $\Delta^{1,2}$ ) and **7aa''** ( $\Delta^{2,3}$ ) by <sup>1</sup>H NMR in CDCl<sub>3</sub> (**7aa'**/**7aa''** = 86/14). On the other hand, the domino sequence did not proceed without any mineral base to liberate the isourea free-base (entry 2). It was found that the reaction could be carried out by means of various bases with a potassium cation (entries 3) along with their sodium homologues (entries 4–6); the best result was obtained with sodium carbonate at 40 °C furnishing product **7aa** with 87% yield (entry 6). However, a sluggish reaction took place at 20 °C (entry 7). A solvent screening revealed this MCR could be carried out in EtOH or MeCN/H<sub>2</sub>O solvents preferentially,<sup>14</sup> otherwise precipitation events were observed and led to erratic outcomes. Interestingly, the MCR sequence was also feasible with a stoichiometric amount of pre-formed Meldrum's acid enolate **4**<sup>−</sup>Na<sup>+</sup> as a sodium salt without extra mineral base to provide uneventfully the dihydropyrimidinone **7aa** with 75% NMR yield in nearly neutral conditions (entry 8).

Accordingly, as far as the mechanism is concerned, we anticipate that a facile deprotonation of Meldrum's acid **4** ( $pK_a$  = 4.93 in water *versus*  $pK_a$  = 9 for the *O*-methylisourea ammonium salt **1a**)<sup>6</sup> would furnish the corresponding Meldrum's acid enolate **4**<sup>−</sup>Na<sup>+</sup> allowing an ion-metathesis process giving rise to



Scheme 2 Mechanistic proposal.

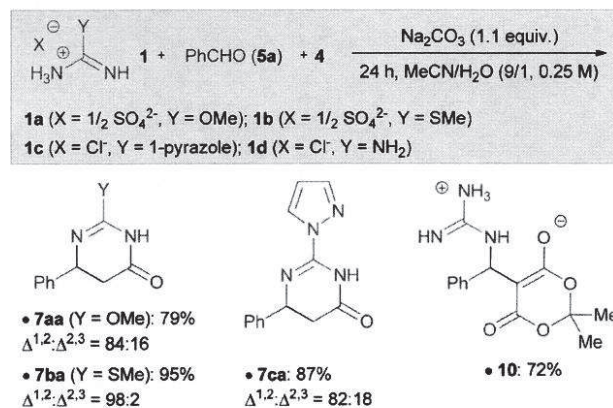
the formation of ammonium salt **8** (Scheme 2). Then, the species **8** undergoes a Knoevenagel condensation to give very reactive Meldrum acid alkylidene **6**,<sup>5,6</sup> subsequently engaged into the domino aza-Michael-cyclocondensation reaction with the liberated isourea **9** en route to the elaboration of diazole **7aa** through a multicomponent KaMC reaction. Importantly, the synthesis of dihydropyrimidin-4-one **7aa** was also achieved in 70% yield by mixing pre-formed benzylidene Meldrum's acid **6a** ( $R^1$  = Ph) and *O*-methylisourea isourea **9** as free-base, showing this multicomponent reaction likely takes place through an aza-Michael key step (*versus* a Mannich type process). As a practical issue, it is more convenient to use isoureas **1** as ammonium salts (usually the commercially and/or available form) rather than the hydroscopic free base counterpart **9**. First of all, this strategy minimizes the use of strong bases or high temperatures in order to liberate isourea **9**. Next, the rather facile addition reaction of isourea **9** in soft conditions (40 °C) is a welcomed issue of this KaMC sequence with respect to literature guanidine-based procedures generally requiring higher temperature to occur (*vide infra*).<sup>7</sup>

We were pleased to observe that these reaction conditions are not only compatible with ammonium salts of *O*-methylisourea **1a** (79% isolated yield), but also with thioisourea **1b** and pyrazole carboxamide **1c** furnishing the corresponding diazoles **7aa**–**7ca** with isolated yields ranging from 79% to 95% after column chromatography (Scheme 3).<sup>14</sup> This last example constitutes a novel extension of the Overman approach of the Biginelli–Atwal reaction making use of carboxamide

Table 1 Proof of principle<sup>a</sup>

| Entry | Base (1.1 equiv.)                                  | Temp. | Yield <sup>b</sup> (%) |
|-------|----------------------------------------------------|-------|------------------------|
| 1     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                    | 40 °C | 59                     |
| 2     | —                                                  | 40 °C | 2                      |
| 3     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                     | 40 °C | 79                     |
| 4     | NaOH                                               | 40 °C | 79                     |
| 5     | NaHCO <sub>3</sub>                                 | 40 °C | 83                     |
| 6     | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                    | 40 °C | 87                     |
| 7     | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                    | 20 °C | 7                      |
| 8     | <b>4</b> <sup>−</sup> Na <sup>+</sup> <sup>c</sup> | 40 °C | 75                     |

<sup>a</sup> Reaction performed at 0.1 M on 0.10 mmol scale with 1 equiv. of each components and 1.1 equiv. of base in MeCN/H<sub>2</sub>O (9/1). <sup>b</sup> NMR yield determined by an internal standard. <sup>c</sup> Reaction performed with pre-synthesized sodium salt of **4** (**4**<sup>−</sup>Na<sup>+</sup>, 1 equiv.) without extra base.



Scheme 3 Scope and limitation of isourea type nucleophiles.

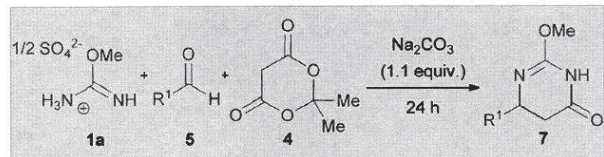
derivatives **1c**.<sup>15</sup> Interestingly, the guanidinium salt **1d** led to an interrupted MCR affording the zwitterionic aza-Michael adduct **10**. Obviously, the subsequent proton transfer event is inhibited due to the high basicity of the guanidine part *versus* the 1,3-dioxanone moiety. Therefore, the lower pK<sub>a</sub> of the isourea nucleophiles **1a–c** is key for the success of our multicomponent KaMC reaction in soft conditions.

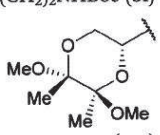
The scope of this multicomponent KaMC reaction with regard to various aldehydes **5** was investigated with *O*-methylisourea derivative **1a** (Table 2). Aromatic and heteroaromatic aldehydes (entries 1–4) were successfully transformed into the corresponding dihydropyrimidinones **7ab–7ae** with isolated yields ranging from 34% to 85%. Worthy of note, the 3-carboxylaldehyde indole **5g** gave the diazole **7ag** in 62% isolated yield as soon as an *N*-Boc protected derivative was used (entry 5 *versus* 6). This outcome highlights electronic requirements of transient alkylidene Meldrum's acid **6** from which the ones displaying a push-pull effect tend to be reluctant to react. Importantly, this MCR sequence turned out to be compatible with a variety of aliphatic aldehydes either linear (**5h**, **5i**, 75–81%, entries 7 and 8),  $\alpha$ -branched (**5j**, **5k**, 88–90%, entries 9 and 10) or possessing acidic-sensitive NHBoc functional group (**5l**) albeit with a slight decreased in yield in the last case (45%, entry 11). Moreover, a diastereoselective reaction was also demonstrated starting from readily available protected chiral

glyceraldehyde **5m** developed by Ley's group to provide dihydropyrimidinone **7am** with >95 : 5 *dr* and 51% yield after column chromatography (minor isomer hardly seen on <sup>1</sup>H NMR).<sup>16,17</sup> In this case, the best result was obtained starting from Meldrum's acid enolate **4**<sup>−</sup>Na<sup>+</sup>, otherwise a more complex crude mixture was obtained. Although not identified after column, we cannot fully rule out the presence of the other diastereoisomers on the crude reaction mixture due to the presence of side products and tautomers. In the literature, the scope of multicomponent KaMC reactions with Meldrum's acid **4** mainly focused on aromatic aldehydes with very few successful examples involving aliphatic aldehydes; none of them displayed acid sensitive functional groups.<sup>12a,12c,10,13</sup> Pleasingly, this modified Biginelli–Atwal reaction shows an expended scope with regard to aldehyde component thanks to the smooth conditions developed.

Next, we were curious to see whether this MCR in soft conditions would tolerate a diastereoselective sequence, involving chiral isourea derivatives **11**, **12**, towards the formation of non-racemic products **13**. Furthermore, this would give a unique opportunity of exploring extra-molecular space (Table 3). Accordingly, we intended to capitalize on the readily availability of **12** (one-step from (*R*)-2-phenylglycinol) which was developed as useful chiral auxiliary by Dechoux and colleagues.<sup>18,19</sup> Following our optimized conditions (entry 1), using an equivalent of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and benzaldehyde **5a**, the MCR proceeded smoothly but furnished a 1 : 1 mixture of regioisomers **13a** and **14a** *versus* **15a** and **16a** from which the known *anti*-dihydropyrimidin-4-one **13a** was the major diastereomer.<sup>18</sup> We were delighted to see that base-free conditions, making use of enolate **4**<sup>−</sup>Na<sup>+</sup> and ammonium salt **11**, not only favored regioisomers **13a** and **14a** (**13a**, **14a**/**15a**, **16a** = 66/34) but

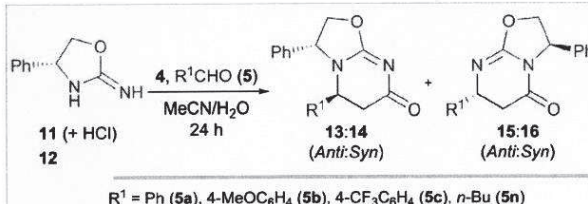
Table 2 Scope and limitation with various aldehydes<sup>a</sup>



| Entry | Base (1.1 equiv.)                                                                                 | Yield <sup>b</sup> (%)         |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1     | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>5b</b> )                                                  | 74 ( <b>7ab</b> )              |
| 2     | 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>5c</b> )                                     | 79 ( <b>7ac</b> )              |
| 3     | 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>5d</b> )                                                   | 85 ( <b>7ad</b> )              |
| 4     | 3-pyridine ( <b>5e</b> )                                                                          | 34 ( <b>7ae</b> )              |
| 5     | 3- <i>N</i> -MeIndole ( <b>5f</b> )                                                               | 0 ( <b>7af</b> )               |
| 6     | 3- <i>N</i> -BocIndole ( <b>5g</b> )                                                              | 62 ( <b>7ag</b> )              |
| 7     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph ( <b>5h</b> )                                                  | 81 ( <b>7ah</b> )              |
| 8     | <i>i</i> -Bu ( <b>5i</b> )                                                                        | 75 ( <b>7ai</b> )              |
| 9     | <i>i</i> -Pr ( <b>5j</b> )                                                                        | 90 ( <b>7aj</b> )              |
| 10    | Cy ( <b>5k</b> )                                                                                  | 88 ( <b>7ak</b> )              |
| 11    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc ( <b>5l</b> )                                               | 45 ( <b>7al</b> )              |
| 12    |  ( <b>5m</b> ) | 51 ( <b>7am</b> ) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Reaction conditions: Meldrum's acid **4** (0.50 mmol) in MeCN/H<sub>2</sub>O (9/1) at 0.25 M at 40 °C for 24 hours with aldehyde **5** (1 equiv.) and isourea salt **1a** (1 equiv.). <sup>b</sup> Isolated yield after column chromatography of **7** observable by <sup>1</sup>H NMR as a mixture of  $\Delta^{1,2}$  :  $\Delta^{2,3}$  tautomers (72 : 28 to 98 : 2). <sup>c</sup> Reaction performed with Meldrum's acid sodium salt of **4**<sup>−</sup>Na<sup>+</sup> (1 equiv.) without extra base giving **7al** with >95 : 5 *dr* after column.

Table 3 Diastereoselective approach<sup>a</sup>

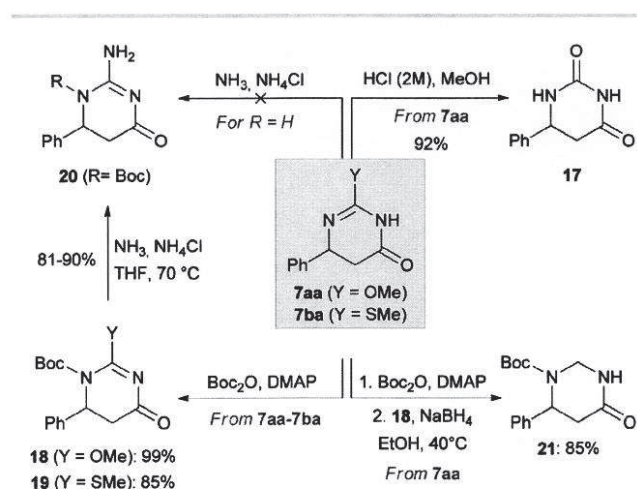


| Entry | Isourea   | Conditions                                                 | Product ( <b>13/14/15/16</b> ) <sup>b</sup> | Yield <sup>c</sup> (%) |
|-------|-----------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| 1     | <b>11</b> | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 40 °C                    | 45/5/43/7                                   | —                      |
| 2     | <b>11</b> | <b>4</b> <sup>−</sup> Na <sup>+</sup> , <sup>d</sup> 40 °C | 61/5/29/5                                   | —                      |
| 3     | <b>12</b> | 40 °C                                                      | 64/6/25/5                                   | 55% ( <b>13a</b> )     |
| 4     | <b>12</b> | 40 °C                                                      | 61/7/26/6                                   | 52% ( <b>13b</b> )     |
| 5     | <b>12</b> | 40 °C                                                      | 62/8/22/8                                   | 46% ( <b>13c</b> )     |
| 6     | <b>12</b> | 40 °C                                                      | 69/5/17/9                                   | 53% ( <b>13n</b> )     |

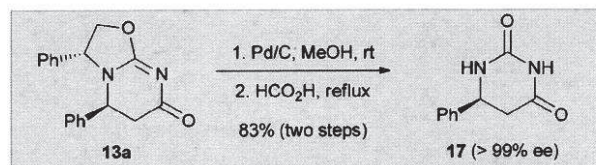
<sup>a</sup> Optimized reaction conditions: Meldrum's acid **4** (0.50 mmol) in MeCN/H<sub>2</sub>O (9/1) at 0.25 M at 40 °C for 24 hours with aldehydes **5** (1.0 equiv.) and chiral isourea **12** (1.0 equiv.). <sup>b</sup> Ratio determined by NMR on the crude product. <sup>c</sup> Isolated yield of pure **13** after silica gel column chromatography. <sup>d</sup> Sodium salt **4**<sup>−</sup>Na<sup>+</sup> of Meldrum's acid (1 equiv.) was used without extra-base.

revealed a good diastereoisomeric ratio of 92 : 8 (**13a** : **14a**, entry 2).<sup>20</sup> Eventually, to prevent the detrimental effect of an external base, the multicomponent KaMC reaction was effected by chiral isourea **12** and native Meldrum's acid **4** to give similar outcomes (entry 3). Importantly, product **13a** was easily isolated by column chromatography with 55% yield as a sole diastereoisomer (entry 3). These reaction conditions were competent to synthesize the corresponding *anti*-diastereopure 5,6-dihydropyrimidin-4-ones **13b–13n** flanked by electron-rich and electron-poor aromatic rings (**13b,13c**) or an aliphatic chain (**13n**) pendants with isolated yields ranging from 46% to 53% with similar stereoselectivities as testify on the crude reaction mixture (entries 4–6). Although the regioselectivity issue of this sequence would deserve to be improved, this unprecedented diastereoselective modified Biginelli–Atwal MCR allows a straightforward access to enantioisomerically pure diazoles **13** in a one-step operation.

In order to highlight the usefulness of this synthetic sequence, we turned our attention to chemoselective transformations of these readily available heterocyclic platforms **7** (Scheme 4). In parallel to known  $\alpha$ -alkylation and reduction reactions of the ketone moiety,<sup>19,20</sup> the methoxy-precursor **7aa** was easily hydrolyzed in high 92% yield into the dihydrouracyl **17**, following an improved literature procedure.<sup>9a</sup> Complete regioselective N<sup>1</sup>-Boc-introduction (*vide infra*) was successfully performed to furnish products **18,19** in 85% to 99% yields respectively. This shows a similar behavior with Atwal's 1,4-dihydropyrimidine architectures allowing a chemoselective substitution towards specific structure modulation.<sup>21</sup> Although precursors **7aa**, **7ba** and **7ca** were reluctant to aminolysis condensation, the Boc-derivatives **18,19** were smoothly transformed into the corresponding guanidine-heterocycle **20** in more than 81% yield.<sup>15</sup> Interestingly, a smooth reduction of *N*-Boc dihydropyrimidin-4-ones **18** was achieved with NaBH<sub>4</sub> to furnish the corresponding tetrahydropyrimidinone **21** in 85% yield.<sup>22</sup> The position of the Boc-group was proven by <sup>1</sup>H NMR on this compound **21**, thanks to COSY experiment showing an exclusive cross-peak between NHCO and AB-system (NCH<sub>2</sub>N).<sup>14</sup>



Scheme 4 Chemical transformations in action.



Scheme 5 Towards an enantiopure dihydrouracyl.

Eventually, in order to exploit the full potential of the diastereoselective MCR strategy (Scheme 5), the possibility to cleave the chiral auxiliary of **13a** was demonstrated to provide a readily access to enantiopure dihydrouracyl **17**.<sup>18,23</sup>

## Conclusions

In summary, we have developed a straightforward access to 5,6-dihydropyrimidin-4(3*H*)ones **7** through an original multicomponent KaMC reaction involving Meldrum's acid **4**, various aldehydes **5** and isourea derivatives **1** upon smooth basic-conditions. The possibility to perform a diastereoselective approach from readily available enantiopure Dechoux's chiral isourea **12** was demonstrated. Eventually, chemoselective transformations were achieved onto this useful heterocyclic platforms en route to the construction of bio-pertinent architectures.

## Acknowledgements

This work has been partially supported by INSA Rouen, Rouen University, CNRS, EFRD and Labex SynOrg (ANR-11-LABX-0029) and region Haute-Normandie (CRUNCH network).

## Notes and references

- For leading reviews on Biginelli reaction, see: (a) C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, **35**, 1043–1052; (b) C. O. Kappe, *QSAR Comb. Sci.*, 2003, **22**, 630–645; (c) D. Dallinger, A. Stadler and C. O. Kappe, *Pure Appl. Chem.*, 2004, **76**, 1017–1024; (d) L.-Z. Gong, X.-H. Chen and X.-Y. Xu, *Chem.-Eur. J.*, 2007, **13**, 8920–8926; (e) S. Sandhu and J. S. Sandhu, *ARKIVOC*, 2012, 66–133; (f) M. Heravi, S. Asadi and B. Lashkariani, *Mol. Divers.*, 2013, **17**, 389–407.
- (a) K. S. Atwal, B. C. O'Reilly, J. Z. Gougoutas and M. F. Malley, *Heterocycles*, 1987, **26**, 1189–1192; (b) B. C. O'Reilly and K. S. Atwal, *Heterocycles*, 1987, **26**, 1185–1188.
- (a) K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, S. D. Kimball, D. M. Floyd, S. Moreland, B. N. Swanson, J. Z. Gougoutas, J. Schwartz, K. M. Smillie and M. F. Malley, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 2629–2635; (b) K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg and B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 806–811; (c) K. S. Atwal, S. Z. Ahmed, J. E. Bird, C. L. Delaney, K. E. Dickinson, F. N. Ferrara, A. Hedberg, A. V. Miller, S. Moreland, B. C. O'Reilly, T. R. Schaeffer, T. L. Waldron and H. N. Weller, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 4751–4763; (d) G. C. Rovnyak, K. S. Atwal,

- A. Hedberg, S. D. Kimball, S. Moreland, J. Z. Gougoutas, B. C. O'Reilly, J. Schwartz and M. F. Malley, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 3254–3263; (e) D. Nagarathnam, S. W. Miao, B. Lagu, G. Chiu, J. Fang, T. G. Murali Dhar, J. Zhang, S. Tyagarajan, M. R. Marzabadi, F. Zhang, W. C. Wong, W. Sun, D. Tian, J. M. Wetzel, C. Forray, R. S. L. Chang, T. P. Broten, R. W. Ransom, T. W. Schorn, T. B. Chen, S. O'Malley, P. Kling, K. Schneck, R. Bendesky, C. M. Harrell, K. P. Vyas and C. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 4764–4777.
- 4 M. G. Valverde, D. Dallinger and C. O. Kappe, *Synlett*, 2001, 741–744.
- 5 E. Pair, C. Berini, R. Noël, M. Sanselme, V. Levacher and J.-F. Brière, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 10218–10221.
- 6 (a) For reviews on Meldrum's acid, see: A. S. Ivanov, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 789–811; (b) A. M. Dumas and E. Fillion, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 440–454.
- 7 V. Lipson and N. Gorobets, *Mol. Divers.*, 2009, **13**, 399–419.
- 8 (a) M. W. Embrey, J. S. Wai, T. W. Funk, C. F. Homnick, D. S. Perlow, S. D. Young, J. P. Vacca, D. J. Hazuda, P. J. Felock, K. A. Stillmock, M. V. Witmer, G. Moyer, W. A. Schleif, L. J. Gabryelski, L. Jin, I. W. Chen, J. D. Ellis, B. K. Wong, J. H. Lin, Y. M. Leonard, N. N. Tsou and L. Zhuang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 4550–4554; (b) P. D. Edwards, J. S. Albert, M. Sylvester, D. Aharony, D. Andisik, O. Callaghan, J. B. Campbell, R. A. Carr, G. Chessari, M. Congreve, M. Frederickson, R. H. A. Folmer, S. Geschwindner, G. Koether, K. Kolmodin, J. Krumrine, R. C. Mauger, C. W. Murray, L.-L. Olsson, S. Patel, N. Spear and G. Tian, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 5912–5925; (c) M. Šiša, D. Pla, M. Altuna, A. Francesch, C. Cuevas, F. Albericio and M. Álvarez, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 6217–6223.
- 9 For selected alternative syntheses of dihydropyrazolidin-4-ones, see: (a) L. Strekowski, R. A. Watson and M. A. Faunce, *Synthesis*, 1987, 579–581; (b) M. O'Neill, B. Hauer, N. Schneider and N. J. Turner, *ACS Catal.*, 2011, **1**, 1014–1016; (c) J. Wang, J. Wang, P. Lu and Y. Wang, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 8816–8820; (d) M. Szostak, B. Sautier and D. J. Procter, *Org. Lett.*, 2013, **16**, 452–455.
- 10 J. Světlík and L. Veizerová, *Helv. Chim. Acta*, 2011, **94**, 199–205.
- 11 (a) V. V. Lipson, V. D. Orlov, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin and M. G. Shirobokova, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2000, **36**, 1039–1043; (b) L. Jedinak, V. Krystof, Z. Travnicek and P. Cankar, *Heterocycles*, 2014, **89**, 1892–1904.
- 12 (a) K. S. Ostras, N. Y. Gorobets, S. M. Desenko and V. I. Musatov, *Mol. Divers.*, 2006, **10**, 483–489; (b) M. Mohammadnejad, M. S. Hashtroudi and S. Balalaie, *Heterocycl. Comm.*, 2009, **15**, 459–465; (c) M. Mirza-Aghayan, T. B. Lashaki, M. Rahimifard, R. Boukherroub and A. A. Tarlani, *J. Iran. Chem. Soc.*, 2011, **8**, 280–286.
- 13 M. Ghandi and M. J. Vazifeh, *J. Iran. Chem. Soc.*, 2014, **12**, 1131–1137.
- 14 For convenience only the  $\Delta^{1,2}$  tautomer will be disclosed.
- 15 B. L. Nilsson and L. E. Overman, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 7706–7714.
- 16 S. V. Ley and A. Polara, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 5943–5959 and references cited therein.
- 17 For representative MCRs involving alkylidene Meldrum's acid and chiral aldehydes: (a) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari and C. F. Barbas, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 4233–4237; (b) D. B. Ramachary and Y. Vijayendar Reddy, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 74–85; (c) E. Dardennes, S. Gérard, C. Petermann and J. Sapi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 208–215.
- 18 C. Agami, S. Cheramy, L. Dechoux and C. Kadouri-Puchot, *Synlett*, 1999, 727–728.
- 19 For previous chemical transformations of chiral pyrimidin-4-ones, see: (a) C. Agami, S. Cheramy and L. Dechoux, *Synlett*, 1999, 1838–1840; (b) C. Agami, L. Dechoux and M. Melaimi, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 8629–8631.
- 20 Chiral isourea **12** was already used once into a conjugated addition reaction to methyl acrylate, but led to moderate dr and yields, see: C. Agami, S. Cheramy, L. Dechoux and M. Melaimi, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 195–200.
- 21 K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, B. C. O'Reilly and J. Schwartz, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5898–5907.
- 22 For selected examples of tetrahydropyrimidones used as peptidomimetics, see: (a) J. P. Konopelski, L. K. Filonova and M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 4305–4306; (b) Z.-H. Shi, Y.-Y. Wei, C.-J. Wang and L. Yu, *Chem. Biodiversity*, 2007, **4**, 458–467; (c) Y. Xu, Z. J. Guo and N. Wu, *Fitoterapia*, 2010, **81**, 1091–1093.
- 23 C. Fernandes, C. Gauzy, Y. Yang, O. Roy, E. Pereira, S. Faure and D. J. Aitken, *Synthesis*, 2007, 2222–2232.



## Résumé

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de l'acide de Meldrum en tant que plateforme pour la synthèse d'hétérocycles chiraux par organocatalyse. De nouvelles voies d'accès, diastéréo- et/ou énantiosélectives, à des pyrazolidinones, pyrimidinones et isoxazolidinones ont été mises au point, *via* une réaction domino de type Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation. La problématique du contrôle de la stéréochimie au sein de ces molécules a été d'autant plus étudiée que ce type de structures peut être retrouvé dans des composés d'intérêt biologique. Un intérêt tout particulier a été porté à l'étude des mécanismes réactionnels, notamment dans le cadre d'une collaboration entre notre groupe et l'équipe « Analyse et Modélisation » du laboratoire COBRA pour l'étude de la réaction d'annélation [3+2] entre l'acide de Meldrum et des nitrones, par spectrométrie de masse.

## Summary

In the course of this thesis, we focused our efforts on developing the use of Meldrum's acid as a platform for the organocatalyzed synthesis of chiral heterocycles. In the end, we managed to access various pyrazolidinone, pyrimidinone and isoxazolidinone moieties in a diastereo- and/or enantioselective fashion. We found these reactions to proceed *via* a novel domino Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation reaction. The stereocontrol issue was particularly studied, as our final compounds can be found as part of biologically relevant structures. We also put much effort in probing reaction mechanisms. In the latter, we worked in collaboration with the "Analyse et Modélisation" team of laboratoire COBRA to get insights on the [3+2] annulation reaction between Meldrum's and nitrones, using mass spectrometry.