



**HAL**  
open science

**Couplage oxydant d'énolates et chimie microfluidique :  
deux nouvelles approches pour la synthèse  
énantiosélective d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par  
Mémoire de Chiralité**

Antonin Mambrini

► **To cite this version:**

Antonin Mambrini. Couplage oxydant d'énolates et chimie microfluidique : deux nouvelles approches pour la synthèse énantiosélective d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par Mémoire de Chiralité. Chimie organique. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS456 . tel-01957707

**HAL Id: tel-01957707**

**<https://theses.hal.science/tel-01957707v1>**

Submitted on 17 Dec 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.

# Couplage oxydant d'énolates et chimie microfluidique : deux nouvelles approches pour la synthèse énantiosélective d'acides $\alpha$ -aminés quaternaires par Mémoire de Chiralité

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°571 sciences chimiques : molécules, matériaux,  
instrumentation et biosystèmes (2MIB)  
Spécialité de doctorat : chimie

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 8 novembre 2018, par

**Antonin Mambrini**

Composition du Jury :

Dr. Laurence Grimaud Directrice de Recherche, ENS ULM	Présidente
Dr. Julien Legros Directeur de Recherche, INSA Rouen	Rapporteur
Dr. Malek Nechab Maître de Conférences, Université Aix-Marseille	Rapporteur
Dr. Yvan Six Chargé de Recherche, Ecole Polytechnique	Examineur
Pr. Cyrille Kouklovsky Professeur des Universités, Université Paris-Sud	Examineur
Dr. Valérie Alezra Maître de Conférences, Université Paris-Sud	Directrice de thèse

# Remerciements

Je remercie Cyrille Kouklovsky, Professeur à l'Université Paris-Sud, pour m'avoir accepté dans le laboratoire et pour la grande liberté qui m'a été accordé durant la thèse.

Je remercie Valérie Alezra, Docteur à l'Université Paris-Sud, pour m'avoir encadré tout au long de cette thèse. Merci pour la grande patience dont tu as fait preuve. Bon courage pour ton nouveau poste.

Je remercie chaque membre du jury de thèse pour avoir accepté de juger ce travail.

I would like to thank all the Kyoto University team that welcomed me extremely well. I would like to thank Professor Jun-Ichi Yoshida, who accepted me in his team two times, and who are a really great person. I would like to thank Docteur Heejin Kim, who got the patience to teach me all about microflow devices. I spend also really good time with you, thank you for everything. I would like to thank Keita Inoue, without him I think my integration in Japan wouldn't be that good. I hope the best for you in the future. I would like to thank all the Yoshida team for being so nice, patient and understandful. どうもありがとうございます.

Je tiens à remercier particulièrement Dmytrii Ryzhakov, doctorant du laboratoire, pour sa présence continue à mes côtés, son aide ainsi que ses bons conseils, que ce soit dans la chimie ou autre. Merci pour ton soutien permanent.

Je tiens à remercier Maxime Jarret, également doctorant du laboratoire, pour tous les bons moments passés, et pour participer grandement pour la bonne ambiance générale dans le laboratoire.

J'espère que tout va bien se dérouler pour vous deux, vous êtes des doctorants méritants et, plus important, de très bonnes personnes.

Je tiens à remercier tous les membres du laboratoire dans lequel j'ai effectué cette thèse : Guillaume Vincent, Dominique Callas, Antoine Fadel, Nicolas Rabasso, Ennaji Najahi, Ju Wu et Yingchao Dou.

Je remercie tous les membres de l'ICMMO avec lesquels j'ai pu discuter tout au long de ma thèse.

Je tiens à remercier les anciens de l'institut : Pauline Adler, Clément Lepori, Anaïs Rousseau, Natacha Denizot, Andrii Stanovich, Claire Grizon, Vincent Perez, Rémy Campagne, Yang Wan et Guillaume Thierry. J'ai assurément partagé les meilleurs moments de cette thèse avec vous tous.

Je tiens surtout à remercier ma famille, sans laquelle je ne serais rien. Mes parents qui m'ont toujours soutenu, quoiqu'il arrive. Mes frères, Thomas Mambrini, Jérémy Mambrini et Baptiste Mambrini, que j'aime et sans lesquels rien de tout ce que j'ai fait n'aurait été possible. Je vous dois énormément.

Je tiens à remercier mes amis, Quentin Ussunet, Camille Portier et Solène Cadot particulièrement, qui m'ont toujours apporté leurs bonnes humeurs et leurs soutiens constants depuis bien avant cette thèse.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé, de près ou de loin, à l'aboutissement de cette thèse et dont je n'ai pas mentionné directement le nom dans ces paragraphes. Je pense que l'aboutissement de cette thèse est le résultat de tous les types de soutiens, petits ou grands, d'un nombre important de personnes (trop pour ces trop courtes pages).

Merci également à tous ceux qui auront la patience de lire ce manuscrit.

Merci encore à tous.

# SOMMAIRE

## Abréviations

## Introduction générale

## Partie 1 : Rappel bibliographiques

<b>I. Les acides <math>\alpha</math>-aminés quaternaires</b> .....	1
I.1 Les acides $\alpha$ -aminés quaternaires biologiquement actifs.....	1
I.2 Les peptides contenant des acides $\alpha$ -aminés quaternaires .....	2
I.3 Exemples de synthèses asymétriques.....	4
<b>II. Mémoire de chiralité</b> .....	8
II.1 Premiers exemples.....	8
II.2 Définitions .....	10
II.3 Réactions opérant par mémoire de chiralité .....	11
II.3.1. Réactions intramoléculaires .....	12
II.3.1.1. <i>Intermédiaires carbanioniques</i> .....	12
II.3.1.2. <i>Intermédiaires radicalaires</i> .....	15
II.3.1.3. <i>Intermédiaires carbocationiques</i> .....	18
II.3.2. Réactions intermoléculaires .....	19
II.3.2.1. <i>Intermédiaires carbanioniques</i> .....	20
II.3.2.2. <i>Intermédiaires radicalaires</i> .....	22
II.3.2.3. <i>Intermédiaires carbocationiques</i> .....	24
II.3.3. Réactions pour la synthèse d'acides $\alpha$ -aminés quaternaires.....	26

II.4	Conclusion .....	32
<b>III.</b>	<b>Travaux antérieurs .....</b>	<b>34</b>
III.1	La chiralité axiale des amides aromatiques tertiaires.....	34
III.1.1.	Rotation de la liaison N-CO.....	35
III.1.2.	Rotation de la liaison CO-C <sub>ar</sub> .....	35
III.1.3.	Rotation concertée .....	37
III.1.4.	Induction de chiralité.....	38
III.2	Alkylation d'oxazolidinones tertiaires par mémoire de chiralité .....	39
III.2.1.	Synthèse et caractérisation d'oxazolidinones tertiaires .....	39
III.2.2.	Alkylation opérant par mémoire de chiralité .....	41
III.2.2.1.	<i>Methodologie et résultats</i> .....	41
III.2.2.2.	<i>Synthèse de la (S)-<math>\alpha</math>-méthylDOPA</i> .....	43
III.2.3.	Aldolisation opérant par mémoire de chiralité .....	45
III.3	Limitations.....	46
<b>IV.</b>	<b>Description du projet.....</b>	<b>47</b>
IV.1	Alkylation d'oxazolidinones en chimie microfluidique.....	47
IV.2	Couplage oxydant d'énolates.....	48

## **Partie 2 : Le couplage oxydant d'énolates par mémoire de chiralité**

<b>I.</b>	<b>Rappels bibliographiques.....</b>	<b>49</b>
I.1.	Les motifs 1,4-dicarbonyles .....	49
I.1.1.	Intérêt du motif 1,4-dicarbonyle.....	49
I.1.2.	Synthèse du motif 1,4-dicarbonyle .....	50

I.2.	Exemples de couplage oxydant d'énolates .....	52
	I.2.1. Premiers travaux.....	52
	I.2.2. Homocouplage oxydant d'énolates .....	54
	I.2.3. Hétérocouplage oxydant d'énolates.....	57
	I.2.4. Applications en synthèse totale .....	63
I.3.	Etudes mécanistiques.....	65
I.4.	Conclusion .....	71

## **II. Résultats et discussion** .....

II.1.	Introduction.....	71
II.2.	Optimisation en série alanine .....	73
	II.2.1. Criblage d'oxydant .....	73
	II.2.2. Etude des paramètres réactionnels.....	76
	II.2.2.1. <i>Etude du temps de d'oxydation</i> .....	76
	II.2.2.2. <i>Etude de la quantité de partenaire de couplage</i> .....	77
	II.2.2.3. <i>Etude de la quantité d'oxydant</i> .....	77
	II.2.2.4. <i>Etude de l'ajout de l'oxydant</i> .....	77
	II.2.2.5. <i>Etude de la déprotonation</i> .....	78
	II.2.2.6. <i>Etude de l'effet des cosolvants</i> .....	80
II.3.	Etudes mécanistiques.....	80
	II.3.1. Piégeage de radical .....	80
	II.3.2. Réaction avec un éther d'énol silylé.....	81
	II.3.3. Couplage direct avec des motifs indoliques .....	82
II.4.	Extensions .....	85
	II.4.1. Série valine .....	85
	II.4.2. Série alanine.....	87
II.5.	Extension aux acétyles d'hétérocycles aromatiques.....	89

II.5.1. Groupements protecteurs .....	89
II.5.2. Optimisation .....	92
II.5.3. Extension et exemplification .....	95
II.6. Déprotection .....	99
<b>III. Conclusion .....</b>	<b>100</b>

## **Partie 3 : L'alkylation d'oxazolidinones tertiaires par chimie microfluidique**

<b>I. Rappels bibliographiques.....</b>	<b>102</b>
I.1. Chimie des flux continus .....	102
I.2. Chimie microfluidique .....	107
I.3. Chimie Flash .....	110
<b>II. Résultats et discussion.....</b>	<b>116</b>
II.1. Introduction et matériels.....	116
II.2. Premiers essais.....	120
II.2.1. Optimisation en ballon réactionnel .....	120
II.2.1.1. Série alanine.....	120
II.2.1.2. Série valine .....	121
II.2.2. Premier essais en chimie microfluidique.....	123
II.2.2.1. Série alanine.....	123
II.2.2.2. Série valine .....	127
II.3. Etude de l'alkylation en série alanine .....	132
II.3.1. Etude de la réaction.....	133

II.3.1.1. Etude de la déprotonation .....	133
II.3.1.2. Etude de l'alkylation.....	134
II.3.1.3. Etude de l'effet de cosolvant.....	136
II.3.2. Extension et exemplification .....	137

<b>III. Conclusion .....</b>	<b>139</b>
------------------------------	------------

<b>Conclusion générale .....</b>	<b>142</b>
----------------------------------	------------

## **Partie expérimentale**



# **Abréviations**



## Abréviations utilisées :

9-BBN-H : 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane	LTMP : tétraméthylpiperidinamide de lithium
AIBN : 2,2'-azobisisobutyronitrile	MOM : méthoxyméthyle
Boc : <i>tert</i> -butyloxycarbonyle	MS : Molecular Sieves = Tamis moléculaire
Cat. : Quantité catalytique	MSA : MethylSulfonic Acid = acide méthanesulfonique
CEES : 2-Chloroethyl ethyl sulfide	NaHMDS : bis(triméthylsilyl)amide de sodium
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	N.D. : Non Déterminé
DCM : dichlorométhane	PEEK : Polyétheréthercétone
DFT : Density Functional Theory = Théorie de la Fonctionnelle de la Densité	PMB : <i>para</i> -méthoxybenzyle
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium	ppm : partie par million
DIPEA : diisopropylethylamine	rd : ratio de diastéréoisomères
DMAP : 4-diméthylaminopyridine	Rdt : rendement
DME : 1,2-diméthoxyéthane	RMN : Résonance magnétique nucléaire
DMF : diméthylformamide	SM : Spectre de masse
DMPU : 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinone	T : Température
DMSO : diméthylsulfoxyde	t. a. : température ambiante
eq : équivalent	TBDPS: <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
GC : Gas Chromatography = Chromatographie en phase gazeuse	TBS: <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
HD : gaz moutarde	THF : tétrahydrofurane
HFIP : 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol	TIPS : triisopropylsilyle
HMPA : hexaméthylphosphoramidate	TMEDA : tétraméthyléthylènediamine
IR : Infrarouge	TMS : triméthylsilyle
KHMDS : hexaméthyldisilylamidure de potassium	T.P. : Trop de Pression
LDA : diisopropylamide de lithium	TPAP : perruthénate de tétrapropylammonium
LiDBB : Lithium 4,4'-Di- <i>tert</i> -butylbiphenylide	Tf : Trifluorométhanesulfonyle
LDEA : Diéthylamide de lithium	Ts : <i>para</i> -Toluènesulfonyle
	UHP : Urea Hydrogen Peroxyde = peroxyde de carbamide



# **Introduction générale**

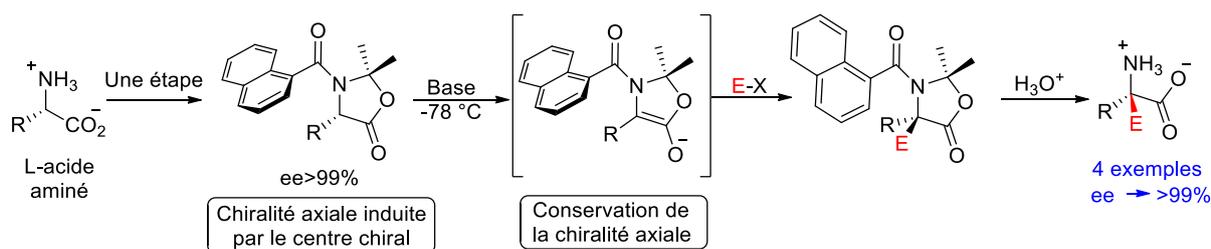


L'incorporation d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires dans des peptides leur confèrent des propriétés biologiques intéressantes. C'est pourquoi la synthèse asymétrique d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires a été beaucoup étudiée durant ces dernières décennies. De nombreuses voies de synthèse efficaces ont été ainsi développées. Cependant peu utilisent la chiralité d'un acide  $\alpha$ -aminé naturel comme unique inducteur de chiralité.

Parmi ces méthodes, notre laboratoire s'est particulièrement intéressé au principe de mémoire de chiralité, développé initialement par Kawabata et Fuji.

La mémoire de chiralité peut être définie comme une réaction stéréosélective où la stéréosélectivité provient de la chiralité initiale, même si cette chiralité est détruite pendant la réaction et sans autre source de chiralité permanente dans le système. Dans notre cas, une chiralité temporaire est générée par la chiralité centrale de l'acide  $\alpha$ -aminé qui sera détruite. Nous utilisons les propriétés des amides aromatiques tertiaires pour 'mémoriser' la chiralité centrale initiale. Les amides aromatiques tertiaires étant particulièrement encombrés, ils génèrent une chiralité axiale induite par la chiralité centrale et permettent une induction de chiralité aboutissant à l'obtention d'un produit énantiomériquement enrichi.

De nombreux acides  $\alpha$ -aminés quaternaires énantiomériquement enrichis ont été synthétisés par cette méthode dans le laboratoire (Schéma 1).

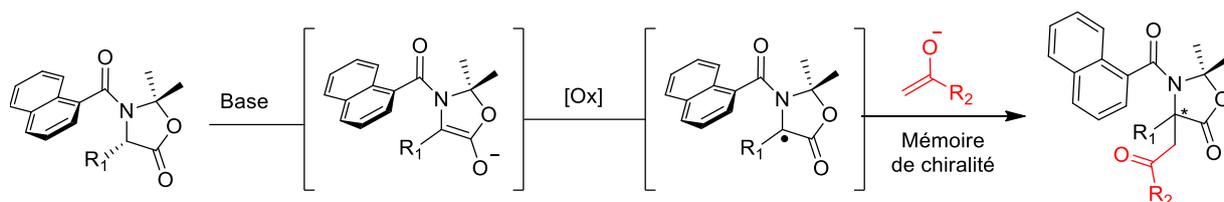


**Schéma 1.** Travaux antérieurs

Cependant, cette chimie possède des limitations. En effet, l'induction de chiralité reposant sur un principe de chiralité axiale dynamique, la réaction doit être effectuée à très basse température, avec des temps de réaction de l'ordre de quelques minutes pour pouvoir accéder à de bons excès énantiomériques. Pour les mêmes raisons, les électrophiles utilisés doivent être relativement réactifs.

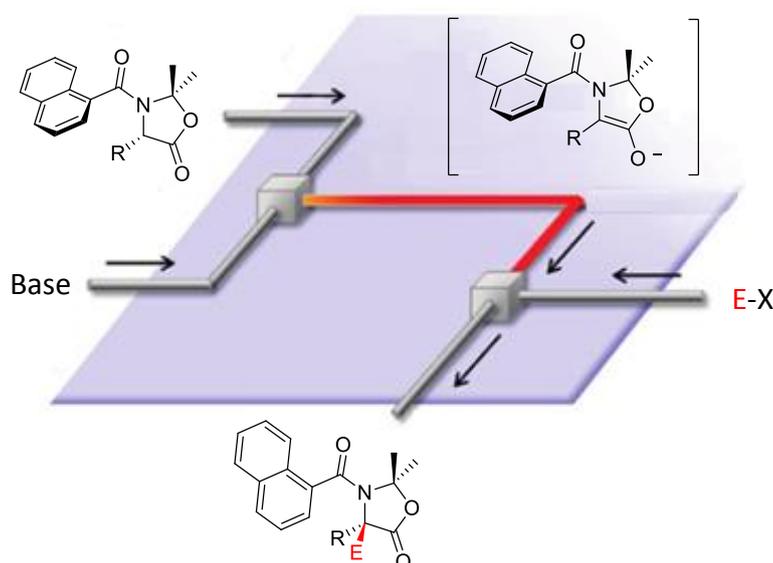
Afin d'améliorer cette voie de synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par mémoire de chiralité, deux grands axes de recherches ont été envisagés et seront discutés au cours de ce manuscrit de thèse :

-Le couplage oxydant d'énolates qui induit la synthèse de motif 1,4-dicarbonyle. Cet axe de recherche permet d'introduire, par *umpolung*, des espèces nucléophiles et donc d'élargir le champ des molécules accessibles par la stratégie de mémoire de chiralité (Schéma 2).



**Schéma 2.** Hétérocouplage oxydant d'énolates par mémoire de chiralité

-L'alkylation par mémoire de chiralité dans des microréacteurs, permettant la synthèse en flux continu des molécules obtenues précédemment dans le laboratoire. Le principe est que la chimie Flash, développée par le Professeur Yoshida, est une chimie microfluidique spécialisée dans l'adaptation en flux de synthèses passant par des intermédiaires réactionnels instables. Dans notre cas, la chiralité axiale de l'énolate est instable. Cela permet de développer une méthode de synthèse efficace d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par mémoire de chiralité reproductible à l'échelle du gramme (Schéma 3).



**Schéma 3.** Alkylation par mémoire de chiralité en flux continu

Dans une première partie consacrée à des rappels bibliographiques, nous développerons la synthèse asymétriques d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires ainsi que le principe de mémoire de chiralité. Nous présenterons également plus en détails le fonctionnement de la chiralité axiale des amides aromatiques tertiaires comme inducteur de chiralité ainsi que les résultats obtenus antérieurement.

Dans une deuxième partie, nous introduirons le couplage oxydant d'énolates ainsi que différents travaux effectués dans la littérature. Nous présenterons ensuite les résultats obtenus et les perspectives du projet.

Dans une troisième et dernière partie, nous introduirons la chimie microfluidique, et plus précisément la chimie Flash, avec quelques exemples de synthèses décrites par différentes équipes de recherches. Enfin, nous discuterons des résultats ainsi que les perspectives qui en découlent.

# **Partie 1 : Rappels Bibliographiques**



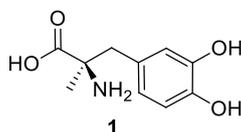
Dans cette partie, nous effectuerons un travail bibliographique afin de contextualiser nos projets de recherches. Dans ce but, nous aborderons dans un premier temps la synthèse asymétrique d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires aux travers de quelques exemples. Nous détaillerons ensuite la mémoire de chiralité, la stratégie de synthèse asymétrique que nous avons choisi d'étudier pour la synthèse d'acide  $\alpha$ -aminés quaternaires dans notre laboratoire. Puis nous exposerons les travaux antérieurs effectués dans notre laboratoire ainsi que les projets de recherches menés au cours de cette thèse.

## I. Les acides $\alpha$ -aminés quaternaires

Nous aborderons dans ces paragraphes le sujet des acides  $\alpha$ -aminés quaternaires. Nous verrons en quoi ces motifs peuvent avoir des applications intéressantes, puis nous aborderons quelques voies de synthèse asymétrique décrites dans la littérature.

### I.1. Les acides $\alpha$ -aminés quaternaires biologiquement actifs

Certains acides  $\alpha$ -aminés quaternaires trouvent des applications directes en biologie. La plus connue est très certainement la (*S*)-MéthylDOPA **1** (figure 1), une molécule permettant de lutter contre l'hypertension. Son métabolite, l' $\alpha$ -méthylnorépinéprine, agit sur le cerveau et stimule les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques<sup>[1]</sup>.

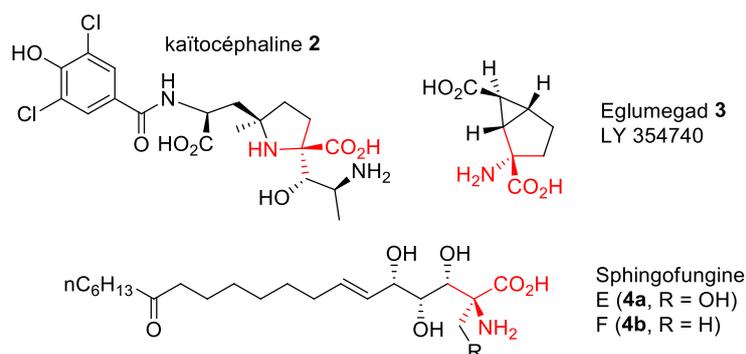


**Figure 1.** (*S*)-MéthylDOPA **1**

Les motifs acide  $\alpha$ -aminé quaternaire sont présents dans certaines molécules possédant des propriétés biologiques (Figure 2).

---

<sup>[1]</sup> AFECT, traité de chimie thérapeutique, vol 3 «*Médicaments du système cardiovasculaire*» éd. Lavoisier, **1992**, 248



**Figure 2.** Molécules bioactives contenant un motif acide  $\alpha$ -aminé quaternaire

La kaïtocéphaline **2** est une molécule isolée du champignon *Eupenicillium Sheari* PF1191. Elle présente une activité antagoniste contre deux récepteurs neuronaux (les récepteurs acide (S)- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique et acide kaïnique), impliqués dans la construction de la mémoire, l'apprentissage, et certaines maladies neurologiques. La kaïtocéphaline a ainsi un fort potentiel dans le développement de nouveaux traitements contre des maladies telles que l'épilepsie ou l'ischémie cérébrale<sup>[2]</sup>.

L'Eglumegad **3** est un agoniste sélectif pour les récepteurs du glutamate de groupe II<sup>[3]</sup>. Il est un candidat-médicament à fort potentiel développé par Eli Lilly and Company. Il permettrait, en agissant sur le système limbique, de lutter contre l'anxiété et pourrait être utilisé dans la lutte contre l'addiction. Ce candidat-médicament est, à l'heure actuelle, en phase de tests cliniques.

Les sphingofungines E **4a** et F **4b** sont connues pour leurs activités antifongiques et comme inhibiteur d'une enzyme essentielle à la biosynthèse de la sphingosine<sup>[4]</sup>.

Les acides  $\alpha$ -aminés quaternaires trouvent également de grandes implications lorsque ces derniers sont incorporés dans des peptides, leur apportant des propriétés intéressantes.

## I.2. Les peptides contenant des acides $\alpha$ -aminés quaternaires

Il a été prouvé que les acides  $\alpha$ -aminés quaternaires, lorsqu'ils sont introduits dans un peptide, ont une forte influence sur les propriétés structurales du peptide. En effet, même pour des

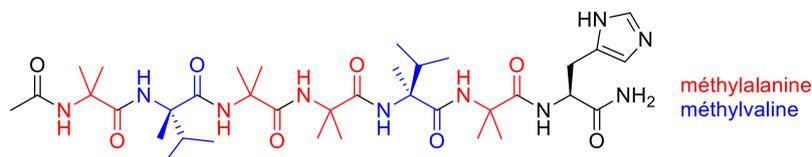
<sup>[2]</sup> a) Shin-ya, K.; Kim, J. S.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7079 b) Kobayashi, H.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4021 c) Bleeckman, D.; Lodge, D. *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 1187

<sup>[3]</sup> a) Schoepp, D. D.; Johnson, B. G.; Wright, R. A.; Salhoff, C. R.; Mayne, N. G.; Wu, S.; Cockerham, S. L.; Paul Brunett, J.; Belegaje, D.; Bleakman, D.; Monn, J. A. *Neuropharmacology* **1997**, *36*, 1 b) Moon, J. A.; Valli, M. J.; Massey, S. M.; Wright, R. A.; Salhoff, C. R.; Johnson, B. G.; Howe, T.; Alt, C. A.; Rhodes, G. A.; Robey, R. L.; Griffey, K. R.; Tizzano, J. P.; Kallman, M. J.; Helton, D. R.; Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 528

<sup>[4]</sup> a) Horn, W. S.; Smith, J. L.; Bills, G. F.; Raghoobar, S. L.; Helms, G. L.; Kurtz, M. B.; Marrinan, J. A.; Frommer, B. R.; Thornton, R. A.; Mandara, S. M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1692 b) Zweerink, M. M.; Edison, A. M.; Wells, G. B.; Pinto, W.; Lester, R. L. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 25032

chaines très courtes, les acides  $\alpha$ -aminés quaternaires augmentent la capacité du peptide à adopter une conformation hélicoïdale<sup>[5]</sup>.

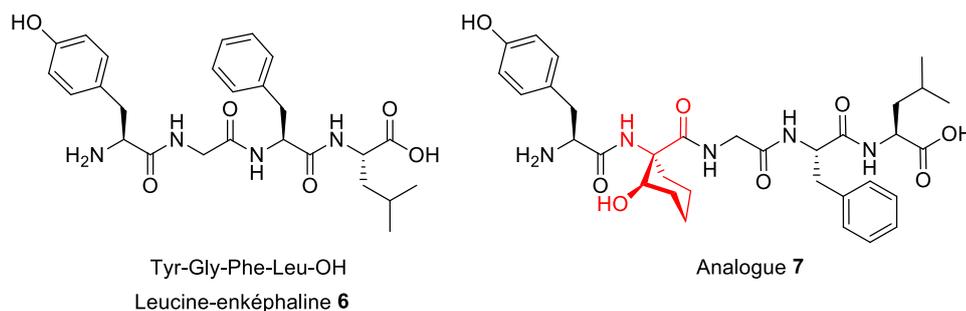
L'heptapeptide **5** (Figure 3) a été étudié par Scrimin et coll. pour sa capacité à passer d'une structure en hélice  $\alpha$  à une structure en hélice  $3_{10}$ <sup>[6]</sup>. Ce court peptide est composé quasi-exclusivement d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires, notamment d' $\alpha$ -méthylalanine ainsi que d' $\alpha$ -méthylvaline.



**Figure 3.** Heptapeptide **5**

L' $\alpha$ -méthylalanine, également nommée acide aminoisobutyrique (AIB), est un constituant essentiel des Peptaïbols, une classe d'antibiotiques<sup>[7]</sup>.

Les acides  $\alpha$ -aminés quaternaires peuvent également augmenter l'activité d'un peptide bioactif. C'est le cas, par exemple, de l'analogue **7** de la leucine-enképhaline **6** (figure 4).



**Figure 4.** Leucine-enképhaline et analogue

La leucine-enképhaline **6** est un agoniste de récepteur  $\delta$ -opioïde. Son analogue **7**, contenant un acide  $\alpha$ -aminé quaternaire cyclique en plus, possède un pouvoir de liaison avec le récepteur 17 fois plus important que la leucine-enképhaline **6**<sup>[8]</sup>.

Les acides  $\alpha$ -aminés quaternaires sont donc des motifs à grand intérêt de synthèse. C'est pourquoi beaucoup d'équipes de recherche se sont penchées sur une méthode de synthèse énantiosélective de ces derniers.

<sup>[5]</sup> Toniolo, C.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Peggion, C. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1061

<sup>[6]</sup> a) Pengo, P.; Pasquato, L.; Moro, S.; Brigo, A.; Fogolari, F.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Scrimin, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3388 b) Bellanda, M.; Mammi, S.; Geremia, S.; Demitri, N.; Randaccio, L.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Pengo, P.; Pasquato, L.; Scrimin, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 407

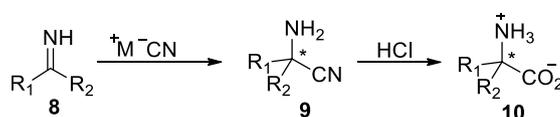
<sup>[7]</sup> Toniolo, C.; Bonora, G. M.; Bavoso, A.; Benedetti, E.; Di Blasio, B.; Pavone, V.; Pedone, C. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1061

<sup>[8]</sup> Horikawa, M.; Shigeri, Y.; Yumoto, N.; Yoshikawa, S.; Nakajima, T.; Ohfuné, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2027

### I.3. Exemples de synthèses asymétriques

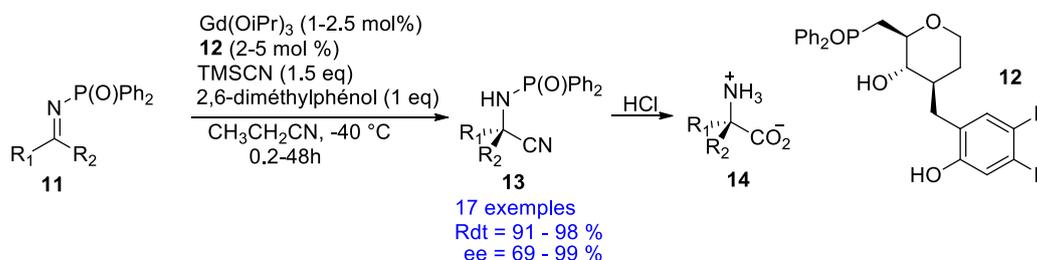
Le domaine de la synthèse énantiosélective d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires est très large. Nous présenterons ici quelques exemples de synthèses énantiosélectives développés dans la littérature, mais cela ne représente qu'une infime partie de l'énorme travail que de nombreux groupes ont mené dans ce domaine. De multiples revues relatant plus en détails les derniers avancements de la synthèse de ces motifs peuvent être consultées dans la littérature<sup>[9]</sup>.

L'une des toutes premières synthèses d'un acide  $\alpha$ -aminé quaternaire date de 1850 et a été développée par Strecker<sup>[10]</sup>. Cette synthèse est encore très connue et utilisée de nos jours. Elle consiste à faire attaquer un ion cyanure sur une imine **8**, puis à hydrolyser l'aminonitrile formé **9** (Schéma 4).



**Schéma 4.** Réaction générale de Strecker

Il semble donc naturel que certaines équipes se soient investies dans le développement d'une version asymétrique de cette réaction. L'équipe de Shibasaki, par exemple, a développé un catalyseur chiral au gadolinium pour mettre au point une méthode de Strecker catalytique énantiosélective assez générale<sup>[11]</sup>. Le complexe chiral de gadolinium est préparé à partir de  $\text{Gd}(\text{O}i\text{Pr})_3$  et du ligand chiral **12** dérivé du D-glucose (Schéma 5).



**Schéma 5.** Réaction de Strecker énantiosélective de Shibasaki

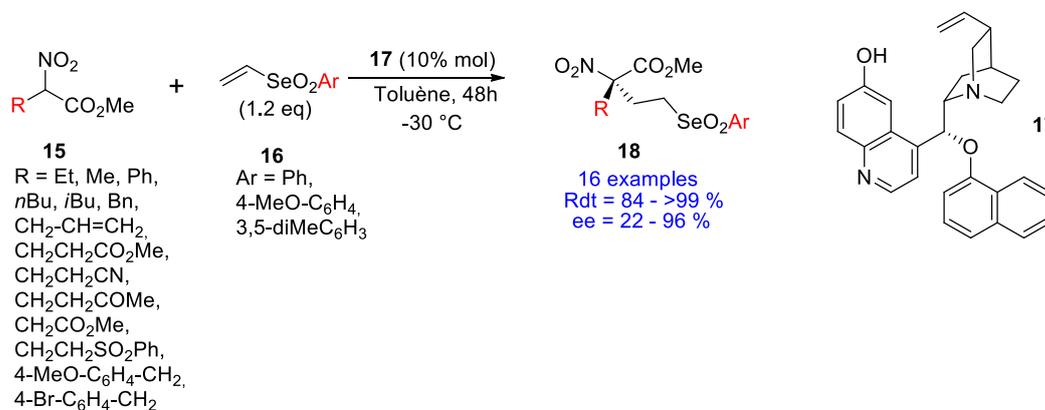
L'équipe décrit la synthèse de 17 exemples avec de très bons rendements et une bonne stéréosélectivité de l'adduit de Stecker qui, en une simple hydrolyse acide, aboutit à l'obtention d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires énantioenrichis.

<sup>[9]</sup> a) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708 b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517 c) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetric* **2000**, *11*, 645 d) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013 e) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569 f) Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406 g) Bera, K.; Namboothiri, I. N. N. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1234

<sup>[10]</sup> Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27

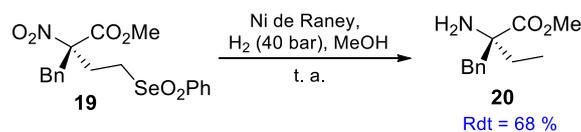
<sup>[11]</sup> a) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634 b) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147

Récemment, Zhu et coll. ont basé leur stratégie de synthèse énantiosélective de ces motifs sur une addition de Michael qui utilise le catalyseur chiral **17**, un dérivé de l'alcaloïde de *Cinchona*<sup>[12]</sup> (Schéma 6).



**Schéma 6.** Addition de Michael énantiosélective pour la synthèse d'acides α-aminés quaternaires

A partir de l'adduit de Michael **19** énantioenrichi, l'équipe de recherche est capable, grâce à une hydrogénation au nickel de Raney, d'obtenir l'ester α-aminé **20** correspondant (Schéma 7).



**Schéma 7.** Synthèse de l'ester α-aminé **20** à partir de l'adduit de Michael **19**

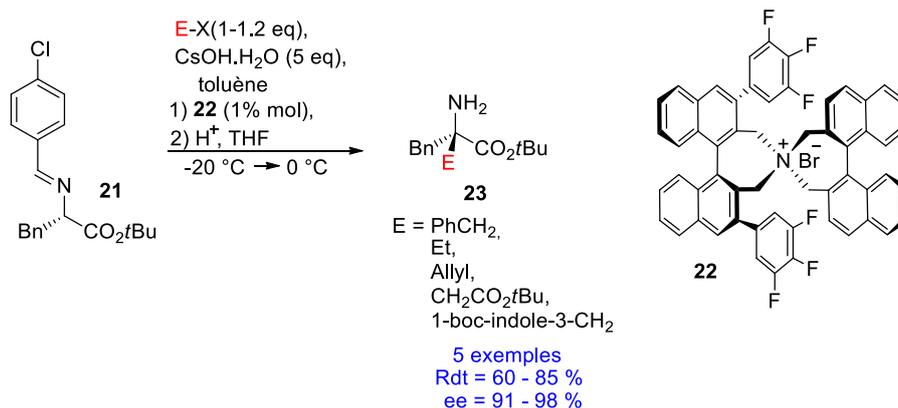
L'équipe est également capable de cycliser certains adduits de Michael et d'obtenir ainsi des esters α-aminés quaternaires cycliques.

Une des voies de synthèses les plus évidentes théoriquement est l'alkylation d'acides α-aminés tertiaires. Le problème provient du fait que l'on passe par un intermédiaire énolate plan qui induit la racémisation de l'acide α-aminé tertiaire. Certaines équipes ont travaillé sur la synthèse de catalyseurs permettant d'induire une attaque énantiosélective de l'énolate. Maruoka et coll., par exemple, ont développé un agent de transfert de phase, un ammonium chiral **22**, qui induit l'alkylation énantiosélective de l'imino acide **21** avec différents électrophiles. Après avoir étudié la synthèse énantiosélective d'acides α-aminés tertiaires<sup>[13]</sup>, la synthèse d'acides α-aminés quaternaires a été étudiée<sup>[14]</sup> (Schéma 8).

<sup>[12]</sup> Clemenceau, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18368

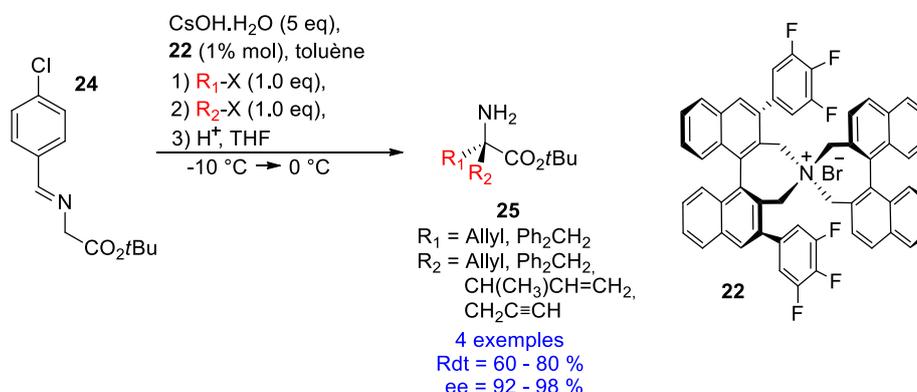
<sup>[13]</sup> a) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228 b) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Ohara, D.; Maruoka, K. *Synlett* **2001**, 1185 c) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288

<sup>[14]</sup> Maruoka, K. *Proc. Jpn. Acad.* **2003**, *79*, 181



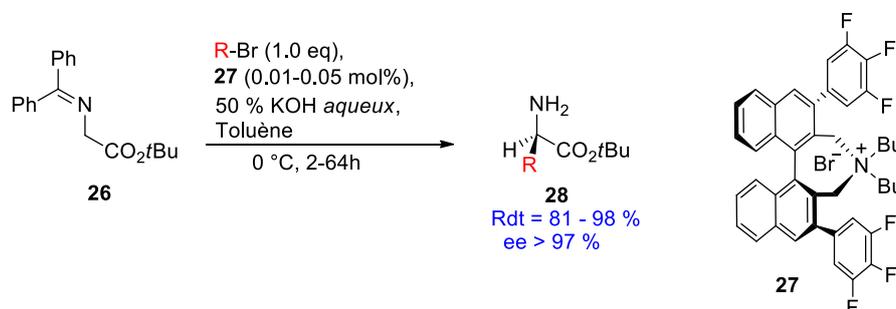
### Schéma 8. Alkylation énantiosélective par agent de transfert de phase chiral

Il est même possible, grâce au catalyseur **22**, d'effectuer une double alkylation énantiosélective à partir du dérivé de la glycine **24** (Schéma 9).



### Schéma 9. Double alkylation énantiosélective du dérivé de la glycine **24**

Certaines versions du catalyseur de Maruoka sont commercialement disponibles. Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, par exemple, vend 50 milligrammes du catalyseur **27** pour le prix de 261.00 euros. Le prix de ce catalyseur est élevé mais une quantité entre 0.01-0.05 mol % de celui-ci est nécessaire pour effectuer une monoalkylation efficace d'un dérivé de la glycine avec des énantiosélectivités de plus de 97 %<sup>[15]</sup> (Schéma 10).

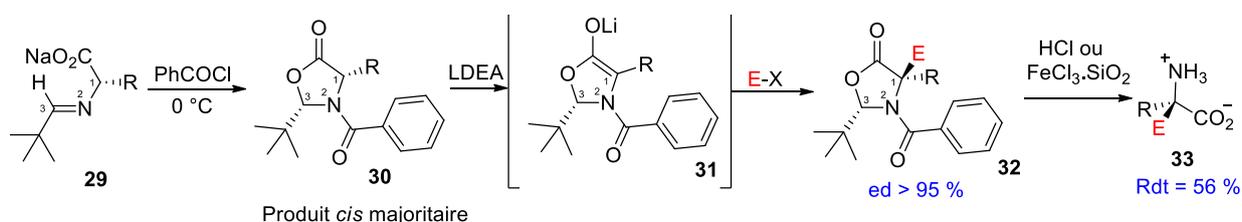


### Schéma 10. Catalyse avec un catalyseur de Maruoka commercial

<sup>[15]</sup> Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656

D'autres méthodes d'alkylation sont basées sur la conservation de la chiralité initiale centrale de l'acide  $\alpha$ -aminé tertiaire. C'est le cas de la stratégie dite de « Self-Regeneration of Stereocenters » développée par l'équipe de Seebach<sup>[16]</sup>.

Le principe est d'exploiter la chiralité initiale d'un acide  $\alpha$ -aminé tertiaire pour générer un autre centre de chiralité dans la molécule. Seebach a tout d'abord développé cette stratégie sur des imidazolidinones, mais les résultats ont été améliorés en utilisant des oxazolidinones, plus facilement déprotégeables, synthétisées à partir du pivalaldéhyde (Schéma 11).



**Schéma 11.** Synthèse d'acide  $\alpha$ -aminé quaternaire par « Self-Regeneration of Stereocenters »

La chiralité centrale du dérivé d'acide  $\alpha$ -aminé tertiaire **29** induit une cyclisation stéréosélective en l'oxazolidinone **30** en générant un autre centre de chiralité sur le carbone C<sub>3</sub>. Lors de la déprotonation de l'oxazolidinone **30**, le centre de chiralité provenant de l'acide  $\alpha$ -aminé de départ est détruit en passant par l'intermédiaire énolate **31**. Cependant la chiralité en C<sub>3</sub> est toujours présente et induit une attaque diastérosélective de l'énolate sur un électrophile pour aboutir à l'oxazolidinone **32** avec une très bonne stéréosélectivité. Une hydrolyse permet ensuite d'obtenir l'acide  $\alpha$ -aminé quaternaire **33** énantiomériquement enrichi correspondant.

D'autres stratégies se basent sur le même principe de conservation de la chiralité centrale initiale, comme la mémoire de chiralité. La différence entre ces deux stratégies est que la « Self-Regeneration of Stereocenters » crée un autre centre de chiralité permanent, qui induit une stéréosélectivité de l'alkylation. Dans le cas de la mémoire de chiralité, la chiralité générée par la chiralité initiale de l'acide  $\alpha$ -aminé de départ est temporaire, elle racémise avec le temps après déprotonation. La chiralité induisant une stéréosélectivité de l'alkylation est dynamique dans le cas de la mémoire de chiralité.

Pour la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires énantiomériquement enrichis, notre laboratoire s'intéresse à l'utilisation de la mémoire de chiralité comme stratégie d'induction de chiralité. Nous allons donc présenter plus en détail la mémoire de chiralité.

<sup>[16]</sup> a) Naef, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135 b) Seebach, D.; Fadel, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1243

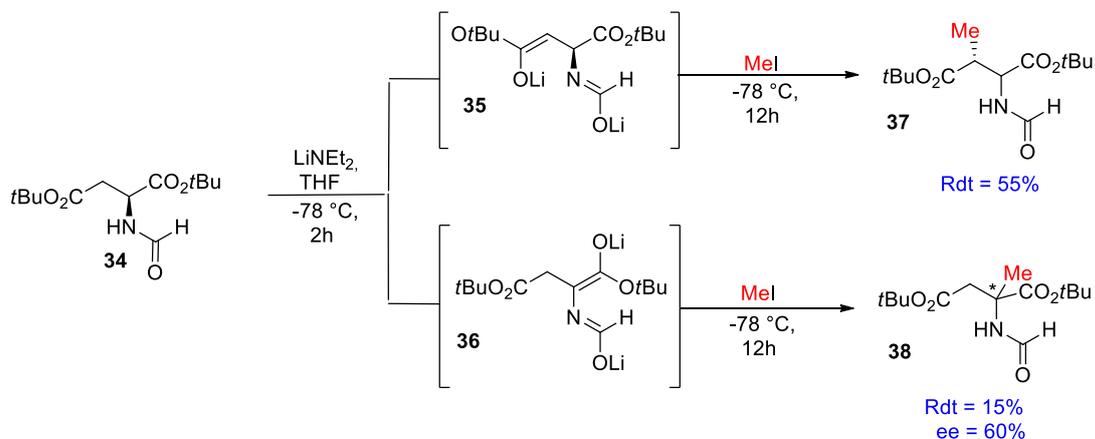
## II. Mémoire de Chiralité

Dans cette partie, nous nous intéresserons au concept de mémoire de chiralité. Nous détaillerons ainsi les toutes premières observations de réactions opérant par mémoire de chiralité, ayant mené à l'invention du terme de mémoire de chiralité avant de définir ce nouveau concept. Puis nous aborderons plus en détails des exemples de réactions opérant par mémoire de chiralité et les applications qui ont suivi dans la littérature pour la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires. Nous concluons ensuite ce qui nous permettra d'aborder les travaux antérieurs menés dans le laboratoire.

### II.1. Premiers exemples

Un des tous premiers travaux portant sur le principe de mémoire de chiralité a été effectué par Wasmuth et Seebach, en 1981<sup>[17]</sup>.

L'alkylation du dérivé N-formylé de l'acide L-aspartique **34** a donné des résultats surprenants. En effet, en plus du produit alkylé attendu **37**, une autre alkylation provenant de la déprotonation en position  $\alpha$  de l'azote conduit à l'obtention du produit **38** non racémique, malgré la perte de la chiralité centrale dans l'intermédiaire réactionnel **36** (Schéma 12).



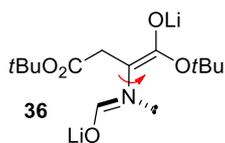
**Schéma 12.** Alkylation du dérivé N-formylé de l'acide aspartique

Deux hypothèses ont alors été émises par le groupe de recherche.

La première proviendrait d'une agrégation due au lithium des composés **35** et **36**. **35** étant chiral, il induirait une préférence dans l'attaque qui aboutirait au produit **38** énantiomériquement enrichi.

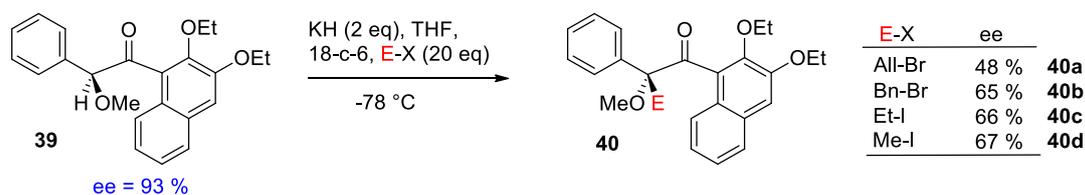
La deuxième serait que l'énolate **36** posséderait une chiralité axiale due au fait que la rotation de la partie azotée est lente et que cette partie ne serait pas dans le même plan que le reste de la molécule (Figure 5).

<sup>[17]</sup> Seebach, D.; Wasmuth, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 971



**Figure 5.** Non planéité et chiralité axiale du composé **36**

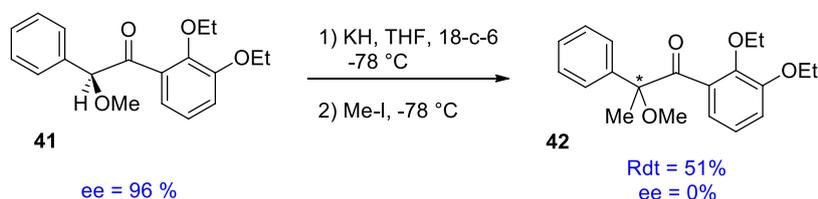
Cependant, la toute première apparition du terme de mémoire de chiralité provient des travaux de Fuji et coll. en 1991<sup>[18]</sup>. Ces derniers ont observé qu'à partir d'un carbone tertiaire énantiomériquement enrichi en position  $\alpha$  de la cétone **39**, il était possible de passer par l'énolate, donc de perdre la chiralité centrale, et d'aboutir au composé **40** énantiomériquement enrichi avec inversion de configuration en présence d'un électrophile et sans autre source de chiralité permanente (Schéma 13).



**Schéma 13.** Travaux de Fuji et coll.

Dans le même cadre que Wasmuth et Seebach, Fuji et coll. se sont demandé si la stéréosélectivité provenait d'un agrégat entre l'énolate du composé **39** avec le composé chiral **39** ou plutôt d'une chiralité axiale due à la non-planéité du dérivé naphthyle. Pour lever le voile, ils ont imaginé un test. Le fait d'effectuer la réaction avec un dérivé phényle au lieu d'un dérivé naphthyle ne joue pas sur la capacité du composé à faire des agrégats mais réduit l'encombrement stérique de la molécule et donc la possibilité d'avoir des conformères stables non planaires induisant une chiralité axiale.

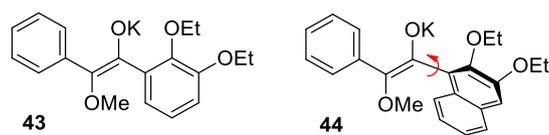
De ce fait, si l'on effectue une alkylation avec le composé **41**, si un excès énantiomérique non-nul est obtenu, cela justifierait l'hypothèse des agrégats chiraux. En revanche, si le produit **42** est racémique, cela justifierait l'hypothèse de la non-planéité du naphthyle et de la chiralité axiale. Le résultat suggère que l'hypothèse la plus valide serait celle de la chiralité axiale. En effet, la réaction d'alkylation du composé **41** en présence d'iodure de méthyle donne le composé **42** totalement racémique. (Schéma 14).



**Schéma 14.** Test d'alkylation du composé **42**

L'énolate **44** aurait donc, grâce à son groupement naphthyle, une chiralité axiale responsable de la stéréosélectivité de la réaction, contrairement à l'énolate **43** (Figure 6).

<sup>[18]</sup> Kawabata, T.; Yahiro, K.; Fuji., K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9694



**Figure 6.** Planeité et chiralité axiale

C'est à la suite de l'obtention de ces résultats que l'équipe de Fuji a suggéré l'invention d'un terme pour décrire ce type de synthèse asymétrique. C'est ainsi que pour la première fois le terme de mémoire de chiralité apparut. Pour appuyer cette notion, Fuji et coll. ont tenté d'en donner la première définition.

## II.2. Définitions

Avec l'obtention de leurs premiers résultats dans le domaine, Fuji et coll. ont proposé une définition de la mémoire de chiralité : « *La chiralité centrale d'un carbone en position  $\alpha$  d'un groupement carbonyle est préservée par une chiralité axiale transitoire de l'intermédiaire énolate et est ensuite régénérée comme chiralité centrale dans le produit final* »<sup>[21]</sup>.

Dans cette définition, l'idée principale repose sur le fait que la chiralité centrale détruite induit une attaque préférentielle par le biais d'une chiralité axiale transitoire et aboutit à l'obtention d'un produit final possédant une chiralité centrale. La définition est réduite aux énolates et suggère donc qu'il n'y a que les énolates qui peuvent induire des réactions par mémoire de chiralité. Ceci a été démenti par la suite en élargissant le champ des fonctions pouvant réaliser ce type de réaction.

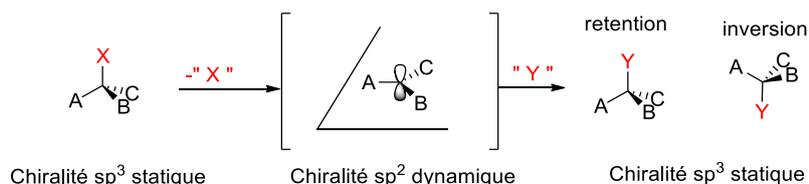
Matsumura et coll. sont parvenus, par électrochimie, à effectuer la première réaction par mémoire de chiralité passant par un intermédiaire carbocationique<sup>[19]</sup>. Ils rendent donc obsolète l'idée que seuls les énolates sont concernés par ce concept. Ils proposent une nouvelle définition : « *La mémoire de chiralité peut être définie comme un phénomène dans lequel la chiralité du réactif de départ, ayant un carbone chiral  $sp^3$ , est préservée dans le produit de la réaction bien que la réaction se fasse sur le carbone asymétrique et qu'elle passe par un intermédiaire réactionnel tel qu'un carbanion, un monoradical, un biradical ou un carbocation* »<sup>[20]</sup>.

Dans le cadre d'une revue sur les avancements des travaux sur la mémoire de chiralité, Carlier et coll. proposent une définition basée sur les définitions précédentes (Schéma 15) : « *Une réaction qui opère par 'mémoire de chiralité' peut être définie comme une substitution formelle d'un centre  $sp^3$  stéréogène qui se passe de façon stéréosélective, bien qu'elle procède par la trigonalisation de ce centre, même s'il n'y a pas d'autres centres chiraux permanents présents dans le système* »<sup>[21]</sup>.

<sup>[19]</sup> Matsumura, Y.; Shirakawa, Y.; Satoh, Y.; Umino, M.; Tanaka, T.; Maki, T.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1689

<sup>[20]</sup> Wanyoike, G. N.; Onomura, O.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1875

<sup>[21]</sup> Zhao, H.; Hsu, D.; Carlier, P. R. *Synthesis* **2005**, *1*, 1



**Schéma 15.** Stéréosélectivité d'une réaction opérant par mémoire de chiralité

Cette définition est la plus générale proposée et laisse un champ de possibilités important aux réactions opérant par mémoire de chiralité. L'idée principale est que la chiralité temporaire, responsable de la stéréosélectivité, doit être induite par la chiralité centrale qui sera détruite pendant le processus et doit être l'unique responsable de la stéréosélectivité de la réaction. Dans ce cas, une réaction opérant par mémoire de chiralité doit obligatoirement utiliser comme réactif initial un composé chiral énanti enrichi ou énantiopur. En effet, si le centre stéréogène sur lequel la réaction opérant par mémoire de chiralité a lieu est racémique, il ne peut pas induire une chiralité axiale dynamique.

La notion de dynamique est très importante dans la définition d'une réaction opérant par mémoire de chiralité. Cozzi et coll., parallèlement à la parution de la revue de Carlier et coll., mettent en garde contre les confusions que peut apporter un terme tel que celui de mémoire de chiralité<sup>[22]</sup>.

Dans cette discussion, Cozzi et coll. appuient sur le fait que l'intermédiaire d'une réaction opérant par mémoire de chiralité n'est pas achiral. En effet, de par la chiralité temporaire, l'intermédiaire réactionnel reste chiral. Cependant cette chiralité temporaire, induite par la chiralité centrale initiale, racémise en général au cours du temps. La chiralité centrale détruite est donc indirectement responsable de la stéréosélectivité de la réaction, d'où la notion de 'mémoire'. La mémoire de chiralité est donc un concept qui, bien que le terme en lui-même puisse être source de débats, décrit bien des cas particuliers de réaction asymétriques.

### II.3. Réactions opérant par mémoire de chiralité

Dans cette partie, nous avons souhaité choisir des exemples variés, aussi bien intramoléculaires qu'intermoléculaires<sup>[23]</sup>. Cette partie est subdivisée en fonction de la nature de l'intermédiaire réactionnel : anionique, carbocationique<sup>[24]</sup>, ou radicalaire<sup>[25]</sup>. La liste des exemples est non-exhaustive et ils ont été choisis de façon à montrer une diversité des types de réactions. En ce qui concerne les exemples de réactions intermoléculaires opérant par mémoire de chiralité passant par des intermédiaires réactionnels radicalaires, nous serons exhaustifs car un des projets de cette thèse rentre directement dans ce domaine. De plus, le

<sup>[22]</sup> Cozzi, F.; Siegel, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4296

<sup>[23]</sup> a) Carlier, P. R.; Hsu, D. C.; Antolak Bryson, S. *Top. Stereochem.* **2010**, *26*, 53 b) Alezra, V. Kawabata, T. *Synthesis* **2016**, *48*, 2997

<sup>[24]</sup> Patil, N. T. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2186

<sup>[25]</sup> Gloor, C. S.; Dénès, F. *Free Radical Research* **2016**, *50*, 102

nombre d'exemples relativement faible nous permet d'être exhaustifs pour ce type de réaction.

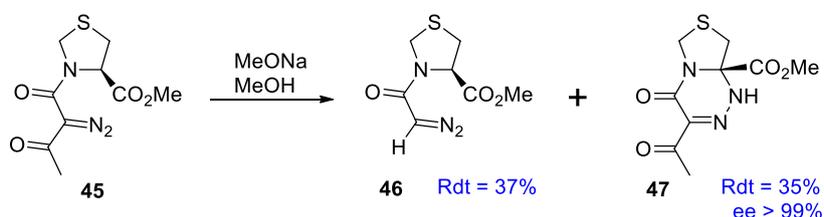
### II.3.1. Réactions intramoléculaires

Bien que les tout premiers exemples de réactions opérant par mémoire de chiralité soient des réactions intermoléculaires, beaucoup se sont intéressés à utiliser ce concept pour des réactions intramoléculaires. Ces dernières ont l'intérêt d'être, en général, des réactions plus rapides que les réactions intermoléculaires, ce qui permet donc de mieux contrôler la compétition entre la vitesse de racémisation de l'intermédiaire réactionnel et la vitesse de réaction, principale problématique des réactions opérant par mémoire de chiralité.

#### II.3.1.1. Intermédiaires carbanioniques

L'une des premières équipes à avoir étudié une réaction opérant par mémoire de chiralité intramoléculaire est celle de Stoodley<sup>[26]</sup>.

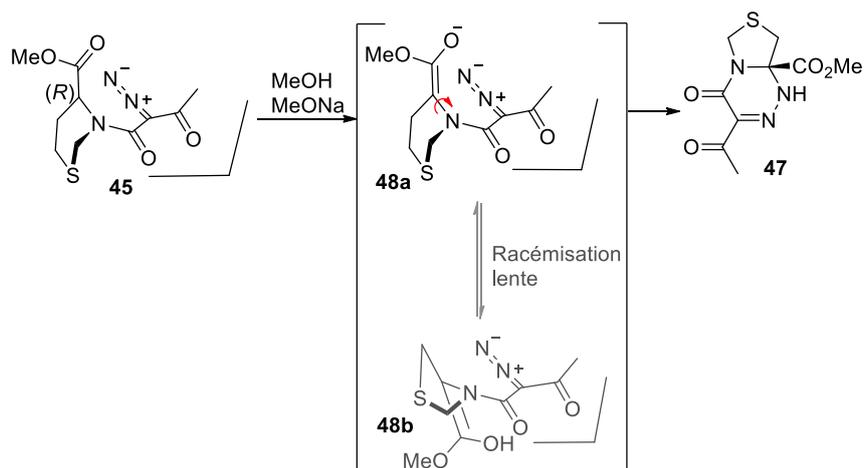
En souhaitant obtenir le composé **46** à partir du composé **45** en milieu basique, il a été observé un sous-produit **47** énantiomériquement pur avec rétention de configuration. Celui-ci provient de l'attaque de l'énolate sur la fonction diazo (Schéma 16).



**Schéma 16.** Cyclisation opérant par mémoire de chiralité par Stoodley et coll.

Après un travail d'optimisation, le rendement a pu être amélioré jusqu'à 65 % en ajoutant de la triéthylamine et en portant le méthanol au reflux. L'explication de la stéréosélectivité proposée par Stoodley et coll. provient de conformères dus à la chiralité centrale initiale de la molécule **45** (Schéma 17).

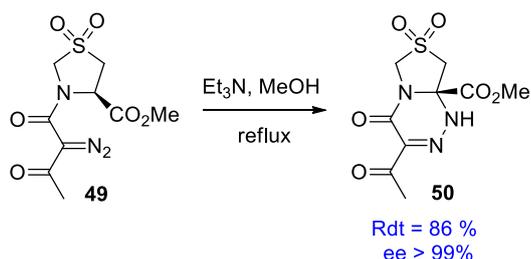
<sup>[26]</sup> Beagleay, B.; Betts, M. J.; Pritchard, R. G.; Schofield, A.; Stoodley, R. J.; Vohra, S. *Chem. Commun.* **1991**, 924



**Schéma 17.** Proposition de fonctionnement de la stéréosélectivité de la cyclisation

A partir du moment où l'énolate est formé, un équilibre entre les énolates **48a** et **48b** existerait avec une barrière de rotation relativement grande. L'énolate **48a** réagirait avec le diazo beaucoup plus vite que la racémisation de la chiralité axiale.

Stooley et coll. ont ensuite réussi à optimiser la voie de synthèse en effectuant la cyclisation avec le composé **49** pour obtenir **50** avec un meilleur rendement de 86 % et toujours une stéréosélectivité totale dans les mêmes conditions<sup>[27]</sup> (Schéma 18).

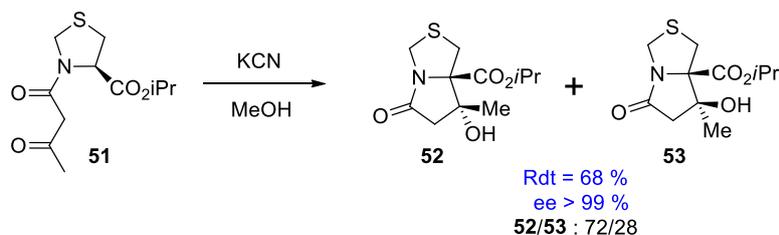


**Schéma 18.** Extension au dioxyde de thiazolidine

Par la suite, l'équipe a étendue cette méthodologie à une réaction d'aldolisation diastéréosélective et obtenu les deux diastéréoisomères **52** et **53**, tous deux énantiomériquement purs, à partir de **51** avec un rapport de diastéréoisomères de 72/28<sup>[28]</sup> (Schéma 19).

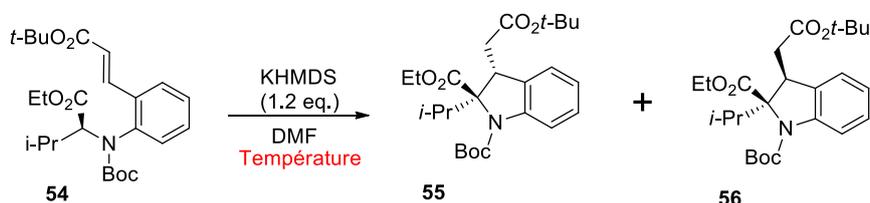
<sup>[27]</sup> Betts, M. J.; Pritchard, R. G.; Schofield, A.; Stoodley, R. J.; Vohra, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 0, 1067

<sup>[28]</sup> a) Brewster, A. G.; Frampton, C. S.; Jayatissa, J.; Mitchell, M. B.; Stoodley, R. J.; Vohra, S. *Chem. Commun.* **1998**, 0, 299 b) Brewster, A. G.; Jayatissa, J.; Mitchell, M. B.; Schofield, A.; Stoodley, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3919



**Schéma 19.** Aldolisation intramoléculaire par Stoodley et coll.

Plus récemment, Kawabata et coll. ont travaillé sur une réaction d'addition de Michael intramoléculaire par mémoire de chiralité dans le but de synthétiser des hétérocycles aromatiques azotés à partir de dérivés d'acides aminés<sup>[29]</sup>. A partir du composé **54** dérivé de la valine, il est possible, à basse température, d'obtenir dans un mélange quasi équivalent le composé **55** et son diastéréoisomère **56** avec de très bons excès énantiomériques (Schéma 20).



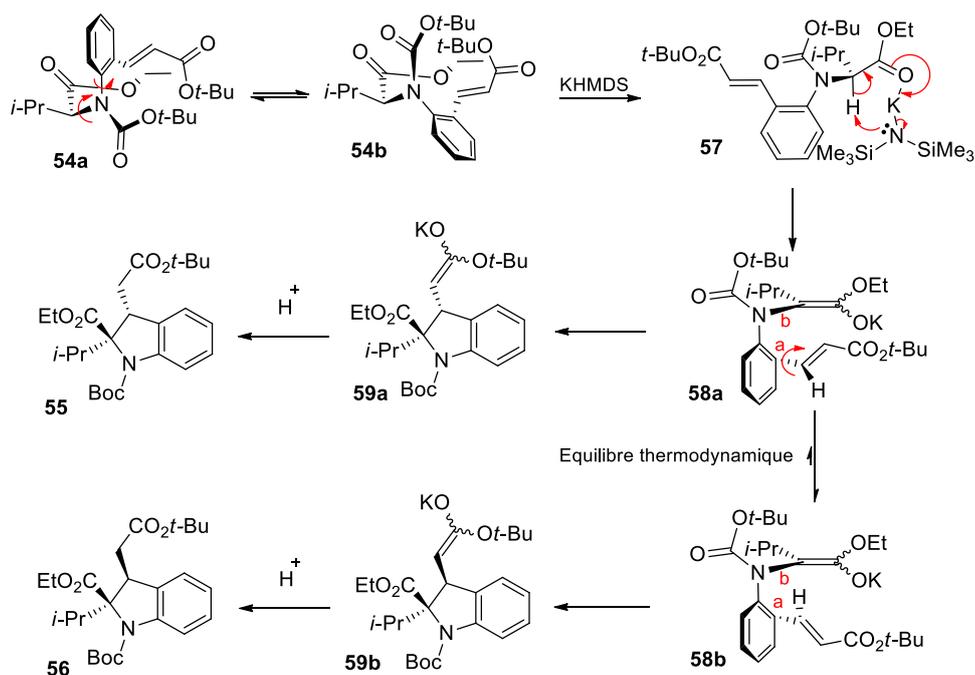
Température (°C)	Rdt (%)	rd ( <b>55/56</b> )	ee <b>55</b> (%)	ee <b>56</b> (%)
-60	68	67/43	98	97
-27	68	9/91	95	93

**Schéma 20.** Addition de Michael intramoléculaire opérant par mémoire de chiralité pour la synthèse de dérivés d'indoline

Ce qui est impressionnant dans cette réaction, c'est l'amélioration de la diastéréosélectivité à plus haute température sans perte d'énantiosélectivité. Il est rare que la stéréosélectivité d'une réaction opérant par mémoire de chiralité soit meilleure à plus haute température qu'à basse température. Cela proviendrait d'un équilibre thermodynamique.

Une proposition de mécanisme réactionnel a été décrite par l'équipe (Schéma 21).

<sup>[29]</sup> Kawabata, T.; Monguchi, D.; Yoshimura, T.; Irie, K.; Hayashi, K.; Sasamori, T.; Tojito, N. *Heterocycles* **2012**, *48*, 5346



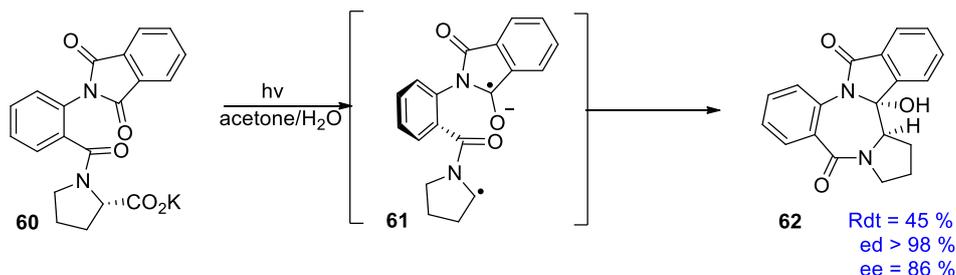
**Schéma 21.** Mécanisme de l'addition de Michael intramoléculaire de Kawabata et coll.

Une étude conformationnelle du composé **54** indique qu'il existe sous la forme de deux conformères stables : **54a** et **54b**. Par rapport aux résultats obtenus, Kawabata et coll. proposent que ce soit le conformère **54b** qui soit déprotoné préférentiellement, aboutissant à l'intermédiaire réactionnel **58**. Deux rotations de liaisons sont importantes pour la stéréosélectivité de la réaction. La rotation de la liaison **a** influencera le rapport diastéréoisomérique alors que la rotation de la liaison **b** influencera l'énantiosélectivité de la réaction. Par rapport aux résultats obtenus, il est proposé que le conformère **58b**, résultant de la rotation de la liaison **a** du conformère **58a**, soit plus stable thermodynamiquement, ce qui explique la meilleure diastéréosélectivité à plus haute température. Quant à la liaison **b**, la barrière de rotation doit être suffisamment élevée pour pouvoir effectuer la réaction à 27 °C sans perte d'énantiosélectivité. Le conformère **58b**, plus stable, donne ainsi l'intermédiaire **59b** qui conduira, après protonation, au produit **56**. L'autre conformère **58a** cyclisera en **59a** et donnera le produit **55** après protonation, diastéréoisomère de **56**.

### II.3.1.2. Intermédiaires radicalaires

Les réactions opérant par mémoire de chiralité ne se limitent pas aux énolates. En effet, Griesbeck et coll. ont décrit une synthèse énantiosélective de la benzodiazépine **62** à partir du composé **60**<sup>[30]</sup>. La réaction repose sur une photocyclisation décarboxylante entre la partie phthalimide et la partie proline de la molécule **60** (Schéma 22). L'intermédiaire réactionnel instable conformationnellement **61** est, dans ce cas, un biradical.

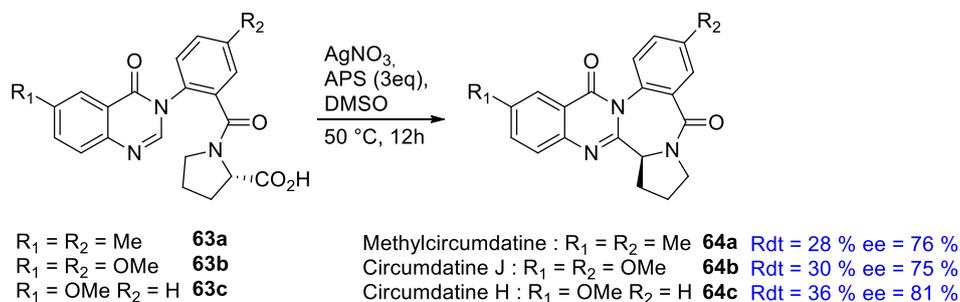
<sup>[30]</sup> Griesbeck, A. G.; Kramer, W.; Lex, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 577



**Schéma 22.** Photocyclisation décarboxylante conduisant à la synthèse d'une benzodiazépine

Récemment, Mahajan et Mhaske se sont inspiré des travaux de Griesbeck et coll. dans le cadre de la synthèse de différentes circumdatines au travers du premier couplage oxydant décarboxylant intramolécule opérant par mémoire de chiralité<sup>[31]</sup>.

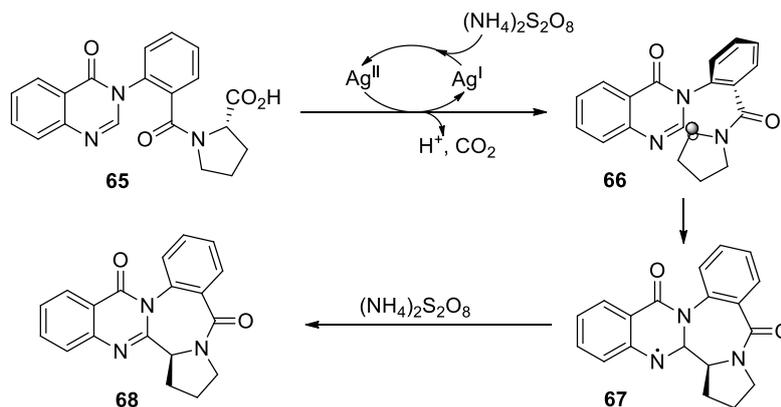
Les composés **63a**, **63b** et **63c** dérivés de la proline sont mis en présence de nitrate d'argent et de peroxydisulfate d'ammonium ce qui va induire le couplage oxydant par mémoire de chiralité permettant d'obtenir les dérivés de la circumdatine **64a**, **64b** et **64c** avec des rendements modestes et une bonne stéréosélectivité (Schéma 23).



**Schéma 23.** Synthèse de dérivés de la circumdatine par mémoire de chiralité

Le mécanisme proposé par l'équipe commence par une oxydation par le peroxydisulfate d'ammonium du nitrate d'argent. Le Ag<sup>II</sup> formé *in situ* effectue une décarboxylation du composé **65** par oxydation et forme l'intermédiaire radicalaire **66** possédant une chiralité axiale. Le radical cyclise et forme alors le radical **67** qui est oxydé par le peroxydisulfate d'ammonium. Après une élimination, le dérivé de la circumdatine **68** souhaité est obtenu (Schéma 24).

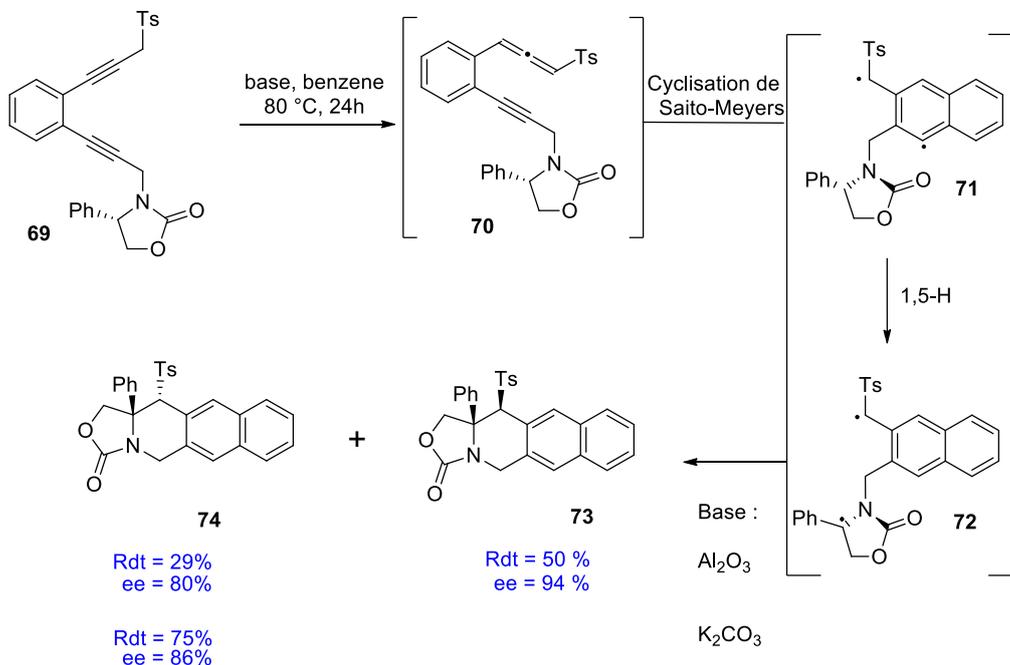
<sup>[31]</sup> Mahajan, P. S.; Mhaske, S. B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2092



**Schéma 24.** Mécanisme du couplage oxydant décarboxylant énantiosélectif

Grâce à une étude cristallographique, il a été observé que la réaction se faisait avec rétention de configuration.

Bertrand et coll. ont étudié le réarrangement en cascade des ènediynes et ils ont réussi à obtenir le composé **74** à partir de **69** avec de très bons excès énantiomériques<sup>[32]</sup>. Le composé **69** en milieu basique se réarrange en l'intermédiaire **70** qui subit une cyclisation de Saito-Meyers pour aboutir au biradical **71**. Après un transfert d'hydrogène 1-5, l'intermédiaire biradicalaire **72** conformationnellement instable est généré. **72** possède une conformation chirale qui, après le couplage biradicalaire, est responsable de la très bonne stéréosélectivité de la réaction (Schéma 25).

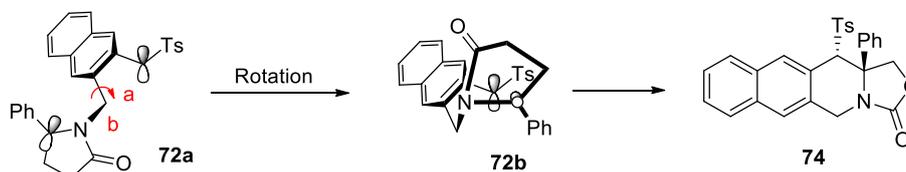


**Schéma 25.** Travaux de Bertrand et coll.

<sup>[32]</sup> Nechab, M.; Campolo, D.; Maury, J.; Perfetti, P.; Vanthuyne, N.; Siri, D.; Bertrand, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14742

Le rapport diastéréoisomérique dépend fortement de la base utilisée. Si l'on met **72** en présence d'alumine, le composé **73** sera le produit majoritaire avec un rapport diastéréoisomérique de 1.7/1. En revanche, si le composé **72** est mis en présence de carbonate de potassium, le composé **74**, diastéréoisomère de **73**, est obtenu avec une diastéréosélectivité totale et un bon excès énantiomérique.

Pour mieux comprendre le fonctionnement de la stéréosélectivité de la réaction, des études mécanistiques ont été menées grâce à des calculs théoriques<sup>[33]</sup>. Les résultats suggèrent que, pour la molécule **72a**, la rotation de la liaison **a** est plus favorisée que celle de **b** car cette dernière serait stériquement plus difficile. Pour que l'intermédiaire biradicalaire **72b** aboutisse à un produit avec rétention de configuration, comme les résultats le montrent, la rotation de la liaison **a** doit se faire dans le sens des aiguilles d'une montre. Après rotation, l'intermédiaire **72b** effectue la recombinaison radicalaire et le produit final **74** est obtenu (Schéma 26).

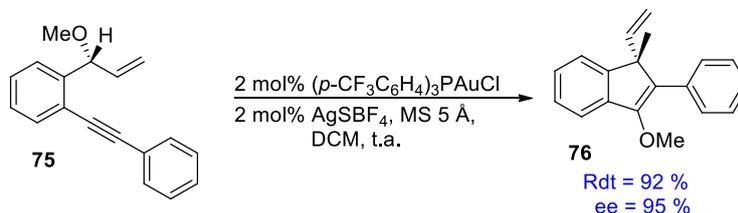


**Schéma 26.** Mécanisme de la recombinaison radicalaire

### II.3.1.3. Intermédiaires carbocationiques

La mémoire de chiralité passant par des intermédiaires carbocationiques a également été étudiée. Même si les exemples sont moins fréquents par rapport aux radicaux ou aux carbanions, certaines réactions catalysées à l'or et opérant par mémoire de chiralité ont été développées<sup>[34]</sup>.

Le premier exemple a été décrit par l'équipe de Toste dans l'objectif de synthétiser l'indène **76** au travers d'une carboalkylation de l'alcyne **75** catalysée à l'or<sup>[35]</sup> (Schéma 27).



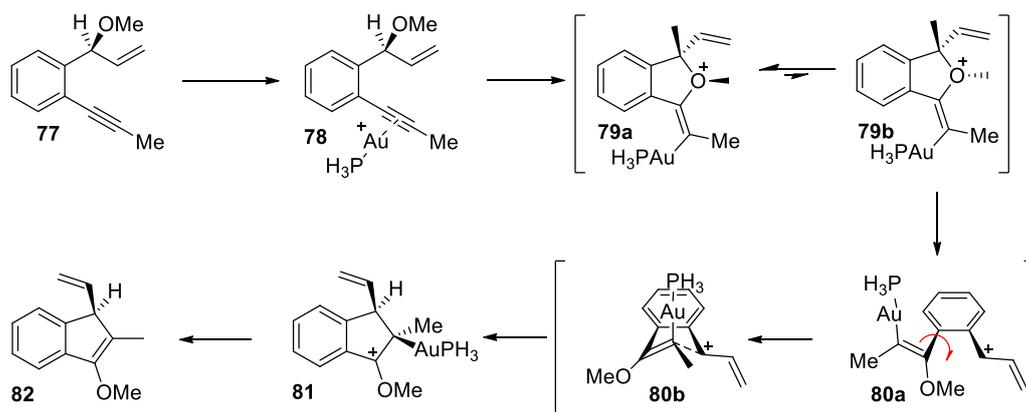
**Schéma 27.** Synthèse de dérivé d'indène catalysée à l'or par mémoire de chiralité

<sup>[33]</sup> Gaudel-Siri, A.; Campolo, D.; Mondal, S.; Nechab, M.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9086

<sup>[34]</sup> Patil, N. T. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2186

<sup>[35]</sup> Dubé, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062

Plus tard, Faza et coll. ont étudié le mécanisme de la réaction<sup>[36]</sup>. Pour simplifier les calculs, la réaction a été modélisée sur un substrat différent (Schéma 28).



**Schéma 28.** Mécanisme de la synthèse de dérivé indène par mémoire de chiralité

Le réactif **77** en présence d'or amène au composé **78**. L'or fait une insertion oxydante pour aboutir au composé **79a**. L'intermédiaire **79b** est moins stable que l'intermédiaire **79a** de 1kcal/mol, cependant il est supposé que c'est préférentiellement le composé **79b** dont la liaison C-O sera coupée pour donner le cation allylique **80a**. Ce dernier effectue une rotation de liaison dans le sens des aiguilles d'une montre pour aboutir à un produit avec rétention de configuration. **80b** cyclise donc pour donner le carbocation **81** qui, après élimination, donne le produit final **82** énantiomériquement enrichi souhaité.

Nous avons pu voir de nombreux exemples de réactions intramoléculaires diversifiées passant par des intermédiaires carbanioniques, radicalaires ainsi que carbocationiques. Cependant, comme les tout premiers exemples de réactions opérant par mémoire de chiralité, des exemples variés de réactions intermoléculaires ont également été décrits.

### II.3.2. Réactions intermoléculaires

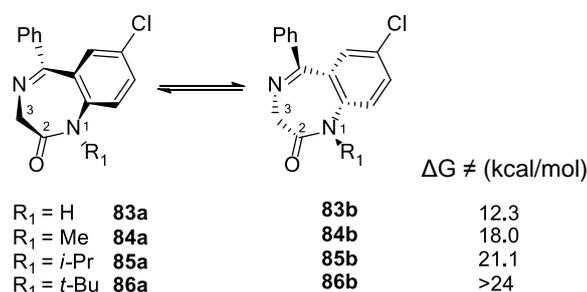
Les réactions intermoléculaires opérant par mémoire de chiralité sont souvent des réactions plus difficiles à maîtriser du fait de la compétition entre la vitesse de racémisation de l'intermédiaire réactionnel et le temps de réaction pour obtenir une bonne stéréosélectivité de la réaction. En effet, les réactions intramoléculaires ont tendance à opérer plus rapidement. Cependant, des versions intermoléculaires de réactions opérant par mémoire de chiralité ont été décrites dans la littérature, et nous verrons quelques exemples de ces dernières.

<sup>[36]</sup> Faza, O. N.; López, C. S.; De Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *17*, 4742

### II.3.2.1. Intermédiaires carbanioniques

Dans le domaine de la chimie des énolates effectuant des réaction opérant par mémoire de chiralité, Carlier et coll. se sont intéressés à la synthèse de motifs benzodiazépine quaternaires<sup>[37]</sup>.

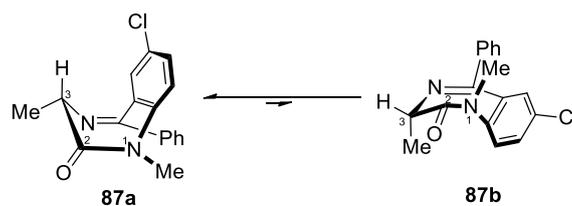
De par sa conformation, la 1,4-diazépine-2-one **83-86** dérivée de la glycine se présente sous la forme de deux conformères énantiomères stables (Figure 7). La barrière d'échange entre les deux conformères énantiomères dépend fortement du substituant sur l'azote 1 de la molécule.



**Figure 7.** Conformères énantiomères de dérivés de la benzodiazépine

Les deux conformères énantiomères sont visibles uniquement lorsque le groupement R<sub>1</sub> est volumineux, rendant la barrière de rotation plus haute en énergie.

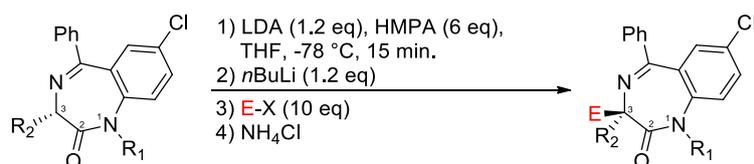
Si le carbone 3 est substitué, alors un des conformères sera beaucoup plus stable et la molécule adoptera majoritairement la conformation dans laquelle le groupement substituant le carbone 3 sera en position pseudo-équatoriale (Figure 8).



**Figure 8.** Equilibre conformationnel

Carlier et coll. ont réussi à alkyler énantiosélectivement **87**, **88** et **89** (possédant différents substituants en position 1 et 3) avec différents agents alkylants. Les propriétés conformationnelles de ces molécules permettent d'obtenir de bonnes stéréosélectivités (Tableau 1).

<sup>[37]</sup> a) Carlier, P. R.; Zhao, H.; DeGuzman, J.; Lam, P. C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11482 b) Carlier, P. R.; Lam, P. C. H.; DeGuzman, J.; Zhao, H. *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*, 2998 c) MacQuarrie-Hunter, S.; Carlier, P. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5305



Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produit de départ	E-X	Produit final	Rdt (%)	ee (%)
1	Me	Me	<b>87</b>	BnBr	<b>90</b>	72	0
2	<i>i</i> -Pr	Me	<b>88</b>	BnBr	<b>91</b>	74	97
3	<i>i</i> -Pr	Me	<b>88</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -Br	<b>92</b>	68	95
4	<i>i</i> -Pr	Me	<b>88</b>	2-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -Br	<b>93</b>	70	99
5	<i>i</i> -Pr	Me	<b>88</b>	Allyl-Br	<b>94</b>	76	94
6	<i>i</i> -Pr	Me	<b>88</b>	D-OTFA	<b>95</b>	85	99
7	<i>i</i> -Pr	Bn	<b>89</b>	Me-I	<b>96</b>	64	95
8	<i>i</i> -Pr	Bn	<b>89</b>	Allyl-Br	<b>97</b>	57	86

**Tableau 1.** Alkylation énantiosélective de dérivés de la 1.4-benzodiazépine-2-one

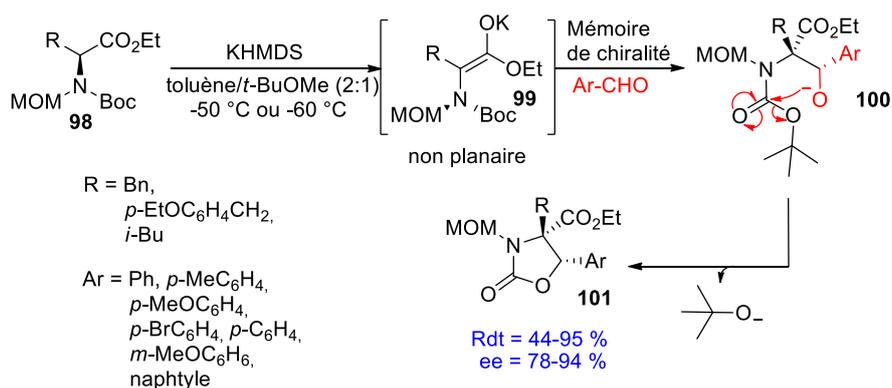
Si le groupement R<sub>1</sub> sur l'azote est un méthyle (entrée 1), comme le composé **87**, le produit racémique est obtenu. Cela suggère que le groupement méthyle n'est pas assez encombrant pour rendre les conformères énantiomères stables. La réaction opérant par mémoire de chiralité ne fonctionne que si l'azote 1 est substitué par un groupement isopropyle. La réaction, dans ce cas-là, donne de bons résultats, autant avec **88** (entrées 2-6) que **89** (entrées 7-8), et avec différents agents alkylants.

Après ces travaux, Carlier et coll. ont amélioré cette voie de synthèse en utilisant un groupement plus encombrant, comme le di-(*p*-anisyl)méthyle, sur l'azote 1. Cela induit des synthèses avec d'aussi bons résultats tout en travaillant à une température plus haute (-42 °C). Il permet également de remplacer le HMPA par du DME. Ce groupement a également l'avantage d'être déprotégeable dans des conditions autres que réductrices, en comparaison avec le PMB, également utilisé par eux auparavant, ce qui évite donc la réduction de l'imine lors de la déprotection<sup>[38]</sup>.

La première réaction d'aldolisation intramoléculaire a été développée par Stoodley et coll., comme nous l'avons vu précédemment. Kawabata et coll. ont, quant à eux, travaillé sur la première aldolisation intermoléculaire par mémoire de chiralité<sup>[39]</sup>. L'équipe a pu synthétiser différents dérivés d'oxazolidinones grâce à une réaction d'aldolisation énantiosélective suivie d'une acylation cyclisante en partant de dérivés d'acides α-aminés tertiaires (Schéma 29).

<sup>[38]</sup> Carlier, P. R.; Zhao, H.; MacQuarrie-Hunter, S. L.; DeGuzman, J. C.; Hsu, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15215

<sup>[39]</sup> Watanabe, H.; Yoshimura, T.; Kawakami, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5346



**Schéma 29.** Aldolisation intermoléculaire par mémoire de chiralité et acylation cyclisante

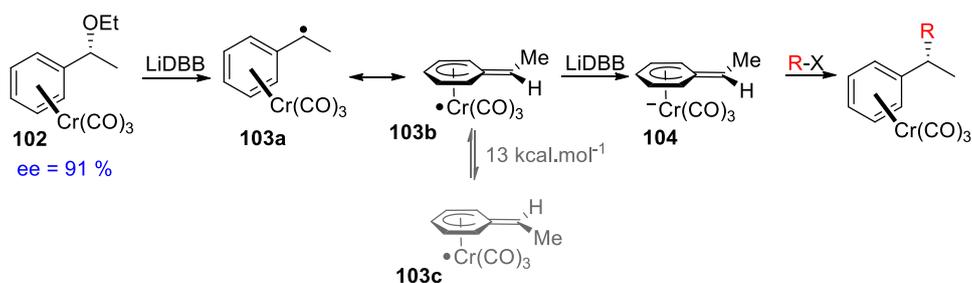
La réaction commence par une déprotonation de l'acide  $\alpha$ -aminé tertiaire protégé **98**, l'énolate **99** nouvellement formé permet l'obtention de l'intermédiaire **100** via une aldolisation intermoléculaire opérant par mémoire de chiralité avec un aldéhyde. L'acylation cyclisante conduit à l'oxazolidinone finale **101**.

Dans leurs travaux, Kawabata et coll. insistent sur l'importance du solvant pour la stabilité conformationnelle de l'intermédiaire énolate. Le toluène semblerait augmenter la stabilité conformationnelle de l'intermédiaire, tandis que le *t*-BuOMe influencerait la cinétique en augmentant la réactivité de l'énolate. Le mélange de solvants est donc un compromis permettant d'accéder au produit avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique.

### II.3.2.2. Intermédiaires radicalaires

Schmalz et coll., dans leurs travaux, passent également par un intermédiaire anionique instable, mais la particularité est que cet intermédiaire est généré à partir d'un radical lui-même instable conformationnellement<sup>[40]</sup> (Tableau 2).

<sup>[40]</sup> Schmalz, H. G.; De Koning, C. B.; Bernicke, D.; Siegel, S.; Pfltschinger, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1620

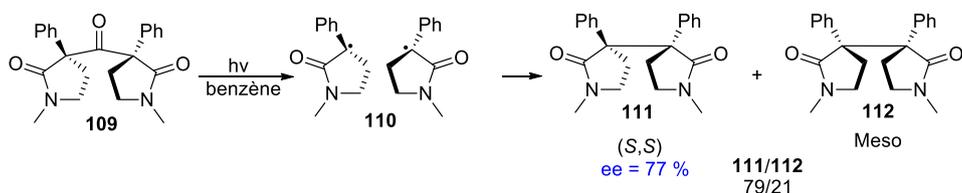


Entrée	R-X	Produit	Rdt (%)	Ee (%)
1	TMS-Cl	<b>105</b>	72	87
2	Bn-Br	<b>106</b>	37	87
3	MeCO <sub>2</sub> -Cl	<b>107</b>	67	86
4	Me <sub>2</sub> NCO-Cl	<b>108</b>	57	84

**Tableau 2.** Mécanisme d'alkylation stéréosélective d'un complexe arène-chrome-tricarbonyle

Le mécanisme de cette réaction débute par une réduction au LiDBB d'un complexe de chrome **102** menant à l'intermédiaire **103a**. Un transfert d'électron a ensuite lieu et l'intermédiaire **103b** est obtenu. Ce radical est décrit comme étant une structure à 17 électrons de résonance. La barrière d'inversion entre **103b** et **103c** a été calculée et vaut 13 kcal.mol<sup>-1</sup>. Ce radical stable est réduit et l'anion formé **104** réagit avec différents électrophiles pour donner les produits finaux **105**, **106**, **107** et **108** stéréosélectivement.

Grâce à la rapidité de ces réactions, Garcia-Garibay et coll. ont développé une réaction de recombinaison radicalaire opérant par double mémoire de chiralité<sup>[41]</sup>. Le principe de leur réaction repose sur la recombinaison des radicaux **110** générés par la rupture du carbonyle, induite par la lumière, de type Norrish-1 à partir de la molécule **109** afin d'obtenir le produit final sous la forme de deux diastéréoisomères, le (*S,S*) **111** et le meso **112** (Schéma 30).



**Schéma 30.** Recombinaison radicalaire par double mémoire de chiralité

Grâce à une analyse cristallographique, il a été déterminé que la réaction se fait avec rétention de configuration. Pour ce type de réaction, les propriétés du solvant, notamment sa viscosité, sont très importantes pour la sélectivité de la réaction. En effet, le solvant agit comme une 'cage' à radicaux et favorise la recombinaison rapide des radicaux.

Pour que la stéréosélectivité de la recombinaison radicalaire soit efficace, il faut que la réaction soit plus rapide que le changement de rotation d'une des molécules **110**, ce qui est extrêmement rapide. En effet, il a été calculé que la coupure de type Norrish ainsi que la recombinaison radicalaire se faisait efficacement en approximativement 10 ps. Cela signifie que le temps de vie du radical libre est extrêmement faible, de l'ordre de la picoseconde.

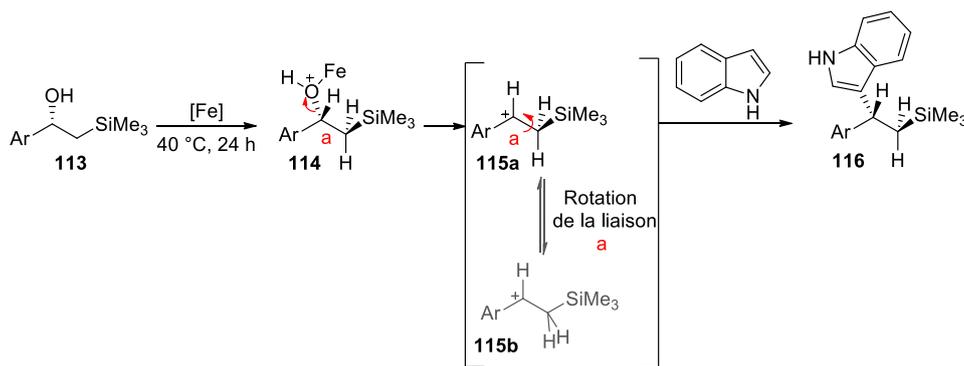
<sup>[41]</sup> Resendiz, M. J. E.; Family, F.; Fuller, K.; Campos, L. M.; Khan, S. I.; Lebedeva, N. V.; Forbes, M. D. E.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8425

Même si la réaction est théoriquement une réaction intermoléculaire, il est à noter qu'avec la viscosité du solvant et la vitesse de réaction, les deux radicaux libres n'auront pas le temps de diffuser dans la solution et couplerons quasiment instantanément après leur formation.

Ces deux exemples sont les uniques exemples de réactions intermoléculaires radicalaires opérant par mémoire de chiralité telle que définie par Carlier et coll. décrits dans la littérature. De plus, un des exemples repose sur la recombinaison de deux molécules provenant de la même molécule plus rapide que leurs vitesses de diffusion. Un grand champ de possibilités reste donc encore à explorer dans ce domaine.

### II.3.2.3. Intermédiaires carbocationiques

A la suite des travaux de Mastumura et coll., décrivant la première réaction par mémoire de chiralité intermoléculaire passant par un intermédiaire carbocationique par oxydation électrochimique d'un dérivé de la proline<sup>[42]</sup>, Itoh et coll. ont plus récemment réussi à décrire une réaction de Friedel-Crafts par mémoire de chiralité grâce à l'effet stabilisant des groupements silylés en position  $\beta$  d'un carbocation<sup>[43]</sup> (Schéma 31).



Ar	ee (%) <b>113</b>	[Fe]	Rdt (%)	ee (%)
2-furyl	77	Fe(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	60	66
Phenyl	93	Fe(ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> .nH <sub>2</sub> O	67	91

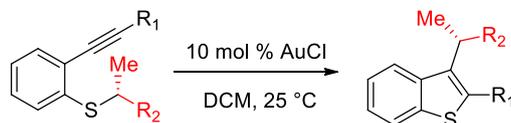
**Schéma 31.** Alkylation de Friedel-Crafts stéréosélective par mémoire de chiralité

L'alcool silylé **113**, en présence d'un acide de Lewis dérivé du fer, passe par l'intermédiaire **114**. Cet intermédiaire, de par l'encombrement stérique du centre de chiralité, induit une orientation préférentielle de l'atome de silicium. Après l'élimination de l'alcool, le carbocation **115** est formé. Le centre chiral est détruit mais la conformation de la molécule qui a été dirigée par ce dernier est assez stable pour induire une alkylation stéréosélective en position 3 d'un indole de par son encombrement stérique avant la rotation de la liaison **a** et donc permet d'accéder au produit final **116** énantiomériquement enrichi.

<sup>[42]</sup> Matsumura, Y.; Sahirakawa, Y.; Satoh, Y.; Umino, M.; Tanaka, T.; Maki, T., Onomura, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1689

<sup>[43]</sup> Nokami, T.; Yamane, Y.; Oshitani, S.; Kobayashi, J.; Matsui, S.; Nishihara, T.; Uno, H.; Hayase, S.; Itoh, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3182

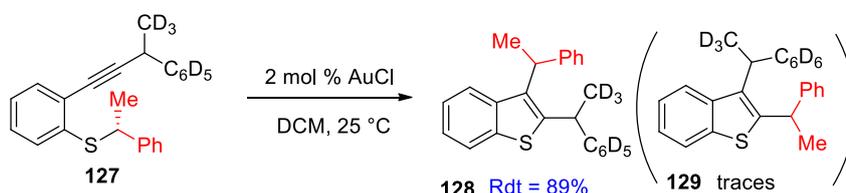
Un autre exemple de réaction intermoléculaire opérant par mémoire de chiralité a été développé par Nakamura<sup>[44]</sup>. En travaillant sur la cyclisation catalysée pour la synthèse de benzothiophènes substitués en position 2, Nakamura et coll. ont pu observer un transfert de chiralité en partant de différents alcynes chiraux, pour aboutir aux benzothiophènes énantiomériques correspondants avec de bons excès énantiomériques (Tableau 3).



Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Alcynes	Produit	Rdt (%)	ee (%)
1	<i>p</i> -anisyle	Ph	<b>117</b>	<b>122</b>	97	69
2	<i>p</i> -anisyle	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>118</b>	<b>123</b>	97	79
3	Ph	Ph	<b>119</b>	<b>124</b>	99	78
4	<i>n</i> -Pr	Ph	<b>120</b>	<b>125</b>	82	38
5	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	Ph	<b>121</b>	<b>126</b>	92	22

**Tableau 3.** Synthèse énantiosélective de dérivés de benzothiophène par transfert de chiralité

La présence d'un groupement aromatique semble nécessaire pour un bon transfert de chiralité. Pour mieux comprendre le fonctionnement de la réaction, la cyclisation du composé deutéré **127** a été effectuée (Schéma 32). La cyclisation de ce composé conduit à l'obtention très majoritaire du produit **128** et des traces de produit **129**. Cela indique clairement que la migration [1,3] est plus favorable que la double migration [1,2].

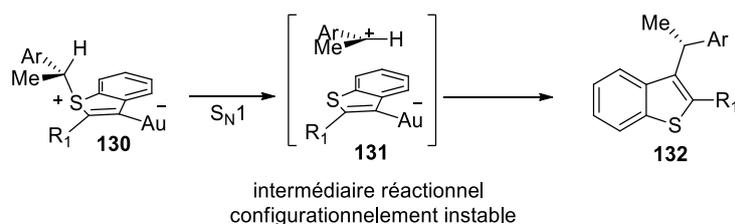


**Schéma 32.** Cyclisation du composé deutéré **127**

Deux types de migrations [1,3] sont alors envisageables. Grâce à l'analyse cristallographique du produit, il a été déterminé que la réaction a lieu avec rétention de configuration. Le réarrangement sigmatropique [1,3], qui devrait procéder par une attaque antarafaciale et aboutir à un produit avec inversion de configuration, est donc très peu probable.

Nakamura et coll. proposent que la réaction se fasse par une attaque S<sub>N</sub>1 assez rapide pour obtenir une stéréosélectivité (Schéma 33). Cette attaque serait favorisée par le groupement aromatique du carbocation **130** formé.

<sup>[44]</sup> Nakamura, I.; Sato, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2649



**Schéma 33.** Proposition de mécanisme pour le transfert de chiralité

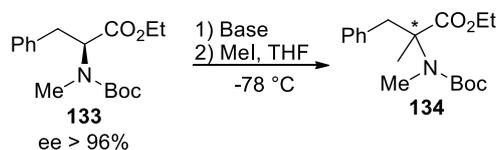
Nous avons donc vu que la mémoire de chiralité trouve des applications dans des domaines très variés, que ce soit intramoléculairement ou intermoléculairement, en passant dans les deux cas par des intermédiaires de types carbanions, radicaux et carbocations.

Cependant, le domaine où la mémoire de chiralité a historiquement trouvé ses premières applications et qui est encore étudié à l'heure actuelle, est la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires.

### II.3.3. Réactions pour la synthèse d'acides $\alpha$ -aminés quaternaires

La synthèse stéréosélective d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires est une application importante des réactions opérant par mémoire de chiralité puisque les acides  $\alpha$ -aminés tertiaires, les réactifs de départ de ces réactions, sont faciles d'accès et naturellement chiraux. Le tout premier exemple de synthèse de ces motifs n'est autre que la toute première réaction opérant par mémoire de chiralité décrite dans la littérature, l'alkylation du dérivé N-formylé de l'acide L-aspartique par Seebach et Wasmuth, présentée précédemment (Schéma 12).

Kawabata et coll. ont beaucoup apporté dans ce domaine. Dans leur première publication concernant la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires, ils relatent la méthylation du dérivé de la L-phénylalanine **133**, ce qui permet la synthèse de l'acide  $\alpha$ -aminé quaternaire **134**<sup>[45]</sup> (Tableau 4). Après avoir étudié l'effet des substituants portés par l'azote, ils se sont surtout intéressés à l'effet de la base sur la sélectivité de la réaction.



Entrée	Base (eq)	Rdt (%)	ee (%)	Configuration
1	LTMP (1.5)	42	77	S
2	LTMP (1.0)	40	82	S
3	LDA (1.2)	57	22	S
4	KHMDS (1.2)	79	20	R

**Tableau 4.** Méthylation stéréosélective du dérivé de la phénylalanine **133**

L'équipe de recherche a été étonnée de constater que la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire obtenu dépend de la base. Effectivement, une base lithiée donne le

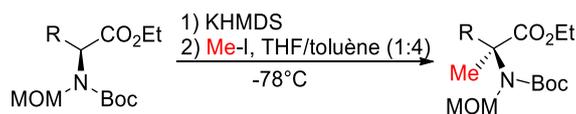
<sup>[45]</sup> Kawabata, T.; Wirth, T.; Yahiro, K.; Suzuki, H.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10809

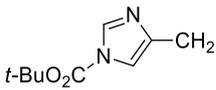
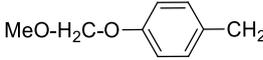
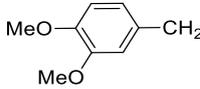
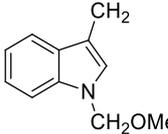
produit avec rétention de configuration (entrées 1-3), alors qu'inversement, les bases potassées aboutissent à une inversion de configuration (entrée 4). L'explication de ce phénomène a fait l'objet d'une étude plus poussée que nous verrons par la suite. L'excès énantiomérique dépend également de la quantité de base employée. La tentative d'extension à d'autres agents alkylants se limite alors à l'iodure de méthyle ainsi qu'au bromure d'allyle, ce dernier alkylant **133** avec un bon excès énantiomérique de 88 % mais un rendement de seulement 15 %.

Pour permettre une extension des molécules accessibles par cette stratégie, un travail d'optimisation a été mené par la suite<sup>[46]</sup>. La substitution de l'azote est importante pour une bonne stéréosélectivité. L'utilisation d'un groupement protecteur MOM au lieu d'un méthyle sur l'azote permet de stabiliser la chiralité axiale temporaire de l'énolate formé et est également plus facilement déprotégeable. En solubilisant la réaction dans un mélange de THF et de toluène, la stabilité de l'intermédiaire est également augmentée. Ainsi, différents acides  $\alpha$ -aminés méthylés énantiomériquement enrichis ont pu être obtenus grâce à ces améliorations (Tableau 5).

---

<sup>[46]</sup> Kawabata, T.; Suzuki, H.; Nagae, Y.; Fuji, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2155



Entrée	R	Produit de départ	Produit final	Rdt (%)	ee (%)	Configuration
1	Ph <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>135</b>	<b>142</b>	96	81	S
2		<b>136</b>	<b>143</b>	83	93	N.D.
3		<b>137</b>	<b>144</b>	94	79	S
4		<b>138</b>	<b>145</b>	95	80	S
5		<b>139</b>	<b>146</b>	88	76	N.D.
6	Me <sub>2</sub> CH	<b>140</b>	<b>147</b>	81	87	S
7	Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	<b>141</b>	<b>148</b>	78	78	S

**Tableau 5.** Méthylation stéréosélective de différents acides α-aminés

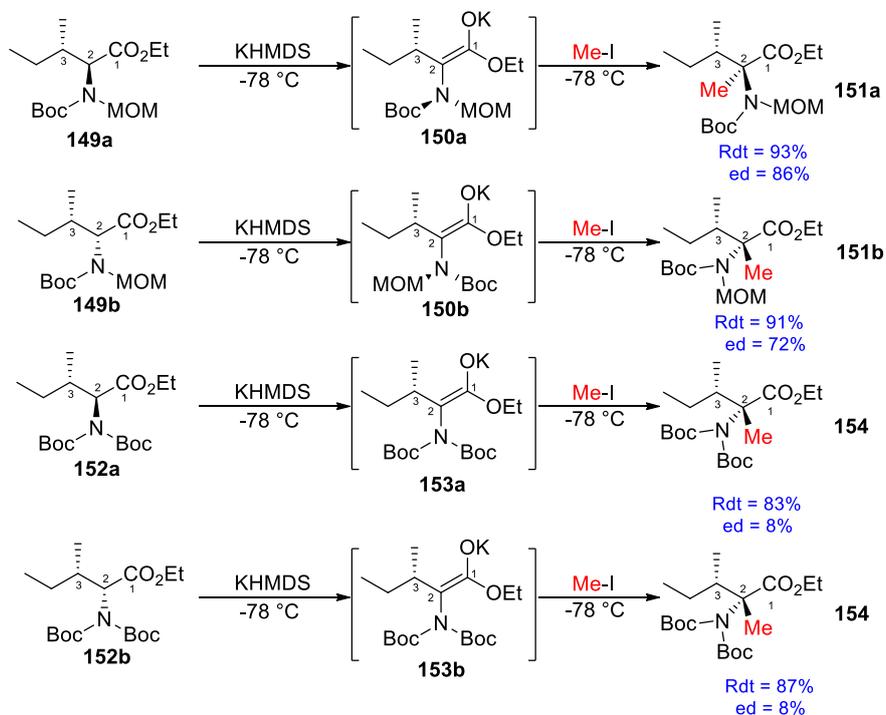
Dans ce travail, il a également pu être constaté qu'il y a une relation directe entre le temps de réaction et l'excès énantiomérique. En effet, plus le temps de déprotonation est long, moins bonne est la stéréosélectivité de la réaction. De ce rapport et en collectant les excès à différents temps de déprotonation, Kawabata et son équipe ont réussi à calculer approximativement l'énergie de rotation de la liaison C-N responsable de la chiralité axiale temporaire et, de ce fait, le temps de demi-vie de racémisation de l'intermédiaire énolate.

Il a donc été estimé, grâce à ces données, que la barrière de rotation de la liaison C-N responsable de la stéréosélectivité est de 16.0 kcal.mol<sup>-1</sup>. Le temps de demi-vie de racémisation de la chiralité axiale à -78 °C serait de 22h.

Peu après, l'équipe de recherche, dans le but d'étudier la méthylation de l'isoleucine, à obtenus des résultats intéressants permettant de mieux comprendre l'influence de la chiralité axiale temporaire sur l'induction de chiralité<sup>[47]</sup>. En effet, les dérivés de l'isoleucine **149a**, **149b**,

<sup>[47]</sup> Kawabata, T.; Chen, J.; Suzuki, H.; Nagae, Y.; Kinoshita, T.; Chancharunee, S.; Fuji, K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3883

**152a** et **152b** possèdent deux centres stéréogènes. Celui en C<sub>2</sub> est détruit et induit la chiralité axiale temporaire, et celui en C<sub>3</sub> reste intact pendant l'alkylation. De ce fait, l'induction de chiralité peut, dans ce cas précis, provenir de la chiralité centrale C<sub>3</sub> tout comme de la chiralité axiale de la molécule (Schéma 34).



**Schéma 34.** Etude de la méthylation de dérivés de l'isoleucine

Ce test nous donne des informations très intéressantes sur le phénomène de mémoire de chiralité.

Le test de l'alkylation entre les deux diastéréoisomères **149a** et **149b** permet de mettre en compétition l'induction de chiralité entre la chiralité centrale en C<sub>3</sub>, toujours présente dans l'énolate intermédiaire, et la chiralité axiale responsable de l'induction de chiralité dans les tests précédents.

Si la chiralité centrale est responsable de l'induction de chiralité, alors les deux énolates **150a** et **150b**, résultant de la déprotonation des deux diastéréoisomères **149a** et **149b**, devraient aboutir à l'obtention du même diastéréoisomère majoritaire, l'induction de chiralité étant contrôlée par la chiralité centrale en C<sub>3</sub> et cette chiralité centrale étant la même pour les deux énolates.

Si la chiralité axiale est responsable de l'induction de chiralité, alors les deux énolates **150a** et **150b** devraient aboutir à l'obtention de deux diastéréoisomères majoritaires différents, la chiralité axiale de ces deux énolates étant énantiomères.

Le résultat est le suivant : l'alkylation de **150a** donne le produit méthylé **151a** avec un excès diastéréoisomérique de 86 % pour le diastéréoisomère (*S,S*), alors que l'alkylation de **150b** donne le produit méthylé **151b** avec un excès diastéréoisomérique de 72 % pour le diastéréoisomère (*S,R*). L'induction de chiralité est donc influencée très majoritairement par

la chiralité axiale, et donc par le phénomène de mémoire de chiralité, même en présence d'un autre centre de chiralité centrale permanent en  $\alpha$  de l'énolate.

Cette proposition est également confirmée par la méthylation des deux diastéréoisomères **152a** et **152b**, tous deux possédant deux groupements Boc sur l'atome d'azote, et donc ne possédant pas de chiralité axiale.

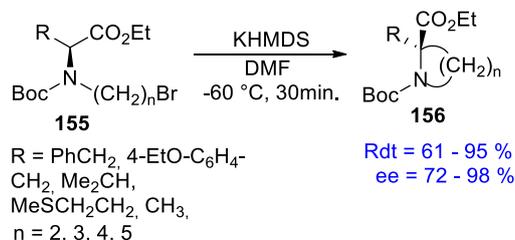
Le résultat de la méthylation de ces deux diastéréoisomères aboutit à l'obtention du produit méthylié avec le même excès diastéréoisomérique de 8 % pour le même diastéréoisomère majoritaire **154**, le (*S,S*).

De par ces excès diastéréoisomériques très bas, on peut conclure que la chiralité centrale du carbone  $C_3$  n'influe que très peu sur la stéréosélectivité de la réaction, mais aboutit, comme prévu, à l'obtention du même diastéréoisomère, que ce soit avec **153a** ou **153b**.

Dans cette expérience, la stéréosélectivité n'est pas totalement induite par la mémoire de chiralité, le centre de chiralité centrale en  $C_3$  et la chiralité axiale temporaire sont tous deux responsables de la stéréosélectivité, mais l'induction de chiralité de la méthylation de **150a** et **150b** est très majoritairement induite par le phénomène de mémoire de chiralité.

Il est à noter que l'allylation de **150a** et **150b** (avec du bromure d'allyle) a été effectuée et donne des résultats similaires à la méthylation (Rdt = 78 %, ed = 84 % / Rdt = 78 %, ed = 64 % respectivement).

Kawabata et coll. se sont également intéressés à la cyclisation énantiosélective d'acides aminés quaternaires opérant par mémoire de chiralité<sup>[48]</sup>. Divers acides aminés tertiaires **155** en présence de KHMDS cyclisent avec une très bonne stéréosélectivité en esters  $\alpha$ -aminés quaternaires cycliques **156** (Schéma 35).



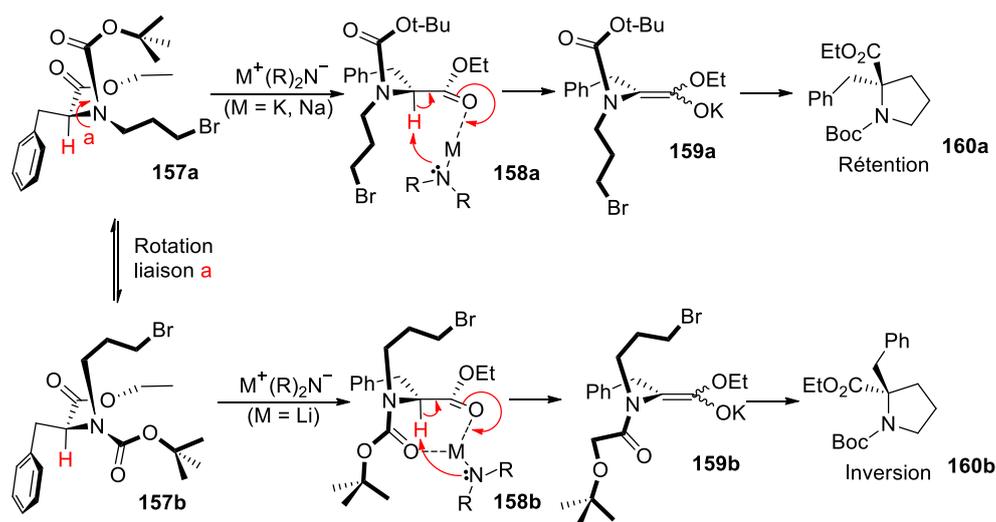
### Schéma 35. Synthèse par mémoire de chiralité d'esters $\alpha$ -aminés quaternaires cycliques

Durant ces travaux, il est une nouvelle fois observé que la rétention ou l'inversion de configuration dépend de la base. Une base lithiée semble effectuer la réaction avec inversion de configuration tandis que les potassées et sodées opèrent avec rétention de configuration.

Une proposition de mécanisme a alors été émise par l'équipe<sup>[49]</sup> (Schéma 36).

<sup>[48]</sup> Kawabata, T.; Kawakami, S.; Majumdar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13012

<sup>[49]</sup> Kawabata, T.; Matsuda, S.; Kawakami, S.; Monguchi, D.; Moriyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15394



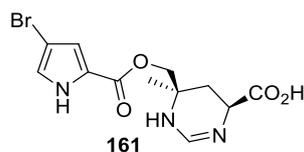
**Schéma 36.** Mécanisme de cyclisation des acides aminés

Il a été démontré, par des études conformationnelles, que le dérivé d'acide aminé **157** est présent sous la forme de deux conformères, **157a** et **157b**, interchangeable à basse température, provenant de la rotation de la liaison **a**.

Les bases potassées et sodées vont de préférence déprotoner le proton du conformère **157a** car celui-ci est moins encombré que le proton de **157b** peu accessible à cause du groupement Boc. Cette déprotonation conduit à l'énolate **157a** qui cyclisera avec rétention de configuration en **160a**.

Les bases lithiées, en opposition aux bases potassées et sodées, vont déprotoner majoritairement le proton de **157b** car le lithium se complexerait au carbonyl du Boc. Cette déprotonation conduit à l'énolate **159b** qui cyclisera par inversion de configuration en **160b**.

Kawabata et coll. ont également utilisé leurs voies de synthèse pour effectuer la synthèse totale de la manzacidine A<sup>[50]</sup> (figure 9).



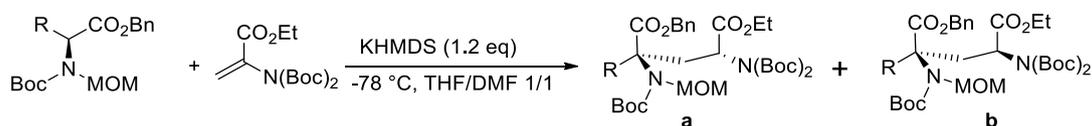
**Figure 9.** Manzacidine A

L'étape clef de la synthèse totale proposée par Kawabata survient très tôt dans la stratégie et consiste en une addition de Michael par mémoire de chiralité d'un dérivé d'acide aminé sur un accepteur de Michael. Dans cette synthèse totale, l'unique source de chiralité qui dirige la construction des centres asymétriques de la manzacidine A **161** est la chiralité centrale de l'acide aminé de départ.

<sup>[50]</sup> Yoshimura, T.; Kinoshita, T.; Yoshioka, H.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 864

Afin de pouvoir décrire une voie de synthèse efficace, un travail d'optimisation de l'addition de Michael opérant par mémoire de chiralité a été mené par l'équipe. Il s'avère que le résultat dépend fortement de la base et du solvant mais également de l'accepteur de Michael utilisé.

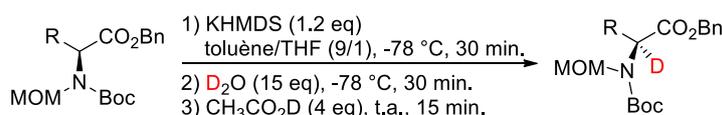
Après optimisation, l'addition de Michael stéréosélective permet d'obtenir le produit d'addition à partir d'un dérivé d'acide aminé avec de bons rendements, de bons excès énantiomériques, mais des diastéréosélectivités faibles (Tableau 6).



Entrée	R	Produit de départ	Produit final	Rdt (%)	rd (a/b)	ee (a/b) (%)
1	Me	<b>162</b>	<b>167a + 167b</b>	>99	1:2	97/97
2	Bn	<b>163</b>	<b>168a + 168b</b>	>99	3:2	97/97
3	<i>i</i> -Pr	<b>164</b>	<b>169a + 169b</b>	50	1:0	87/N.D.
4	<i>i</i> -Bu	<b>165</b>	<b>170a + 170b</b>	62	1:2	97/97
5	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>166</b>	<b>171a + 171b</b>	>99	1:2	91/92

**Tableau 6.** Addition de Michael opérant par mémoire de chiralité

Très récemment, les travaux de l'équipe ont permis de décrire une méthode efficace de deutération asymétrique de divers acides  $\alpha$ -aminés tertiaires<sup>[51]</sup> (Tableau 7).



Entrée	R	Produit de départ	Produit	Rdt (%)	D (%)	ee(%)	ed(%)
1	Me	<b>162</b>	<b>173</b>	92	90	98	/
2	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>166</b>	<b>174</b>	83	90	80	/
3	<i>i</i> -Pr	<b>164</b>	<b>175</b>	92	88	93	/
4	<i>i</i> -Bu	<b>165</b>	<b>176</b>	90	91	60	/
5	( <i>S</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>172</b>	<b>177</b>	88	92	/	85
6	Bn	<b>163</b>	<b>178</b>	93	90	60	/

**Tableau 7.** Deutération stéréosélective d'acides  $\alpha$ -aminés tertiaires naturels

La synthèse énantiosélective d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires est un domaine important, de par les propriétés et applications en biologie que ces motifs peuvent induire. La mémoire de chiralité est, parmi d'autres, une méthode efficace pour aboutir à la synthèse de ces motifs avec des excès énantiomériques susceptibles d'être très élevés.

## II.4. Conclusion

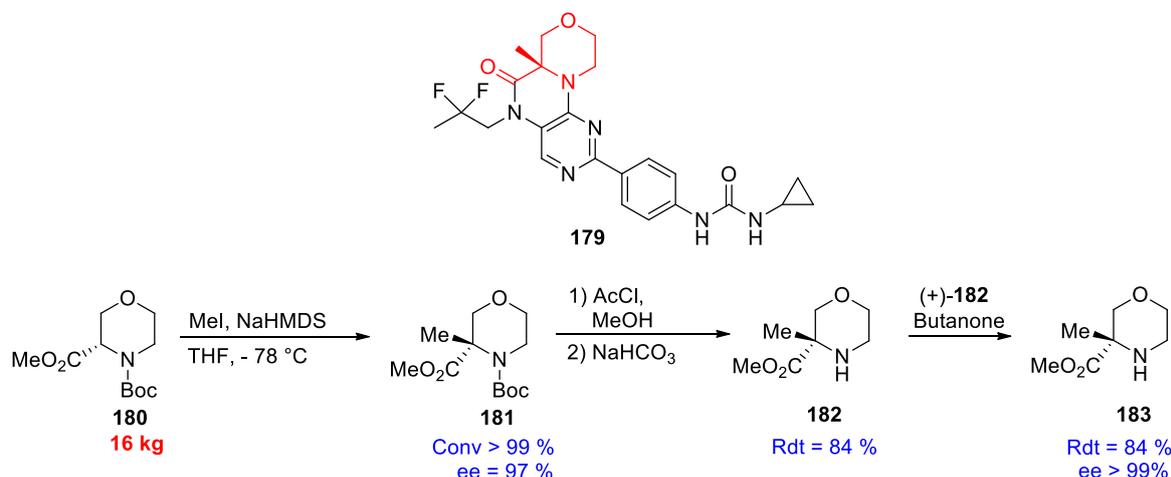
Depuis ses tout débuts en 1981<sup>[17]</sup>, puis l'invention du terme en 1991<sup>[18]</sup>, la mémoire de chiralité s'est avérée être une méthode de synthèse asymétrique intéressante. Avec plus de

<sup>[51]</sup> Ohtsuki, H.; Megumi, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1188

180 publications à l'heure actuelle relatant ce terme, de nombreuses équipes ont choisi d'étudier divers champs d'applications de ce phénomène d'induction de chiralité.

Des applications dans le domaine de la synthèse totale<sup>[52]</sup> ainsi qu'en synthèse industrielle<sup>[53]</sup> ont vu le jour ces dernières années, faisant de la mémoire de chiralité une stratégie de synthèse asymétrique de plus en plus attractive.

L'équipe d'O'Brien a, par exemple, utilisé une réaction d'alkylation opérant par mémoire de chiralité pour synthétiser à grande échelle la molécule **179**, potentiel candidat-médicament pour le traitement du cancer. A partir de l'intermédiaire **180**, une alkylation opérant par mémoire de chiralité aboutit à l'obtention du produit **181** avec une conversion totale et une excellente stéréosélectivité. Après une étape de déprotection, une recrystallisation permet la synthèse de la molécule **183** énantiopure, précurseur du candidat médicament **179**, avec un rendement global de 76 %. La synthèse a été effectuée sur une échelle de 16 kilogrammes de produit de départ **180** (Schéma 37).



**Schéma 37.** Alkylation opérant par mémoire de chiralité à grande échelle pour la synthèse de **183**

La plupart des réactions opérant par mémoire de chiralité décrites dans la littérature sont des réactions intramoléculaires et le plus grand nombre passe par un intermédiaire réactionnel carbanionique. Une plus grande exploration des réactions intermoléculaires opérant par mémoire de chiralité, notamment passant par des intermédiaires radicalaires, permettrait d'augmenter le champ d'application et les possibilités offertes par cette stratégie. De plus, un plus grand nombre de réactions applicables sur grande échelle pourrait permettre une plus grande visibilité de ce concept pour la synthèse industrielle de molécules à grande valeur ajoutée.

C'est dans ce contexte que notre équipe de recherche travaille depuis 2005 sur l'étude d'une voie de synthèse opérant par mémoire de chiralité permettant la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés

<sup>[52]</sup> Yang, J.; Ha, H. –J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2016**, *37*, 423

<sup>[53]</sup> Hicks, F.; Hou, Y.; Langston, M.; McCarron, A.; O'Brien, E.; Ito, T.; Ma, C.; Matthews, C.; O'Bryan, C. Provencal, D.; Zhao, Y.; Huang, J.; Yang, Q.; Heyang, L.; Johnson, M.; Sitang, Y.; Yuqiang, L. *Org. Process. Res. Dev.* **2013**, *17*, 829

quaternaires énanti enrichis avec, comme unique source de chiralité, la chiralité de l'acide  $\alpha$ -aminé tertiaire de départ.

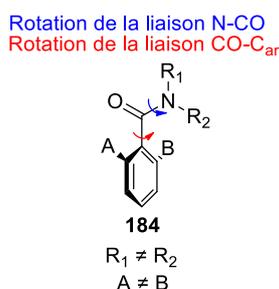
### III. Travaux antérieurs

Pour pouvoir développer une nouvelle méthode de synthèse par mémoire de chiralité de motifs acides  $\alpha$ -aminés par mémoire de chiralité, nous avons choisi d'utiliser les propriétés intrinsèques des amides aromatiques tertiaires, ces derniers étant capables de générer une chiralité axiale temporaire particulièrement stable.

Nous détaillerons donc le fonctionnement de la chiralité axiale générée par les amides aromatiques tertiaires. Puis nous verrons comment notre équipe a réussi à décrire une méthode de synthèse d'acide  $\alpha$ -aminés quaternaires par alkylation stéréosélective, nous verrons toutes les utilisations qui en ont été faites jusqu'à présent, puis nous aborderons ses limitations et les objectifs de cette thèse qui en découlent.

#### III.1. La chiralité axiale des amides aromatiques tertiaires

Les propriétés conformationnelles des amides aromatiques tertiaires **184** (Figure 10) ont beaucoup été étudiées par l'équipe de recherche de Clayden<sup>[54]</sup>. Ces motifs possèdent deux types de rotation importantes, la rotation de la liaison N-CO et la rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub>. Il peut également y avoir une rotation concertée de ces deux liaisons.



**Figure 10.** Amides aromatiques tertiaires et rotations de liaisons

La vitesse de rotation de ces deux liaisons dépend de l'encombrement stérique des amides aromatiques tertiaires.

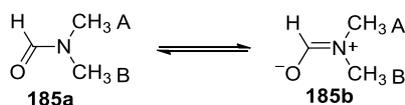
Ces rotations sont lentes à cause de la conjugaison entre le doublet de l'azote et le carbonyle pour la rotation de la liaison N-CO et entre l'aromatique et le carbonyle pour la rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub>.

<sup>[54]</sup> Carlier, P. R.; Zhao, H.; Mac Quarrie-Hunter, S. L.; De Guzman, J. C.; Hsu, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15215

Lorsque A ou B est différent de H, ces composés ne sont pas plans pour des raisons d'encombrement stérique et ils possèdent donc une chiralité axiale.

### III.1.1. Rotation de la liaison N-CO

La liaison N-CO d'un amide est partiellement double en raison de la disponibilité du doublet électronique de l'azote, qui peut se délocaliser vers le carbonyle de l'amide. Pour le DMF **185**, par exemple, les deux méthyles se retrouvent dans des environnements magnétiques différents (Figure 11). Les deux méthyles A et B ont donc des signaux différents en RMN et peuvent être distinguables.



**Figure 11.** Caractère partiel de double liaison de la liaison N-CO du DMF

Le caractère partiel de double liaison de la liaison N-CO rend sa rotation particulièrement lente.

Clayden, au cours de ces travaux, a conclu que la rotation de la liaison N-CO, si l'atome d'azote est substitué par des groupements ramifiés, est beaucoup plus lente que la rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub>. Ainsi, plusieurs rotations de la liaison CO-C<sub>ar</sub> peuvent avoir lieu sans qu'il n'y ait eu de rotation de la liaison N-CO.

### III.1.2. Rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub>

L'angle dièdre autour de la liaison CO-C<sub>ar</sub> d'un amide aromatique tertiaire est rarement de 0° et peut très facilement se rapprocher de 90° avec un peu d'encombrement stérique autour du système<sup>[55]</sup>.

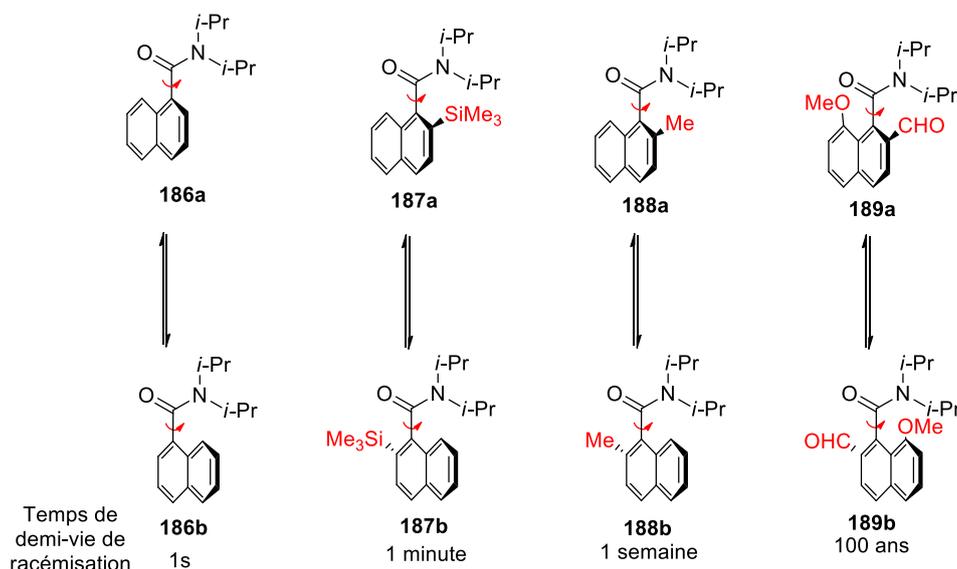
Ainsi, si un amide aromatique tertiaire, comme **184**, possède deux substituants différents sur sa partie aromatique, les deux conformères provenant de la rotation CO-C<sub>ar</sub>, particulièrement lente à cause de l'encombrement stérique, sont énantiomères si A est différent de B (Figure 12). Si l'encombrement est suffisamment élevé, ceux-ci deviennent alors des atropoisomères.



**Figure 12.** Conformères et rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub>

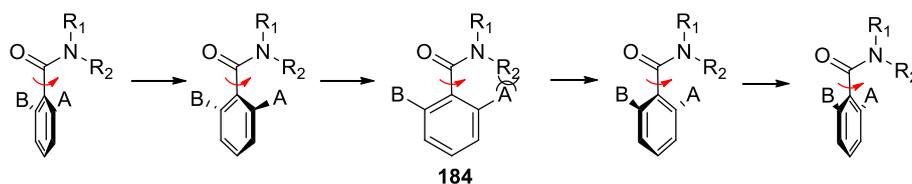
<sup>[55]</sup> Bowles, P.; Clayden, J.; Helliwell, M.; McCarthy, C.; Thomkinson, M.; Westlund, N. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1997**, *1*, 2607

La valeur de la barrière de rotation de la liaison varie énormément en fonction des substituants portés par l'aromatique (A et B) et l'azote ( $R_1$  et  $R_2$ ). Clayden et coll. ont calculé la barrière de rotation de différents amides aromatiques tertiaires en fonction des substituants portés par ces derniers<sup>[56]</sup>. Les valeurs de la barrière de rotation de la liaison peuvent varier de 16 kcal.mol<sup>-1</sup> à plus de 31 kcal.mol<sup>-1</sup>. Intrinsèquement, le temps de demi-vie de racémisation de ces amides aromatiques tertiaires peut varier de quelques secondes à des centaines d'années (Figure 13).



**Figure 13.** Temps de demi-vie de racémisation de différents amides aromatiques tertiaires en fonction de leurs substituants sur l'aromatique

La rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub> dépend également du substituant  $R_2$  porté par l'atome d'azote de l'amide aromatique tertiaire. Comme la rotation de la liaison N-CO pour un azote portant des substituants ramifiés est beaucoup plus lente que la rotation de CO-C<sub>ar</sub>, la rotation de cette liaison va engendrer un rapprochement des substituants portés par l'aromatique avec le groupement  $R_2$  de l'atome d'azote (Figure 14).



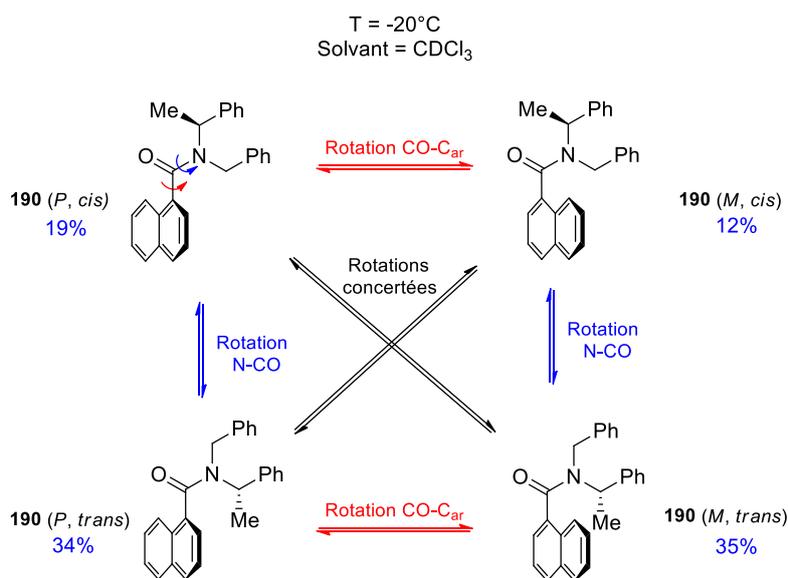
**Figure 14.** Rotation à 180° de la liaison CO-C<sub>ar</sub>

Donc plus  $R_2$  est imposant, plus la barrière de rotation de la liaison sera élevée.

<sup>[56]</sup> a) Bragg, R. A.; Clayden, J.; Morris, G. A.; Pink, J. H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1279 b) Clayden, J. *Chem. Comm.* **2004**, 127

### III.1.3. Rotation concertée

En plus des rotations N-CO et CO-C<sub>ar</sub>, Clayden a mis en évidence, grâce notamment à des études RMN à températures variables, l'existence d'une rotation concertée qui peut, selon les cas, s'effectuer plus facilement que la rotation N-CO ou CO-C<sub>ar</sub>. L'ensemble de ces rotations est illustré ci-dessous pour le composé **190** (Figure 15).



**Figure 15.** Ensemble des rotations d'un amide aromatique tertiaire

Ce composé existe sous forme de quatre conformères diastéréoisomères : deux conformères *cis* ((*P, cis*) et (*M, cis*)) et deux conformères *trans* ((*P, trans*) et (*M, trans*)), *M* et *P* étant les descripteurs de la chiralité hélicoïdale. A -20 °C et dans le CDCl<sub>3</sub>, il a été déterminé que les deux conformères majoritaires pour le composé **190** sont les conformères *trans* et que les deux minoritaires sont les conformères *cis*.

Les échanges entre conformères se font donc de la manière suivante :

- Pour passer de la conformation (*P, cis*) vers (*P, trans*) et (*M, cis*) vers (*M, trans*) (et inversement), une rotation de la liaison N-CO est nécessaire.
- Pour passer de la conformation (*P, cis*) vers (*M, cis*) et (*P, trans*) vers (*M, trans*) (et inversement), une rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub> est nécessaire.
- Pour passer de la conformation (*P, cis*) vers (*M, trans*) et de (*P, trans*) vers (*M, cis*) (et inversement), une rotation concertée des deux liaisons est nécessaire.

Suite à une étude RMN à différentes températures, plusieurs conclusions importantes ont été décrites par l'équipe de recherche :

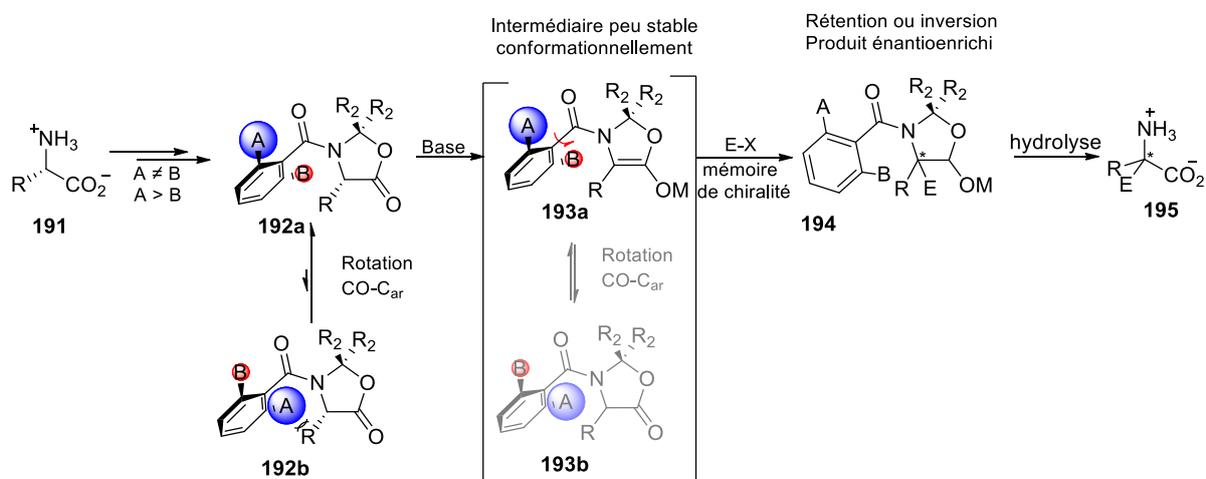
- Les conformères majoritaires et minoritaires s'équilibrent soit par la rotation de la liaison N-CO, soit par une rotation concertée. Par exemple, pour le composé **190**, pour passer d'un des deux conformères majoritaires **190** (*P, trans*) ou **190** (*M, trans*) aux

conformères minoritaires **190** (*P, cis*) ou **190** (*M, cis*) et inversement, une rotation de la liaison N-CO ou une rotation concertée est nécessaire.

- Les deux conformères majoritaires s'équilibrent entre eux par la rotation CO-C<sub>ar</sub>, il en est de même pour les conformères minoritaires. Par exemples pour le composé **190**, pour passer du conformère majoritaire **190** (*P, trans*) à l'autre conformère majoritaire **190** (*M, trans*) ou inversement, une rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub> est nécessaire.

### III.1.4. Induction de chiralité

La stratégie envisagée par notre équipe de recherche repose sur la stabilité conformationnelle relativement grande des amides aromatiques tertiaires. Il s'agit de synthétiser un composé possédant une fonction amide aromatique tertiaire **192** à partir d'un acide α-aminé tertiaire énantiopur **191**. Le centre chiral de cet acide aminé peut induire un conformère majoritaire, ce qui devrait créer une chiralité axiale dans la molécule. Après déprotonation et destruction de la chiralité centrale, la rotation de la liaison CO-C<sub>ar</sub> devrait être assez lente pour conserver la chiralité axiale induite par la chiralité centrale. Cette dernière, par effet d'encombrement stérique, induirait une attaque de l'énolate **193** stéréosélective sur un électrophile et aboutirait à l'obtention de l'amide aromatique tertiaire alkylé énantioenrichi **194**. Après hydrolyse de l'amide tertiaire, l'acide aminé quaternaire énantioenrichi **195** serait obtenu (Schéma 38).



**Schéma 38.** Stratégie de synthèse asymétrique d'acides α-aminés quaternaires énantioenrichis par mémoire de chiralité

Le cycle oxazolidinone a été choisi pour les avantages suivants :

- Il permet la protection simultanée des fonctions amine et acide carboxylique.
- Les oxazolidinones ne sont pas particulièrement difficiles à synthétiser et peuvent être facilement déprotégées par la suite.
- L'utilisation d'un cycle permet de rigidifier le système et de diminuer le nombre de conformations accessibles.
- Le cycle ne permet qu'une configuration de l'énolate (configuration *E*).

Au démarrage du projet, en 2005, les objectifs étaient donc de pouvoir étendre la stratégie d'alkylation intermoléculaire opérant par mémoire de chiralité pour la synthèse de différents acides aminés en introduisant plusieurs électrophiles, ne se réduisant pas à l'unique méthylation. De plus, cette stratégie est envisageable avec différents acides aminés tels que l'alanine, la valine, la phénylalanine...

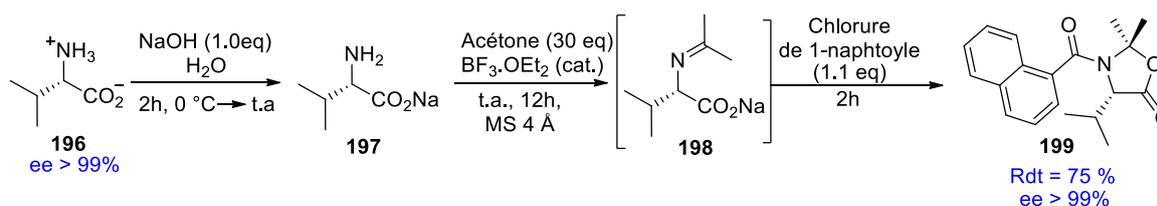
L'objectif était de décrire un projet rationnel et réfléchi sur une stratégie reposant sur des réactions opérant par mémoire de chiralité.

### III.2. Alkylation d'oxazolidinones tertiaires par mémoire de chiralité

#### III.2.1. Synthèse et caractérisation d'oxazolidinones tertiaires

Un travail de recherche et de caractérisation de différentes oxazolidinones possédant une chiralité axiale a été alors mené dans notre laboratoire. Après la synthèse de plusieurs oxazolidinones, leurs caractérisations, et la mise en réaction *via* une réaction de méthylation, il s'est avéré que le meilleur candidat testé pour la suite du projet était l'oxazolidinone **199**. Les premiers tests ont été menés sur l'alkylation d'une oxazolidinone dérivée de la valine<sup>[57]</sup>.

Pour obtenir l'oxazolidinone **199**, l'équipe s'est inspirée des travaux de Seebach<sup>[58]</sup>. Il est tout d'abord nécessaire de traiter la L-valine **196** en présence de NaOH dans le but d'obtenir le sel de valinate **197**. Ce sel est ensuite mis en réaction en présence, dans un premier temps, d'acétone anhydre et d'une quantité catalytique d'acide de Lewis, pour former l'imine intermédiaire **198**. Puis, dans un second temps est rajouté le chlorure de naphtoyle ce qui permet la cyclisation de l'imine en oxazolidinone **199** sans racémisation (Schéma 39).

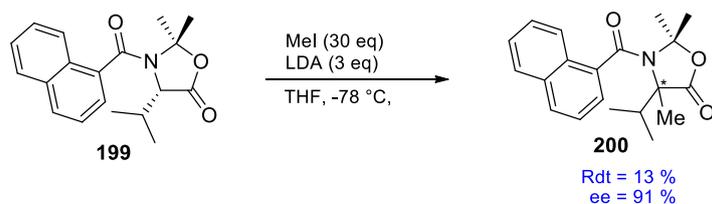


**Schéma 39.** Synthèse de l'oxazolidinone **199** dérivée de la valine

Cette nouvelle oxazolidinone en main, la méthylation *in situ* de cette dernière permet d'aboutir à l'oxazolidinone méthylée **200** et donne un excès énantiomérique très satisfaisant de 81 % en présence de 30 équivalents d'iodure de méthyle (Schéma 40).

<sup>[57]</sup> Branca, M. *Utilisation des amides aromatiques tertiaires pour la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires énantiomériquement enrichis par mémoire de chiralité*, Thèse en Chimie Organique, Université Paris-Sud 11, Orsay, **2008**

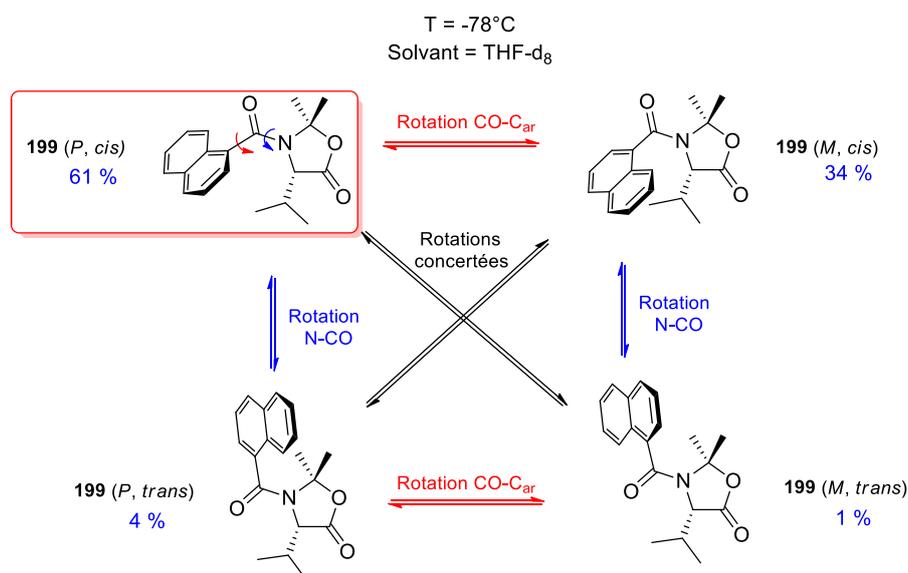
<sup>[58]</sup> Seebach, D.; Fadel, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1243



**Schéma 40.** Première méthylation *in situ* de l'oxazolidinone **199**

Bien que le rendement soit faible, le test *in situ* n'est pas effectué pour optimiser le rendement mais pour observer théoriquement le meilleur excès énantiomérique susceptible d'être obtenu en faisant réagir le plus rapidement possible l'énolate de configuration instable.

Après des études RMN à basse température et des calculs DFT<sup>[59]</sup>, il a été déterminé que les quatre conformères sont présents en solution dans le THF- $d_8$  à basse température. Les conformères minoritaires sont les conformères *trans* et sont présents en très petites quantités (négligeable). Le conformère majoritaire est le conformère (*P, cis*) (Figure 16). C'est également le composé observé à l'état solide (études cristallographiques). Dans cette conformation, l'aromatique et le carbonyle de l'amide forment un angle de 70.3 °.



**Figure 16.** Conformères en solution à basse température de l'oxazolidinone **199**

Il est étonnant de constater que le conformère majoritaire est *a priori* celui dans lequel l'aromatique se trouve du même côté que le groupement isopropyle, bien que d'autres groupes aient également observé des amides aromatiques présentant la même propriété<sup>[48,60]</sup>.

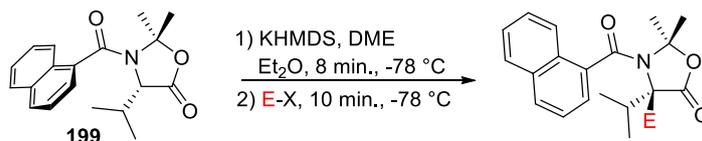
<sup>[59]</sup> Branca, M.; Alezra, V.; Kouklovsky, C.; Archirel, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1743

<sup>[60]</sup> a) Lewin, A. H.; Frucht, L. *Org. Magn. Reson.* **1975**, *7*, 2026 b) Lewin A. H.; Frucht, M.; Chen, K. V. J.; Benedetti, E.; Di Blasio, B. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 207

## III.2.2. Alkylation opérant par mémoire de chiralité

### III.2.2.1. Méthodologie et résultats

Avec cette nouvelle oxazolidinone **199** dérivée de la valine, l'équipe a tout d'abord optimisé les conditions réactionnelles d'alkylation. Une fois les conditions permettant d'obtenir un bon rendement ainsi qu'un haut excès énantiomérique trouvées, différents électrophiles ont pu être introduits avec succès et avec un bon transfert de chiralité<sup>[61]</sup> (Tableau 8).



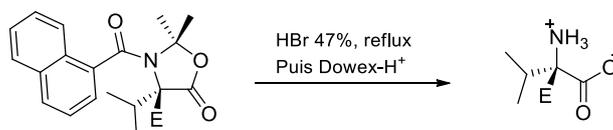
Entrée	E	Produit	Rdt (%)	ee (%)	Rdt recristallisation (%)	ee recristallisation <sup>d</sup> (%)
1 <sup>a</sup>	Me	<b>200</b>	74	78	N.D.	N.D.
2	Me	<b>200</b>	78	82	60	94
3	Et	<b>201</b>	59	91	80	>99
4	Allyl	<b>202</b>	88	88	67	99
5 <sup>b</sup>	Bn	<b>203</b>	72-98	73-91	85	>99
6	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	<b>204</b>	80	96	89	>99
7	D	<b>205</b>	76 <sup>c</sup>	93	ND	ND

<sup>a</sup> DMPU (3 eq) ajouté avec l'électrophile. <sup>b</sup> Pour des raisons inconnues, l'ee varie entre 73 et 91 %

<sup>c</sup> Pourcentage de deutération déterminé par RMN <sup>1</sup>H <sup>d</sup> ee obtenu après recristallisation

**Tableau 8.** Alkylation opérant par mémoire de chiralité de l'oxazolidinone **199**

Des conditions permettant de déprotéger l'oxazolidinone ont également été trouvées. Ainsi, la déprotection des composés **200** et **204** a pu être réalisée en chauffant au reflux une suspension de l'oxazolidinone dans HBr (47 %). Les acides α-aminés quaternaires **206** et **207** sont obtenus avec des rendements quantitatifs après purification sur résine échangeuse d'ions (Tableau 9).



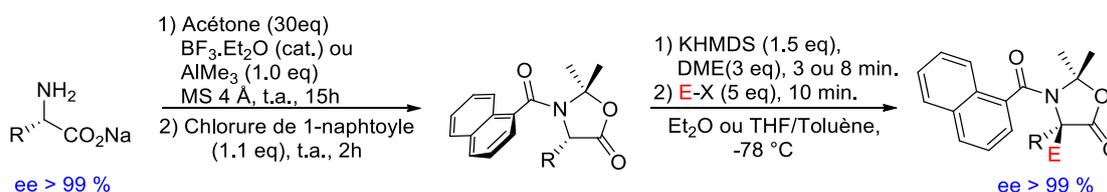
Entrée	Produit de départ	E	ee départ <sup>a</sup> (%)	Produit final	Rdt (%)
1	<b>200</b>	Me	94	<b>206</b>	>99
2	<b>204</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	>99	<b>207</b>	>99

<sup>a</sup> ee de l'oxazolidinone avant la déprotection.

**Tableau 9.** Déprotection et obtention d'acides α-aminés quaternaires

<sup>[61]</sup> Branca, M.; Gori, D.; Guillot, R.; Alezra, V.; Kouklovsky, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *125*, 11482

Cette méthode a ensuite été appliquée avec succès à quatre autres acides  $\alpha$ -aminés : L-leucine, L-alanine, L-méthionine et L-phénylalanine<sup>[62]</sup>. Il a été nécessaire d'optimiser l'alkylation de chaque oxazolidinone tertiaire pour obtenir les résultats suivants (Tableau 10).



Entrée	R	Acide aminé	Oxazolidinone tertiaire	Rdt <sup>1a</sup> (%)	X-E	Produit final	Rdt <sup>2b</sup> (%)	ee (%)
1					I-All	<b>216</b>	88	90
2	<i>i</i> -Bu	<b>208</b>	<b>209</b>	49	OTf-Me	<b>217</b>	86	87
3					I-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	<b>218</b>	96	94
4					I-All	<b>219</b>	87	79
5	Me	<b>210</b>	<b>211</b>	52	Bn-Br	<b>220</b>	82	82
6					I-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	<b>221</b>	94	91
7					I-All	<b>222</b>	92	68
8	Bn	<b>212</b>	<b>213</b>	62	OTf-Me	<b>223</b>	88	75
9					I-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	<b>224</b>	85	89
10					I-All	<b>225</b>	85	86
11					I-Me	<b>226</b>	92	78
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	<b>214</b>	<b>215</b>	46	OTf-Me	<b>227</b>	62	86
13					Br-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu	<b>228</b>	75	91

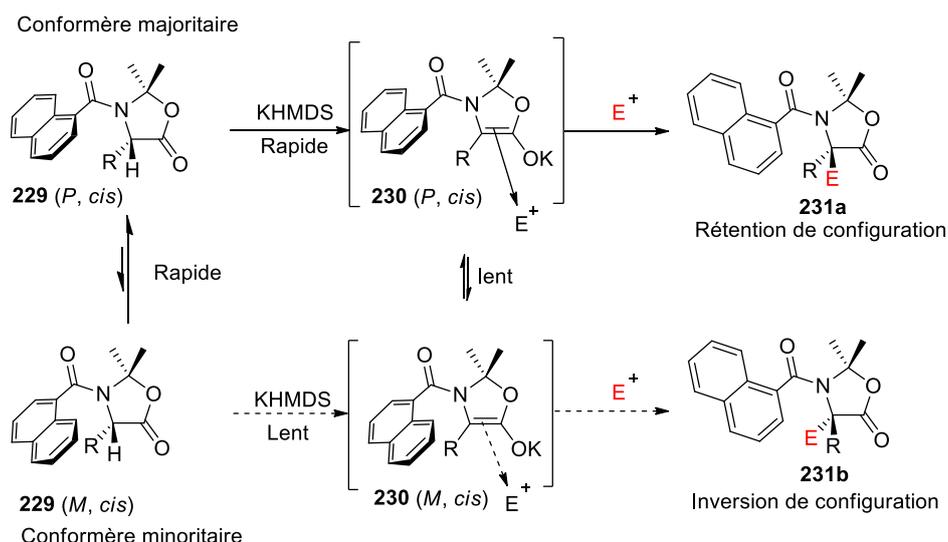
<sup>a</sup> Rendement de synthèse de l'oxazolidinone tertiaire <sup>b</sup> Rendement de l'alkylation de l'oxazolidinone tertiaire

**Tableau 10.** Extension de l'alkylation d'oxazolidinones tertiaires par mémoire de chiralité

Il a été déterminé par corrélation chimique et étude cristallographique que la réaction se fait, dans tous les cas, avec rétention de configuration.

Pour expliquer la stéréosélectivité de la réaction, nous proposons que le mécanisme de la réaction est un dédoublement cinétique dynamique (Schéma 41). Cette proposition néglige les conformères *trans*, très minoritaires, et ne considère que les conformères *cis*, le conformère (*P*, *cis*) étant le majoritaire.

<sup>[62]</sup> Branca, M.; Pena, S.; Guillot, R.; Gori, D.; Alezra, V.; Kouklovsky, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10711



**Schéma 41.** Dédoublage dynamique cinétique

Dans le mécanisme, nous proposons que le proton du conformère majoritaire (*P, cis*) de l'oxazolidinone **231a** soit déprotoné plus rapidement que le proton du conformère minoritaire (*M, cis*) à cause de l'encombrement stérique du naphthyle. Les deux conformères étant en équilibre, la déprotonation plus rapide du conformère (*P, cis*) provoque un dédoublage cinétique dynamique qui enrichirait le milieu réactionnel en énolate **230** (*P, cis*) par rapport à l'énolate **230** (*M, cis*). Cela signifie que l'énolate **230** (*P, cis*) serait en très grand excès dans le milieu réactionnel. L'équilibre entre les deux énolates **230** serait lent et l'alkylation serait assez rapide pour ne pas équilibrer les deux énolates. L'alkylation de l'énolate **230** (*P, cis*) s'effectuerait sur la face la moins encombrée et aboutirait en l'obtention du produit **231a** avec rétention de configuration. L'énolate **230** (*M, cis*) provenant de la déprotonation du conformère minoritaire est formé en très faible quantité. L'alkylation de cet énolate se ferait sur la face la moins encombrée et le produit **231b** serait obtenu avec inversion de configuration.

Cette nouvelle méthodologie développée, notre équipe de recherche a alors envisagé de l'appliquer à une synthèse de molécule bioactive.

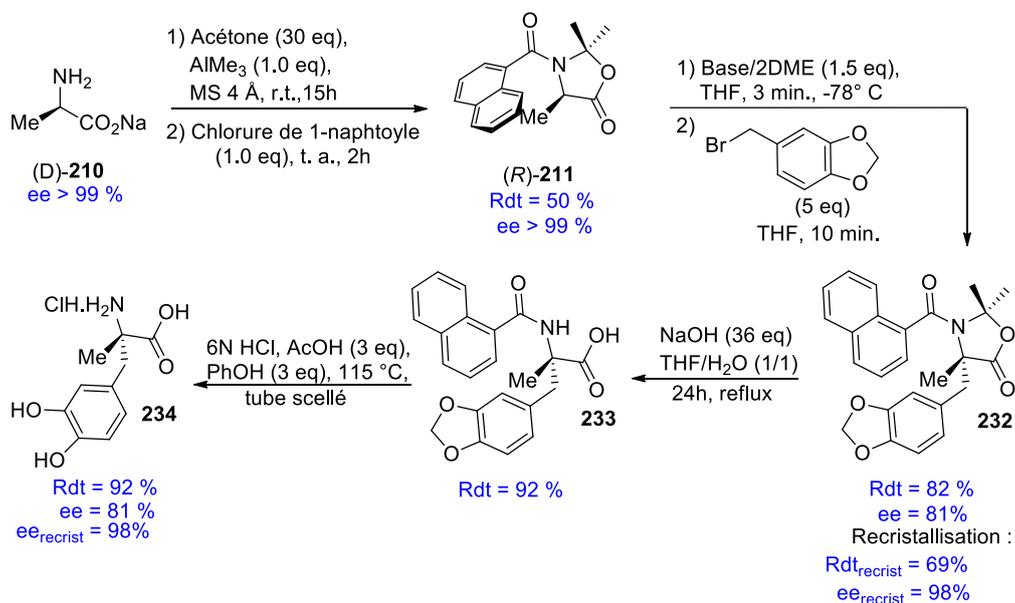
### III.2.2.2. Synthèse de la (*S*)-MéthylDOPA par mémoire de chiralité

Comme cela a été vu précédemment, la (*S*)-MéthylDOPA **1** est une molécule bioactive intéressante. C'est pourquoi notre laboratoire a souhaité utiliser la méthodologie d'alkylation d'oxazolidinones tertiaires par mémoire de chiralité pour la synthèse stéréosélective de la (*S*)-MéthylDOPA **1**<sup>[63]</sup>.

Nous avons vu que Kawabata a réussi, en 2000, la première synthèse de ce motif par mémoire de chiralité en méthylant stéréosélectivement un dérivé de la L-DOPA **153**<sup>[46]</sup>. Il accède à la (*S*)-MéthylDOPA **1** avec un rendement de 95 % et un ee de 80 %.

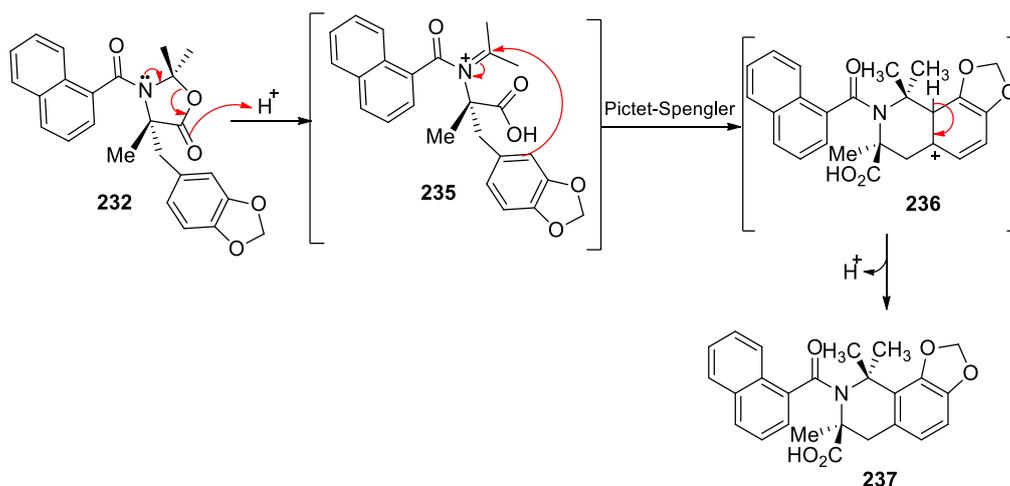
<sup>[63]</sup> Mai, T. T.; Viswambharan, B.; Gori, D.; Kouklovsky, C.; Alezra, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8797

La stratégie envisagée par le laboratoire est d'alkyler par mémoire de chiralité l'oxazolidinone **211** dérivée de la D-lanine **210** avec du bromure ou de l'iodure de pipéronyle. Après un travail d'optimisation des étapes d'alkylation et de déprotection, le chlorhydrate de la (S)-MéthylDOPA **234** a été synthétisé en utilisant la méthodologie développée précédemment avec un rendement global de 24 % et un excès énantiomérique de 81 % (98% après recristallisation) (Schéma 42).



**Schéma 42.** Synthèse du chlorhydrate de la (S)-MéthylDOPA **234** par mémoire de chiralité

Il a fallu changer les conditions de déprotection de l'oxazolidinone quaternaire à cause d'une sous-réaction. En effet, nous avons observé le produit **237** provenant d'une cyclisation de Pictet-Spengler catalysée en milieu acide (Schéma 43). La déprotection de l'oxazolidinone doit se faire en deux étapes : une étape d'ouverture de l'oxazolidinone en milieu basique, pour éviter la Pictet-Spengler, puis une étape d'hydrolyse de l'amide en milieu acide.



**Schéma 43.** Pictet-Spengler en milieu acide

Après l'obtention de l'hydrochlorate de la (*S*)-méthylDOPA **234** et de plusieurs acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par alkylation opérant par mémoire de chiralité, notre équipe a désiré étendre les réactions accessibles en étudiant les réactions d'aldolisation.

### III.2.3. Aldolisation opérant par mémoire de chiralité

Les réactions d'aldolisation, en plus de créer un centre stéréogène contrôlé par la chiralité axiale, créent un centre de chiralité supplémentaire et permettent d'accéder aux acides  $\alpha$ -aminés quaternaires  $\beta$ -hydroxylés. Ces motifs sont présents dans des composés biologiquement actifs tels que la kaïtocéphaline **2** ou la sphingofungine **4** présentées précédemment.

Dans cette étude de l'aldolisation opérant par mémoire de chiralité<sup>[64]</sup>, il a été démontré que la concentration de la réaction est essentielle pour la diastéréosélectivité. En effet, une concentration plus élevée aboutit à une baisse de l'excès diastéréoisomérique.

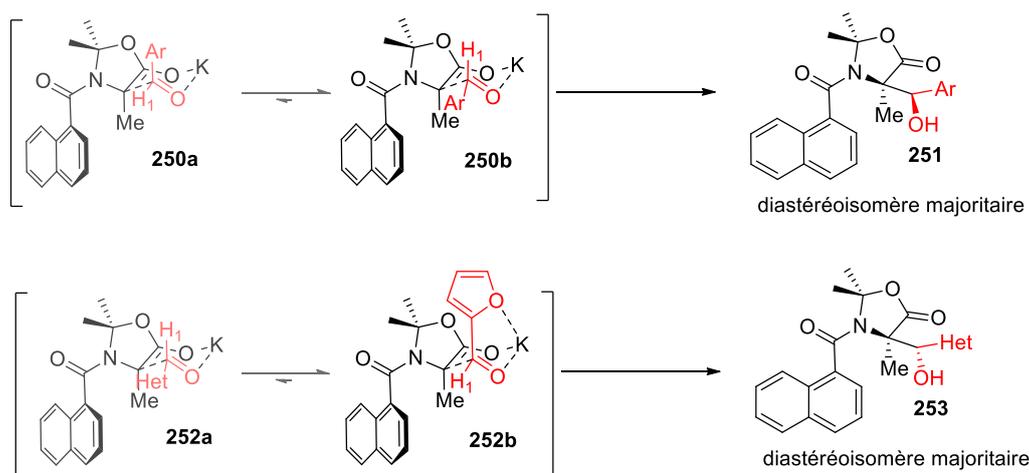
Ainsi, après un travail d'optimisation, plusieurs molécules ont pu être synthétisées grâce à cette méthode, avec des rendements allant de modérés à bons et de bons excès énantiomériques. Les diastéréosélectivités dépendent grandement de la nature de l'aldéhyde (Tableau 11).

Entrée	Ar	Produit final	t <sup>1</sup> (s)	t (min)	Rdt (%)	rd (a/b)	ee (a/b) (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CHO	<b>238</b>	120	10	78	89:11	83/75
2	<i>o</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	<b>239</b>	120	12	48	>98:2	78/N.D.
3	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	<b>240</b>	120	12	67	88:12	73/56
4	<i>m</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	<b>241</b>	150	15	90	92:8	79/65
5	<i>m</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	<b>241</b>	240	15	72	87:13	89/68
6	<i>o</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	<b>242</b>	95	12.5	81	93:7	75/90
7	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	<b>243</b>	120	12	73	78:22	82/78
8	<i>o</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	<b>244</b>	120	15	56	30:70	88/78
9	Ph-CH=CH-CHO	<b>245</b>	90	12	99	83:17	87/65
10	3-pyridine-CHO	<b>246</b>	105	12	71	79:21	85/92
11	2-thiophène-CHO	<b>247</b>	105	12	68	50:50	75/71
12	2-furan-CHO	<b>248</b>	105	8	68	15:85	83/93
13	2-furan-CHO	<b>248</b>	105	12	75	10:90	77/94
14	1-Me-isatine	<b>249</b>	120	8	80	68:32	58/78

**Tableau 11.** Résultats de l'aldolisation par mémoire de chiralité

La diastéréosélectivité peut être expliquée par le mécanisme réactionnel suivant qui passe par un intermédiaire réactionnel de type Zimmerman-Traxler (Schéma 44).

<sup>[64]</sup> Viswambharan, B.; Gori, D.; Guillot, D.; Kouklovsky, C.; Alezra, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 788



**Schéma 44.** Mécanisme de l'aldolisation opérant par mémoire de chiralité

Dans le cas des aldéhydes aromatiques encombrés (entrées 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9), l'intermédiaire le plus stable serait celui où le proton  $H_1$  est en position pseudo-axiale, mettant le groupement aromatique, plus volumineux, en position pseudo-équatoriale. Cela aboutirait à l'obtention du diastéréoisomère majoritaire **251**.

Dans le cas de certains aldéhydes possédant des hétérocycles aromatiques (entrées 10-14), l'intermédiaire contenant l'hétérocycle aromatique en position pseudo-axiale serait stabilisé par une complexation du contre-cation de la base avec l'hétéroatome de l'hétérocycle aromatique. L'intermédiaire où l'hétérocycle aromatique est en position pseudo-axiale serait donc majoritaire et aboutirait à l'obtention du diastéréoisomère majoritaire **253**.

Pour l'explication de l'*o*-bromo-benzaldéhyde **242** (entrée 6) et de l'*o*-fluoro-benzaldéhyde **244** (entrée 8), il est proposé comme explication que le fluor de l'*o*-fluoro-benzaldéhyde **244** serait capable de complexer le contre-cation de la base ce qui favoriserait l'intermédiaire **252b**, tandis que le brome de l'*o*-bromo-benzaldéhyde **242** serait beaucoup plus encombrant, favorisant l'intermédiaire **250b**.

En revanche, comme précédemment, la chiralité axiale de l'amide aromatique tertiaire est très stable dans ces conditions, conduisant à de bons excès énantiomériques dans tous les cas.

La synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés par mémoire de chiralité utilisant la chiralité axiale des amides aromatiques tertiaires est donc possible. De par les réactions d'alkylation et d'aldolisation, de nombreux acides  $\alpha$ -aminés quaternaires, la plupart nouveaux, ont été obtenus avec toujours de bons excès énantiomériques. La mémoire de chiralité est donc une stratégie efficace pour la synthèse de ces motifs. Cependant, elle souffre, comme toute stratégie, de limitations.

### III.3. Limitations

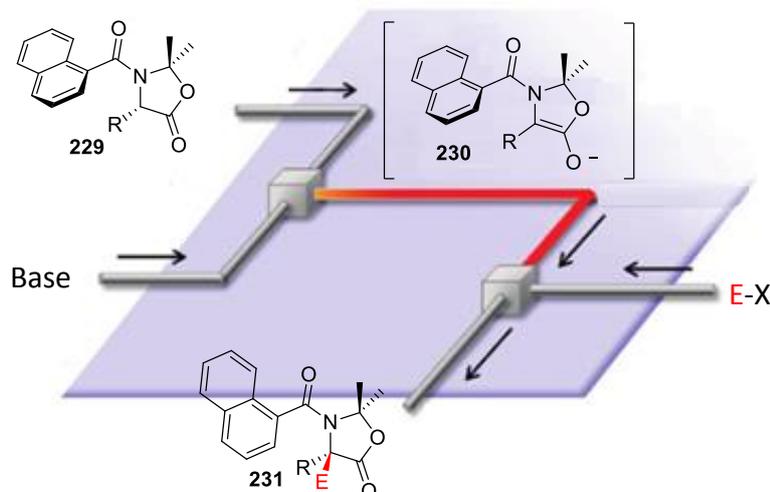
Les limitations de la méthodologie développée dans notre laboratoire reposent sur l'instabilité conformationnelle de l'intermédiaire énolate généré après déprotonation. En effet, même si la chiralité semble stable, il est nécessaire que la réaction se fasse à très basse température ainsi qu'avec des temps de réactions très courts pour obtenir de bons excès énantiomériques. Dans ce même ordre d'idée, nous sommes limités aux espèces relativement réactives. Pour un électrophile peu réactif, soit la réaction est arrêtée de façon précoce et la conversion ne sera pas totale et l'excès sera bon, soit la réaction est laissée longtemps, dans ce cas la conversion sera bonne mais l'excès énantiomérique sera bas.

C'est dans ce contexte scientifique qu'a commencé cette thèse dans le laboratoire. Les deux objectifs principaux étaient de continuer d'explorer le champ des réactions accessibles par cette voie et d'améliorer la méthodologie développée précédemment.

## IV. Description du projet

### IV.1 Alkylation d'oxazolidinones en chimie microfluidique

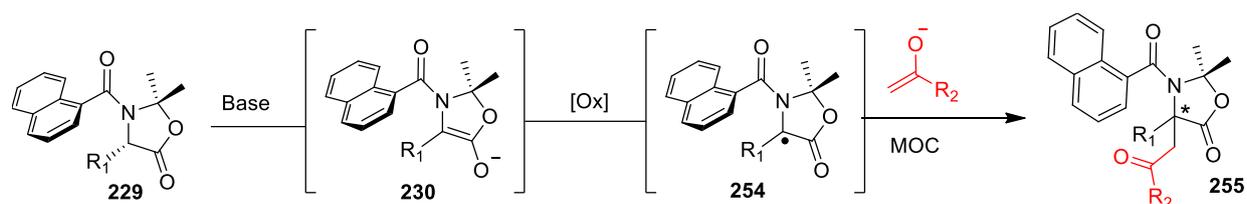
Dans le cadre de l'amélioration de la méthodologie développée précédemment, nous avons choisi d'adapter l'alkylation d'oxazolidinones dérivées d'acides  $\alpha$ -aminés par mémoire de chiralité en chimie microfluidique (Schéma 45). En effet, effectuer ces réactions en chimie microfluidique permettrait de produire des quantités importantes d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par mémoire de chiralité tout en aillant un meilleur contrôle des paramètres tels que le temps de réaction et la température, paramètres essentiels dans le succès d'une réaction opérant par mémoire de chiralité. Ce projet a été mené en collaboration avec l'équipe du Professeur Jun-Ichi Yoshida, à l'université de Kyoto, au Japon. Nous verrons donc les résultats obtenus dans la troisième partie de ce manuscrit.



**Schéma 45.** Adaptation de la réaction d'alkylation d'oxazolidinones tertiaires opérant par mémoire de chiralité en chimie microfluidique

## IV.2 Couplage oxydant d'énolates

Dans le cadre de l'exploration de nouvelles réactions accessibles, nous avons choisi de nous intéresser à la réaction d'hétérocouplage oxydatif d'énolates. Cette dernière permet, au lieu d'électrophiles et par réaction *umpolung*, d'introduire des espèces nucléophiles et à terme d'obtenir des motifs 1-4 dicarboxyles par mémoire de chiralité. En plus d'étendre le champ des molécules accessibles par notre stratégie, ce projet permettrait de décrire la première réaction d'hétérocouplage oxydant d'énolates énantiosélective (Schéma 46).



**Schéma 46.** Hétérocouplage oxydant d'énolates opérant par mémoire de Chiralité

Nous verrons les résultats obtenus dans ce projet dans la deuxième partie de ce manuscrit, soit directement à la suite.

# **Partie 2 : Le couplage oxydant d'énolates par mémoire de chiralité**



Dans cette partie, nous nous intéresserons au projet de couplage oxydant d'énolates par mémoire de chiralité. Dans ce but, nous commencerons par un rappel bibliographique de différents travaux décrits dans ce domaine dans la littérature. Puis, nous nous intéresserons au projet mené dans le laboratoire pendant cette thèse, nous exposeront les résultats qui ont été obtenus, ainsi que les conclusions à en tirer.

## I. Rappels bibliographiques

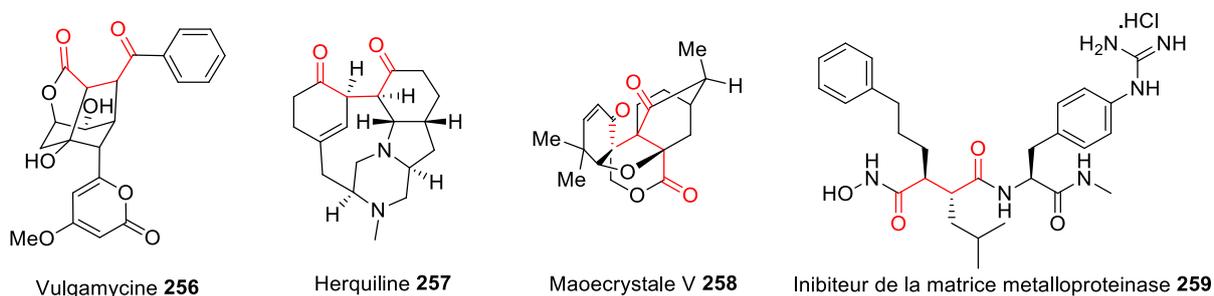
Dans cette partie bibliographique, nous décrivons tous d'abord les intérêts et applications des motifs 1,4-dicarbonyles, produits de la réaction de couplage oxydant d'énolates. Puis nous aborderons quelques résultats importants décrits dans la littérature.

Nous nous intéresserons, en premier lieu, aux tout premiers résultats dans la littérature, permettant de poser les bases de la réaction, puis nous scinderons les travaux suivants en deux catégories : l'hétérocouplage oxydant et l'homocouplage oxydant. Nous verrons ensuite des applications qui ont été faites dans la synthèse de produits naturels. Enfin, nous discuterons des tests majeurs qui ont permis des avancées sur la compréhension du mécanisme de la réaction de couplage oxydant.

### I.1. Les motifs 1,4-dicarbonyles

#### I.1.1. Intérêt du motif 1,4-dicarbonyle

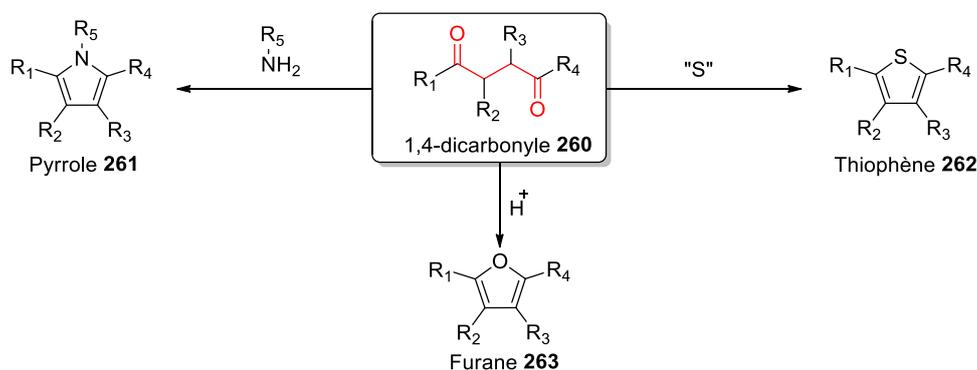
Les motifs 1,4-dicarbonyles sont des motifs particulièrement intéressants. De nombreuses molécules naturelles ou molécules bioactives possèdent ces motifs (Figure 17).



**Figure 17.** Molécules naturelles ou bioactives possédant un motif 1,4-dicarbonyle

De plus, ces motifs peuvent servir de précurseurs pour la synthèse de plusieurs motifs hétérocycliques aromatiques substitués, au travers de la réaction de Paal-Knorr.

Cette réaction a initialement été découverte en 1884 pour la synthèse de furanes substitués<sup>[65]</sup>. Elle a ensuite été adaptée pour la synthèse de pyrroles et thiophènes substitués à partir de motifs 1,4-dicarbonylés (Figure 18).



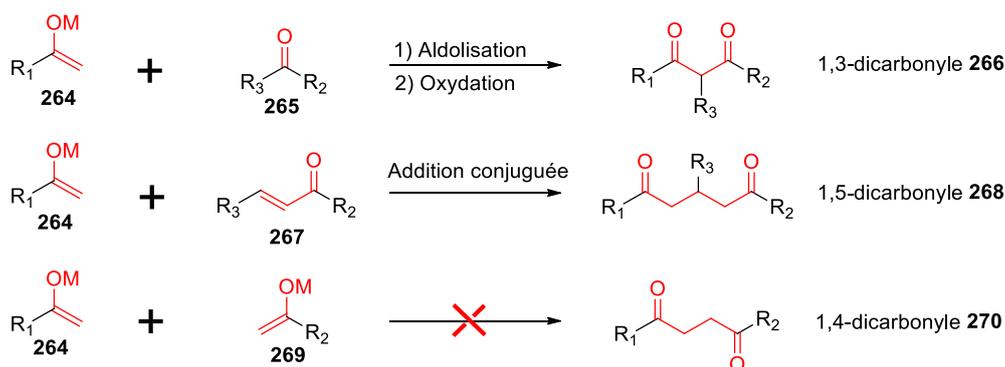
**Figure 18.** Synthèse d'hétérocycles aromatiques à partir de motifs 1,4-dicarbonylés

Le mécanisme de cette réaction a été étudié par Amarnath et Amarnath<sup>[66]</sup>.

La grande limitation de la réaction de Paal-Knorr provient de la difficulté d'accès aux composés 1,4-dicarbonylés.

### I.1.2. Synthèse du motif 1,4-dicarbonyle

La synthèse de ces motifs a fait l'objet de nombreuses recherches. Ces motifs semblent plus compliqués à synthétiser que les 1,3-dicarbonyles et 1,5-dicarbonyles de par la nature *umpolung* que requiert une telle réaction. En effet, ces deux dernières font réagir un carbone chargé négativement sur un carbone chargé positivement. La difficulté de synthétiser les motifs 1,4-dicarbonyle provient de la difficulté à faire réagir deux carbones chargés négativement ensemble (Figure 19).

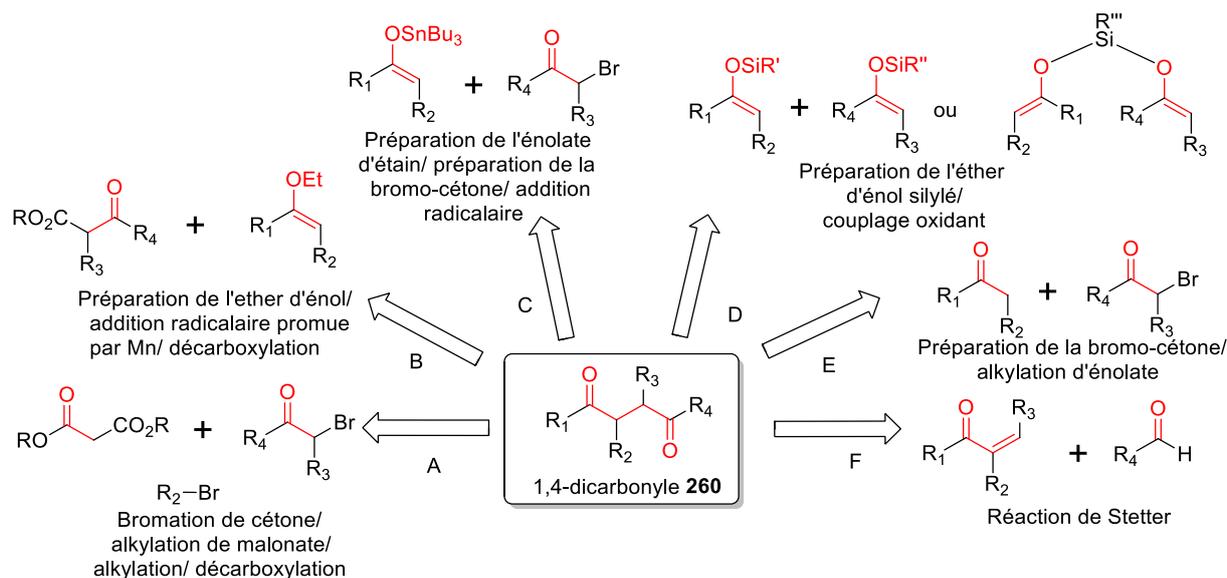


**Figure 19.** Synthèse de motifs dicarbonyles

<sup>[65]</sup> a) Paal, C. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 2756 b) Knorr, L. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 2863

<sup>[66]</sup> Amarnath, V.; Amarnath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 301

De nombreux types de réaction ont été développés ces vingt dernières années dans le but d'accéder à ces motifs (Figure 20).



**Figure 20.** Différentes voies permettant la synthèse de motif 1,4-dicarbonyle

La synthèse de ces composés a donc été intensément étudiée par de nombreuses équipes. Certaines stratégies permettent d'accéder à ces derniers avec de bons rendements. Cependant, beaucoup sont indirectes et demandent une préfonctionnalisation des cétones, et dans certains cas, des réactions après la réaction de couplage :

- La voie de synthèse A procède par une réaction d'alkylation du malonate avec la bromo-cétone, préparée au préalable, suivie d'une alkylation en milieu basique pour introduire le groupement  $R_2$ , puis d'une réaction de décarboxylation. Si l'on souhaite obtenir le motif 1,4-dicarbonyle monosubstitué, la réaction d'alkylation pour l'introduction de  $R_2$  n'est pas nécessaire. Donc le composé 1,4-dicarbonylé peut s'obtenir par cette voie de synthèse en 3 ou 4 étapes successives, dépendant de la substitution du motif souhaité avec un rendement global entre 17 et 19 %<sup>[67]</sup>.
- La voie de synthèse B demande une préfonctionnalisation d'une cétone en éther d'énol. Après le couplage radicalaire promu par un complexe de manganèse, avec des rendements entre 17 et 95 %, une décarboxylation est nécessaire<sup>[68]</sup>.
- La voie de synthèse C requiert la préfonctionnalisation des deux cétones : une en énoate d'étain et l'autre en bromo-cétone. Une réaction de couplage radicalaire peut ensuite avoir lieu en présence d'un initiateur radicalaire avec de bons rendements<sup>[69]</sup>.
- Dans la voie de synthèse D, une préfonctionnalisation des deux cétones en éthers d'énols silylés<sup>[70]</sup> est nécessaire pour effectuer le couplage oxydant d'énolates en

<sup>[67]</sup> Fujisawa, T.; Igeta, K.; Odake, S.; Morita, Y.; Yasuda, J.; Morikawa, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2569

<sup>[68]</sup> Geibel, I.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 918

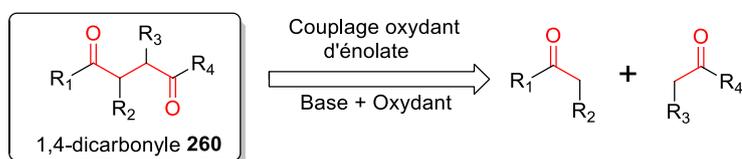
<sup>[69]</sup> Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2591

<sup>[70]</sup> a) Ryter, K.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2658 b) Clift, M. D.; Taylor, C. N.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4667

présence de CAN avec de bons rendements, oscillants entre 71 et 97 % selon les substrats.

- La voie de synthèse E permet, après la préparation d'une bromo-cétone, d'alkyler une cétone permettant l'obtention du motif 1,4-dicarbonyle. La stéréosélectivité de cette réaction peut être contrôlée par un auxiliaire chiral<sup>[71]</sup>.
- La voie de synthèse F repose sur la réaction de Stetter, qui fait réagir une cétone  $\alpha$ - $\beta$  insaturée avec un aldéhyde. Récemment, Mhaske et Ahire ont développé une réaction de Stetter catalysée au NHC<sup>[72]</sup>. C'est une méthode efficace et directe permettant l'obtention du motif souhaité.

Tout comme la réaction de Stetter, le couplage oxydant d'énolates est une méthode directe pour la synthèse de motifs 1,4-dicarbonyles, ne requérant aucune préfonctionnalisation ou opération post-couplage. La stratégie du couplage oxydant d'énolates repose sur l'oxydation de deux cétones, préalablement déprotonées en énolates (Figure 21).

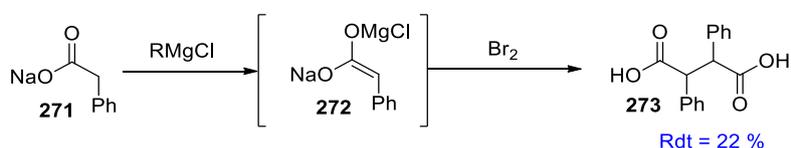


**Figure 21.** Le couplage oxydant d'énolates pour la synthèse de motifs 1.4-dicarbonyles

## I.2. Exemples de couplage oxydant d'énolates

### I.2.1. Premiers travaux

Le premier homocouplage oxydant d'énolates a été observé en 1935 par Ivanoff et Spassoff<sup>[73]</sup>. Ces auteurs ont découvert qu'en mettant le carboxylate **271** en présence d'un réactif de Grignard et, ensuite, de dibrome, le dimère **273** du carboxylate est obtenu avec un faible rendement (Schéma 47).



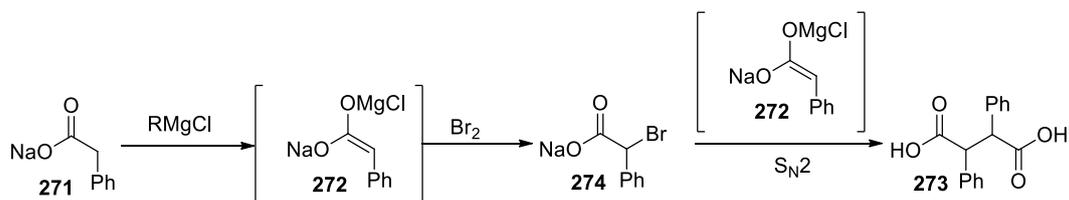
**Schéma 47.** Premier homocouplage oxydant d'énolates

<sup>[71]</sup> Lin, J.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M.; Wong, W. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13983

<sup>[72]</sup> Ahire, M. M.; Mhaske, S. B. *ACS Omega* **2017**, *2*, 6598

<sup>[73]</sup> Ivanoff, D.; Spassoff, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1935**, *2*, 76

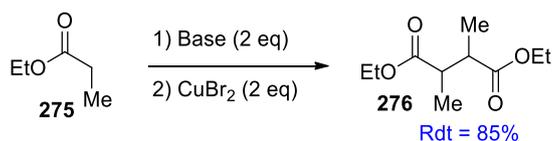
Pendant longtemps, le mécanisme proposé pour cette réaction reposait sur une bromation de l'énolate intermédiaire **272**, puis d'une alkylation d'un second équivalent d'énolate **272** dans une réaction de type S<sub>N</sub>2 aboutissant au motif **273** observé (Schéma 48).



**Schéma 48.** Mécanisme initialement proposé

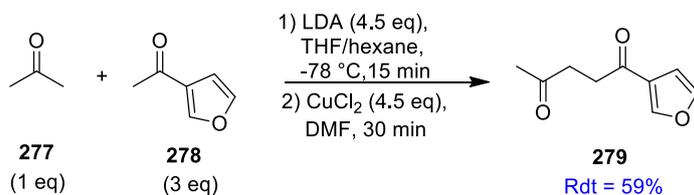
Par la suite, s'appuyant sur l'étude du potentiel oxydant des molécules et de la cinétique de la réaction, Renaud et Fox ont émis l'hypothèse que le mécanisme de ces réactions pourrait se faire par transfert monoélectronique<sup>[74]</sup>.

Lindert et Rathke ont permis d'améliorer considérablement l'homocouplage oxydant d'énolates en effectuant la réaction avec un complexe de cuivre<sup>[75]</sup>. Le dimère **276** de **275** est obtenu avec un bon rendement dans ces conditions (Schéma 49).



**Schéma 49.** Homocouplage oxydant en présence de cuivre

Saegusa et coll. ont apporté une contribution majeure en effectuant le premier hétérocouplage oxydant d'énolates<sup>[76]</sup> (Schéma 50).



**Schéma 50.** Premier hétérocouplage oxydant d'énolates décrit

Dans leurs travaux, il est indiqué qu'un excès d'une des deux cétones est nécessaire pour favoriser statistiquement l'hétérocouplage contre l'homocouplage.

Depuis ces premières études dans le domaine, de nombreux travaux ont été menés afin d'explorer les possibilités offertes par ces stratégies de synthèse. Nous allons, par la suite, présenter certains travaux décrits dans la littérature concernant l'homocouplage et l'hétérocouplage oxydant d'énolates.

<sup>[74]</sup> Renaud, P.; Fox, M. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3745

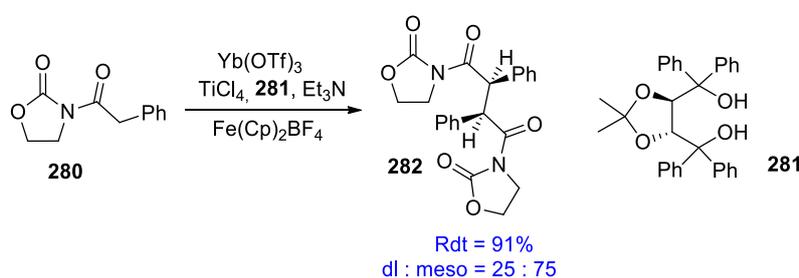
<sup>[75]</sup> Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4605

<sup>[76]</sup> Ito, Y.; Konoike, T.; Harada, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *99*, 1487

## I.2.2. Homocouplage oxydant d'énolates

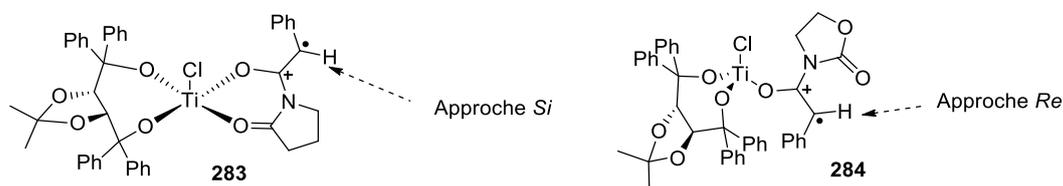
La toute première réaction décrite dans la littérature de couplage oxydant d'énolates était un homocouplage, comme nous l'avons évoqué précédemment. Depuis, de nombreuses équipes se sont penchées sur l'étude de cette réaction.

Schäfer et coll., par exemple, ont avec succès décrit la dimérisation énantiosélective de l'oxazolidinone **280** en utilisant le TADDOL **281** comme inducteur de chiralité<sup>[77]</sup>. La réaction est catalysée par un complexe de titane et l'oxydant est du ferrocenium. Après optimisation, l'équipe a réussi à obtenir le composé **282**, dimère de **280**, avec un bon rendement et une bonne stéréosélectivité pour le diastéréoisomère *dl*. Néanmoins, le diastéréoisomère majoritaire est le *meso* (Schéma 51).



**Schéma 51.** Homocouplage oxydant d'énolates stéréosélectif

Dans ces travaux, l'équipe de recherche tente d'expliquer la stéréosélectivité (Figure 22).



**Figure 22.** Proposition d'intermédiaires réactionnels

Tout d'abord, le radical cation est généré par oxydation en milieu acide de l'oxazolidinone **280**. Les auteurs proposent la possibilité de deux intermédiaires réactionnels. Le premier **283** est un complexe de titane pentavalent. Dans cette intermédiaire, le couplage se ferait par la face *Si* à cause de l'encombrement de la face *Re*.

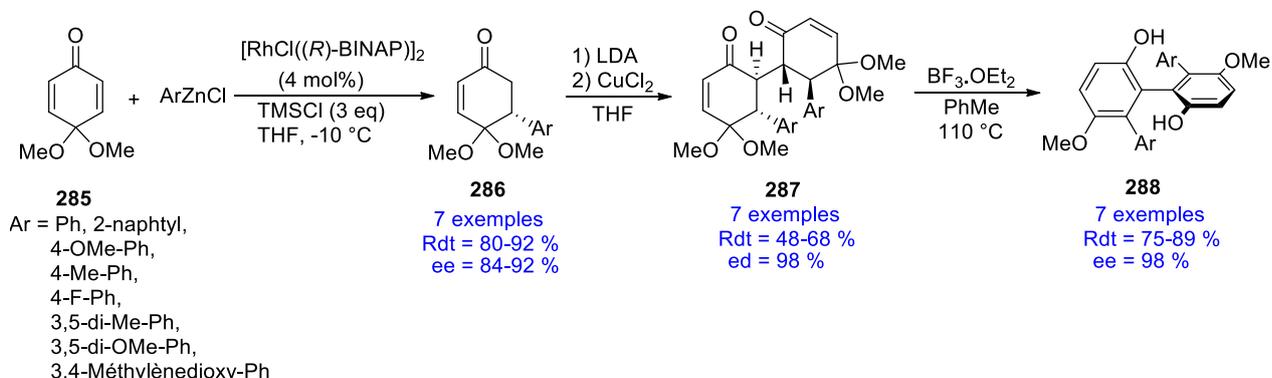
Une autre proposition pour l'intermédiaire serait le complexe tétravalent **284**. La liaison Ti-O serait cassée lors de la génération de l'énolate faisant baisser l'acidité de Lewis du titane. Dans cette intermédiaire réactionnel, la face *Si* est plus encombrée et la face *Re* serait privilégiée pour le couplage, résultant dans l'obtention du produit (*R,R*).

Expérimentalement, le produit obtenu est de configuration (*R,R*) suggérant que le couplage a une approche *Re*.

<sup>[77]</sup> Nguyen, P. Q.; Schäfer, H. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2993

C'est, à ce jour, l'unique exemple de couplage oxydant d'énolates énantiosélectif décrit dans la littérature.

Thomson et son équipe ont utilisé une réaction d'homocouplage oxydant d'énolates stéréosélectif dans le but de transférer une chiralité centrale vers une chiralité axiale et obtenir ainsi une voie de synthèse efficace de biaryles chiraux<sup>[78]</sup> (Schéma 52).



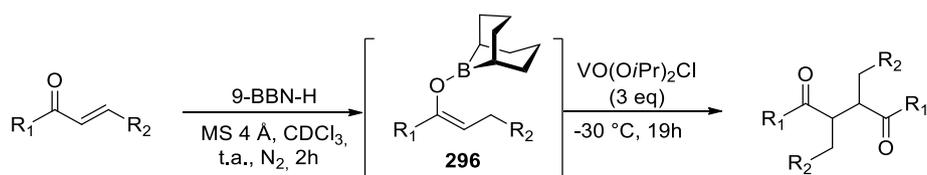
**Schéma 52.** Synthèse de biaryles chiraux par homocouplage oxydant d'énolates

La voie de synthèse commence par une addition conjuguée énantiosélective d'un arylzincique sur la diènone **285** catalysée par un complexe de ruthénium chiral pour aboutir à la cétone conjuguée cyclique **286** énantioenrichie. L'homocouplage oxydant d'énolates survient alors à cette étape. L'équipe a tenté d'optimiser les conditions de couplage, mais rapporte que les meilleures conditions sont celles décrites précédemment par Saegusa et coll. Le centre chiral créé précédemment dirige la stéréosélectivité du couplage oxydant et permet d'obtenir le dimère **287** avec un bon excès diastéréoisomérique. Une élimination en milieu acide aboutit à l'aromatisation des deux cétones insaturées et à la perte des chiralités centrales avec un très bon transfert en chiralité axiale. Ainsi, le biaryle **288** est obtenu avec une très bonne énantiosélectivité et un rendement global entre 29 et 56 % à partir de la diènone **285**.

Hirao et coll. ont décrit un homocouplage oxydant d'énolates de bore catalysé grâce à un complexe de vanadium<sup>[79]</sup>. Les énolates de bores dimérisent avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité (Tableau 12)

<sup>[78]</sup> Guo, F.; Konkol, L. C.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18

<sup>[79]</sup> Amaya, T.; Masuda, T.; Maegawa, Y.; Hirao, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2279



Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produit de départ	Produit final	Rdt <sup>a</sup> (%)	ratio dl/méso
1	H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>289</b>	<b>297</b>	96	94/6
2	<i>p</i> -TBSO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>290</b>	<b>298</b>	98	90/10
3	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>291</b>	<b>299</b>	92	91/9
4	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>292</b>	<b>300</b>	94	87/13
5	<i>p</i> -F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>293</b>	<b>301</b>	93	85/15
6	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	H	<b>294</b>	<b>302</b>	97	77/23
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>295</b>	<b>303</b>	95	76/24

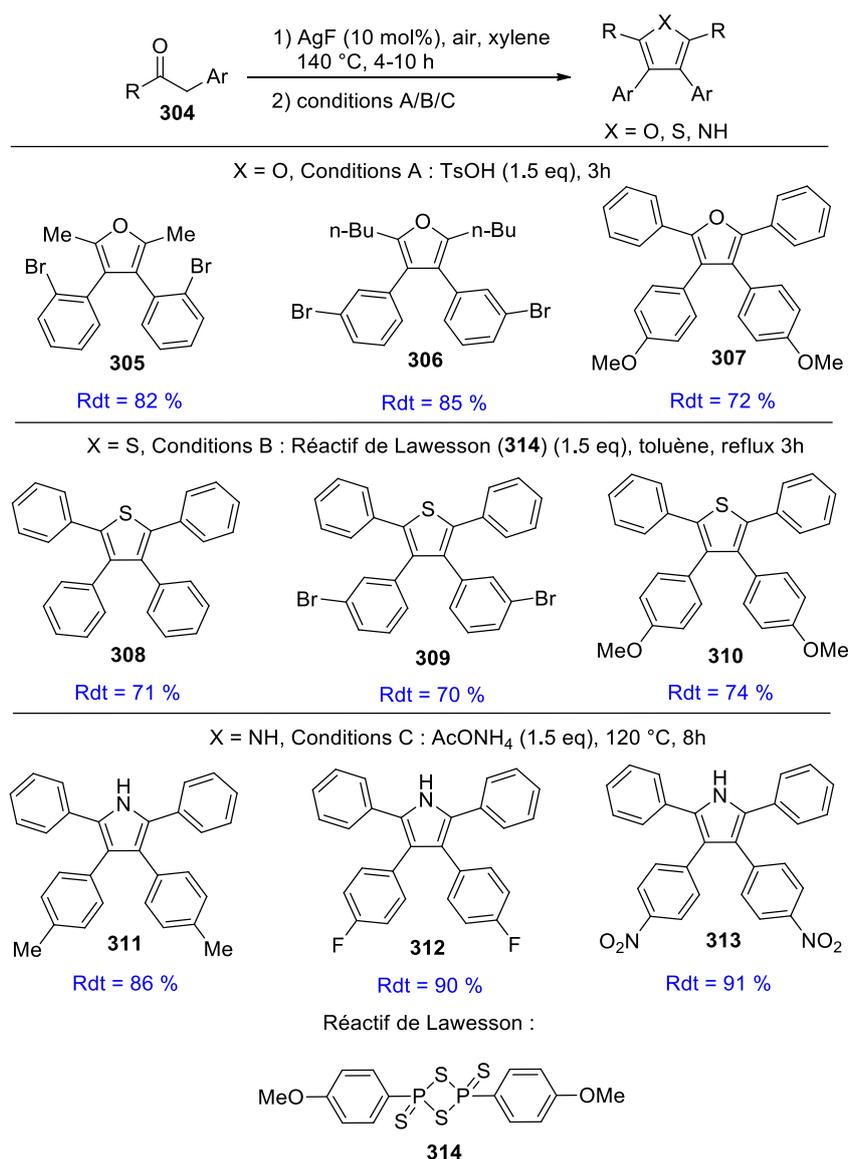
<sup>a</sup> Rendement RMN

**Tableau 12.** Homocouplage oxydant diastéréosélectif d'énolates de bore

Le rendement et la diastéréosélectivité de cette stratégie sont très bons, cependant les auteurs précisent que des tests sur une plus grande quantité de réactif (100 mg) induisent une perte de la stéréosélectivité de la réaction.

A partir d'une cétone, l'équipe de Wang a été capable de synthétiser en une étape un grand nombre de furanes, pyrroles et thiophènes substitués<sup>[80]</sup>. La réaction repose sur une catalyse à l'argent avec comme oxydant l'air en présence d'un acide pour faire consécutivement l'homocouplage oxydant d'énolates ainsi qu'une réaction de Paal-Knorr en une seule étape (Schéma 53).

<sup>[80]</sup> Mao, S.; Zhu, X.-Q.; Gao, Y.-R.; Guo, D.-D.; Wang, Y.-Q. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11335



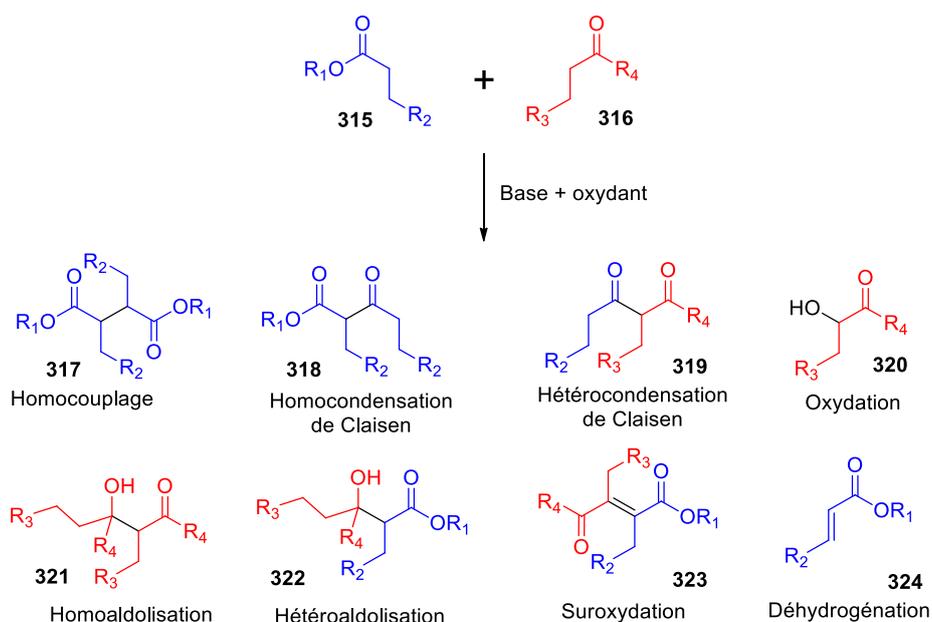
### Schéma 53. Synthèse d'hétérocycles aromatiques en une étape catalysée à l'argent

Les auteurs ont constaté que l'air est un meilleur oxydant que l'oxygène (O<sub>2</sub>, 1 bar), ils avancent que l'air est un oxydant plus doux que l'oxygène, ce qui expliquerait ces résultats. En l'absence de conditions cyclisantes, il est également possible d'isoler les dimères avec de bons rendements et des diastéréosélectivités relativement faibles. Pour prouver que la réaction passe par un intermédiaire radicalaire, la réaction en présence de TEMPO a été effectuée. L'adduit au TEMPO est obtenu avec un rendement isolé de 65 % sans aucune dimérisation.

#### I.2.3. Hétérocouplage oxydant d'énolates

Les réactions d'hétérocouplage oxydant d'énolates sont beaucoup plus complexes parce qu'elles entrent en compétition avec la réaction d'homocouplage. Les rendements de ce type

de réaction ne sont pas aisés à optimiser. Il faut trouver un moyen de favoriser l'hétérocouplage par rapport à l'homocouplage qui est relativement rapide. Dans la toute première publication relatant ce type de réaction, Saegusa et coll. ont été obligés d'ajouter un excès d'une des cétones pour statistiquement favoriser l'hétérocouplage mais les rendements restent de l'ordre de 50 à 70 % maximum. En effet, de nombreux sous-produits peuvent être obtenus lors de ce type de réaction (Figure 23), il faut donc une grande chimiosélectivité pour obtenir de bons rendements. (Remarque : tous les sous-produits possibles ne sont pas représentés).



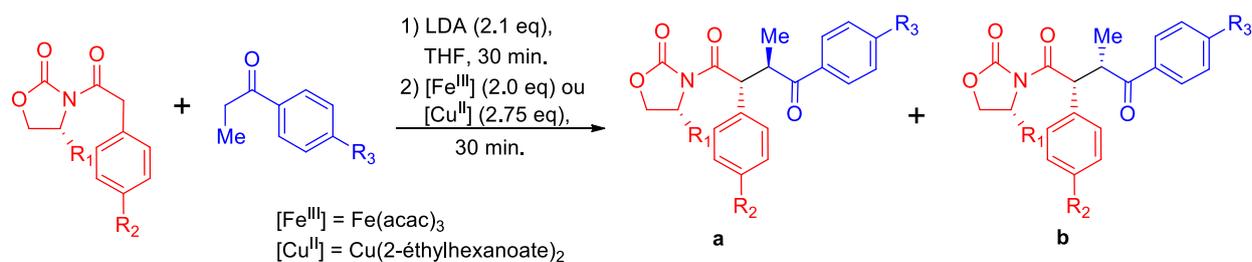
**Figure 23.** Réactions en compétition avec l'hétérocouplage oxydant d'énolates

L'hétérocouplage oxydant d'énolates a été, après les travaux de Saegusa et coll. en 1975, très peu exploré jusqu'aux travaux de Baran et coll. en 2006<sup>[81]</sup>.

Dans ses travaux, l'équipe de Baran a étudié intensément tous les paramètres pouvant influencer cette réaction. En jouant sur la densité électronique du partenaire de couplage, elle a également réussi à effectuer des hétérocouplages oxydants stoechiométriques avec des rendements acceptables.

Après avoir trouvé de bonnes conditions pour effectuer la réaction, l'équipe a effectué le couplage de différents dérivés d'oxazolidinone avec différents dérivés de la propiophénone pour obtenir des motifs 1,4-dicarbonyles disubstitués (Tableau 13).

<sup>[81]</sup> a) Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083 b) DeMartino, M. P.; Chen, K.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11546



Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Oxazolidinone	R <sub>3</sub>	Produit final	Oxydant	Rdt (%)	rd (a,b)
1						[Fe <sup>III</sup> ]	65	2.2:1.0
2	Bn	OMe	<b>325</b>	H	<b>330</b>	[Cu <sup>II</sup> ]	9	1.0:2.1
3						[Fe <sup>III</sup> ]	57	1.8:1.0
4	Bn	H	<b>326</b>	H	<b>331</b>	[Cu <sup>II</sup> ]	55	1.0:1.6
5						[Fe <sup>III</sup> ]	31	1.8:1.0
6	Bn	Br	<b>327</b>	H	<b>332</b>	[Cu <sup>II</sup> ]	65	1.0:1.4
7						[Fe <sup>III</sup> ]	0	N.D.
8	Bn	NO <sub>2</sub>	<b>328</b>	H	<b>333</b>	[Cu <sup>II</sup> ]	0	N.D.
9						[Fe <sup>III</sup> ]	67	1.9:1.0
10	Bn	H	<b>326</b>	OMe	<b>334</b>	[Cu <sup>II</sup> ]	42	1.0:1.7
11						[Fe <sup>III</sup> ]	54	1.9:1.0
12	Bn	H	<b>326</b>	Br	<b>335</b>	[Cu <sup>II</sup> ]	58	1.0:1.6
13						[Fe <sup>III</sup> ]	0	N.D.
14	Bn	H	<b>326</b>	NO <sub>2</sub>	<b>336</b>	[Cu <sup>II</sup> ]	0	N.D.
15	<i>i</i> -Pr	H	<b>329</b>	OMe	<b>337</b>	[Fe <sup>III</sup> ]	65	2.3:1.0

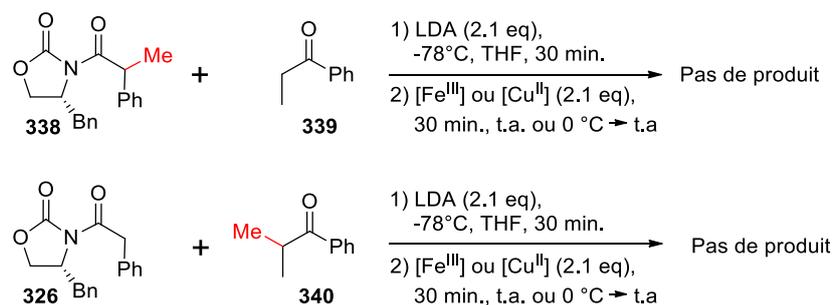
**Tableau 13.** Etude de l'hétérocouplage oxydant d'énolates

De ces résultats, de nombreuses informations importantes sur la réaction peuvent être déduites :

- Le rendement dépend fortement de la densité électronique des partenaires de couplage.
- La densité électronique de l'oxazolidinone (entrées 1-8) a plus d'influence sur le rendement que la densité électronique de la propiophénone (entrées 9-14).
- Le complexe de cuivre fonctionne mieux avec les partenaires de couplages pauvres en électrons (entrées 6, 12) et, inversement, le complexe de fer fonctionne mieux avec les partenaires riches (entrées 1, 9) en électrons.
- La diastéréosélectivité dépend de l'oxydant utilisé. Le cuivre donne un diastéréoisomère majoritaire (entrées 2, 4, 6, 10, 12) tandis que le fer donne l'autre diastéréoisomère en produit majoritaire (entrées 1, 3, 5, 9, 11, 15).
- L'encombrement du centre chiral de l'oxazolidinone influe peu sur la diastéréosélectivité de la réaction (entrées 3 et 15).

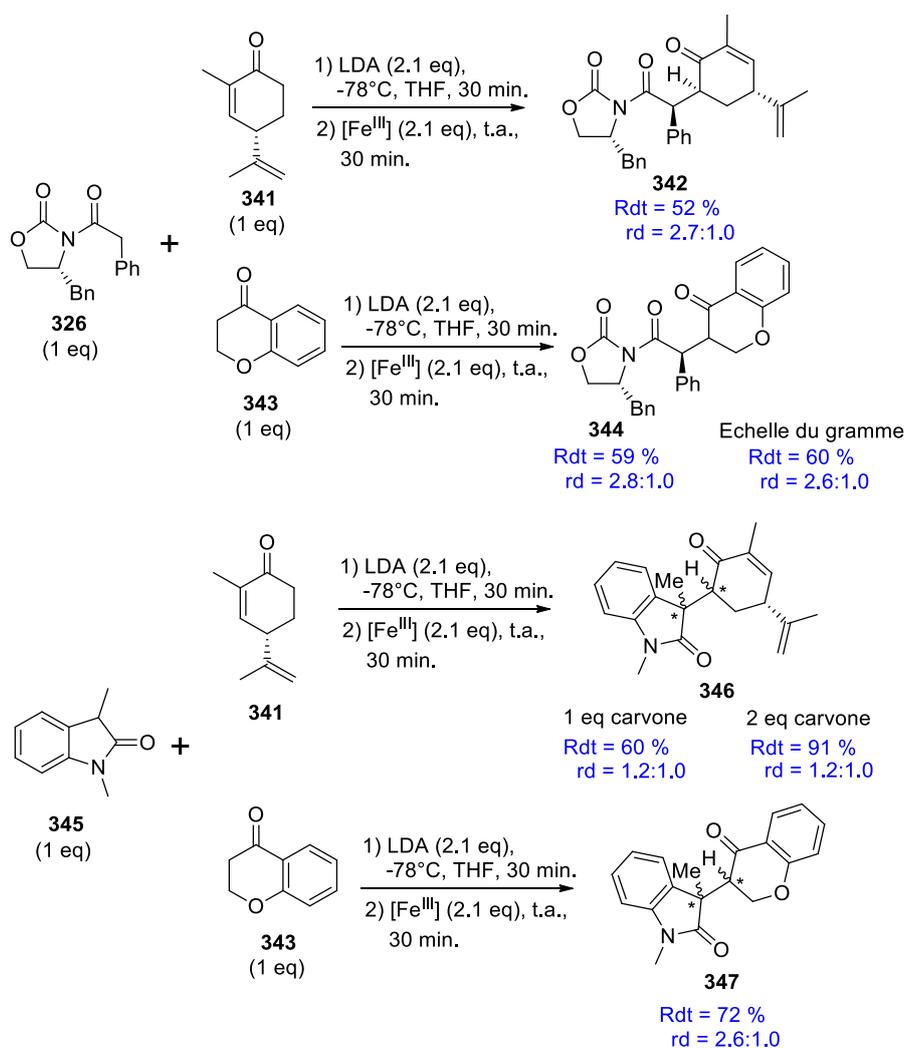
Les auteurs indiquent que l'encombrement stérique sur les carbones en α des carbonyles est très important pour la réaction. Ainsi, lorsqu'un des deux carbones est tertiaire,

l'hétérocouplage oxydant d'énolates entre l'oxazolidinone **338** avec la propiophénone **339** (ou entre l'oxazolidinone **326** avec la propiophénone **340**) ne fonctionne pas (Schéma 54).



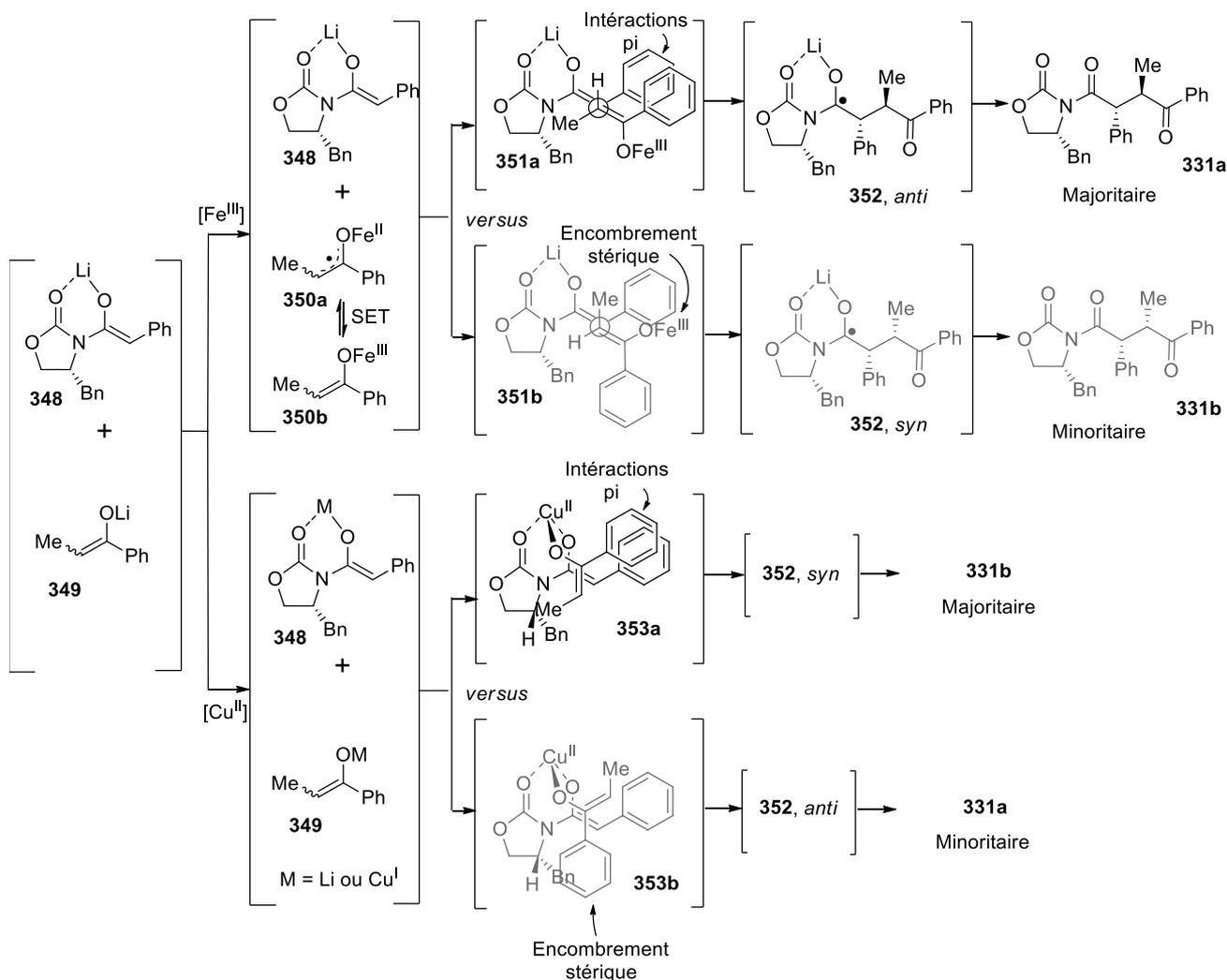
**Schéma 54.** Limitations de l'hétérocouplage oxydant d'énolates

La réaction a aussi été étendue au couplage entre l'oxazolidinone **326** avec la carvone **341** ainsi qu'avec la 4-chromanone **343** avec des rendements corrects. Il est aussi également possible d'opérer un couplage direct en position 3 de l'oxindole **345** avec la carvone **341** ainsi que la 4-chromanone **343** avec de bons rendements (Schéma 55).



**Schéma 55.** Hétérocouplage oxydant avec des hétérocycles aromatiques

Baran et son équipe se sont alors intéressés à l'étude des intermédiaires réactionnels dans le but d'expliquer la diastéréosélectivité. Comme la diastéréosélectivité est inverse entre le complexe fer et le complexe de cuivre, il est postulé que la réaction passe par deux intermédiaires réactionnels différents selon l'oxydant employé (Schéma 56).



**Schéma 56.** Mécanisme de l'hétérocouplage oxydant d'énolates en fonction de l'oxydant utilisé

Il a été observé que le complexe de cuivre donnait de bons rendements à basse quantité d'oxydant dans le milieu réactionnel, contrairement au complexe de fer. L'augmentation de la quantité d'oxydant augmente peu le rendement du couplage oxydant dans le cas du complexe de cuivre. En revanche, l'augmentation du rendement est proportionnelle à l'augmentation de la quantité de complexe de fer.

A l'appui de ces observations, les auteurs proposent deux mécanismes :

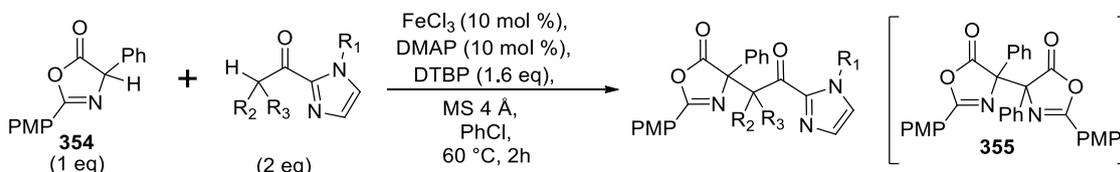
- Une transmétallation aurait lieu avec l'atome de lithium de l'énolate de la propiophénone **349** pour aboutir aux deux intermédiaires réactionnels **351a** et **351b**. L'intermédiaire **351a** serait stabilisé par des interactions  $\pi$  entre le phényle de la

propiophénone et le phényle de l'oxazolidinone, tandis que l'intermédiaire **351b** induirait un grand encombrement stérique entre le phényle de la propiophénone et l'oxazolidinone. Cela favoriserait le couplage de l'intermédiaire **351a** pour aboutir à l'intermédiaire radicalaire **352**, *anti* qui ensuite conduit au produit final **331a** majoritaire.

- A partir des énolates **348** et **349**, l'atome de cuivre viendrait se complexer avec les deux molécules. Ceci explique le fait que l'augmentation de cuivre n'augmente pas proportionnellement le rendement de la réaction (contrairement au complexe de fer). En effet, cette augmentation favorise également la complexation de chacune des deux molécules à un atome de cuivre différent, qui deviendrait compétitive avec la complexation des deux molécules avec un même atome de cuivre. Deux intermédiaires sont alors imaginables. Le premier, **353a**, aurait des interactions de type  $\pi$  entre le phényle de la propiophénone et le phényle de l'oxazolidinone, tandis que l'intermédiaire **353b** induirait un grand encombrement stérique entre le phényle de la propiophénone et l'oxazolidinone. Cela favoriserait le couplage de l'intermédiaire **353a** pour aboutir à l'intermédiaire radicalaire **352**, *syn* qui ensuite aboutira au produit final **331b**.

Ces travaux ont permis de montrer le potentiel de l'hétérocouplage oxydant d'énolates. De nombreuses équipes de recherche se sont alors intéressées à l'exploration des possibilités qu'offre une telle réaction, bien que l'homocouplage oxydant d'énolates fasse l'objet de beaucoup plus d'études à ce jour.

Très récemment, Ohshima et son équipe ont, par exemple, décrit un hétérocouplage oxydant avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité passant par un intermédiaire dimérique<sup>[82]</sup> (Tableau 14).



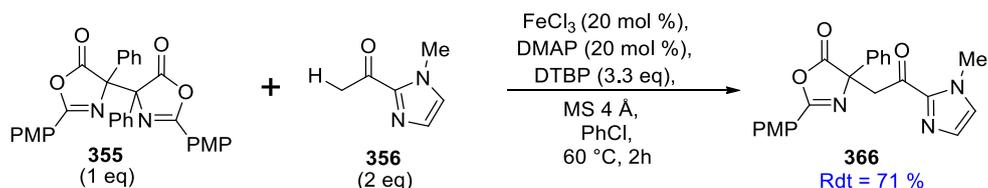
Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Cétone	Produit final	Rdt (%)	rd
1	Me	H	H	<b>356</b>	<b>366</b>	74	/
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	<b>357</b>	<b>367</b>	44	/
3	<i>i</i> -Pr	H	H	<b>358</b>	<b>368</b>	72	/
4	Me	Me	H	<b>359</b>	<b>369</b>	85	85:15
5	Me	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	<b>360</b>	<b>370</b>	76	68:32
6	Me	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>361</b>	<b>371</b>	76	68:32
7	Me	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OTBS	H	<b>362</b>	<b>372</b>	77	84:16
8	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>363</b>	<b>373</b>	68	71:29
9	Me	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	<b>364</b>	<b>374</b>	63	68:32
10	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	<b>365</b>	<b>375</b>	47	53:47

**Tableau 14.** Hétérocouplage oxydant d'énolates passant par un intermédiaire dimérique

Les auteurs expliquent qu'en suivant la réaction par RMN et CCM, il est possible de voir la formation du dimère **355** qui est consommé au cours de la réaction. Ils prouvent ce point en

<sup>[82]</sup> Tanaka, T.; Tanaka, T.; Tsuji, T.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3541

faisant directement réagir le dimère **355** avec la cétone **356** en vue d'obtenir le produit d'hétérocouplage oxydant **366** avec un bon rendement (Schéma 57).

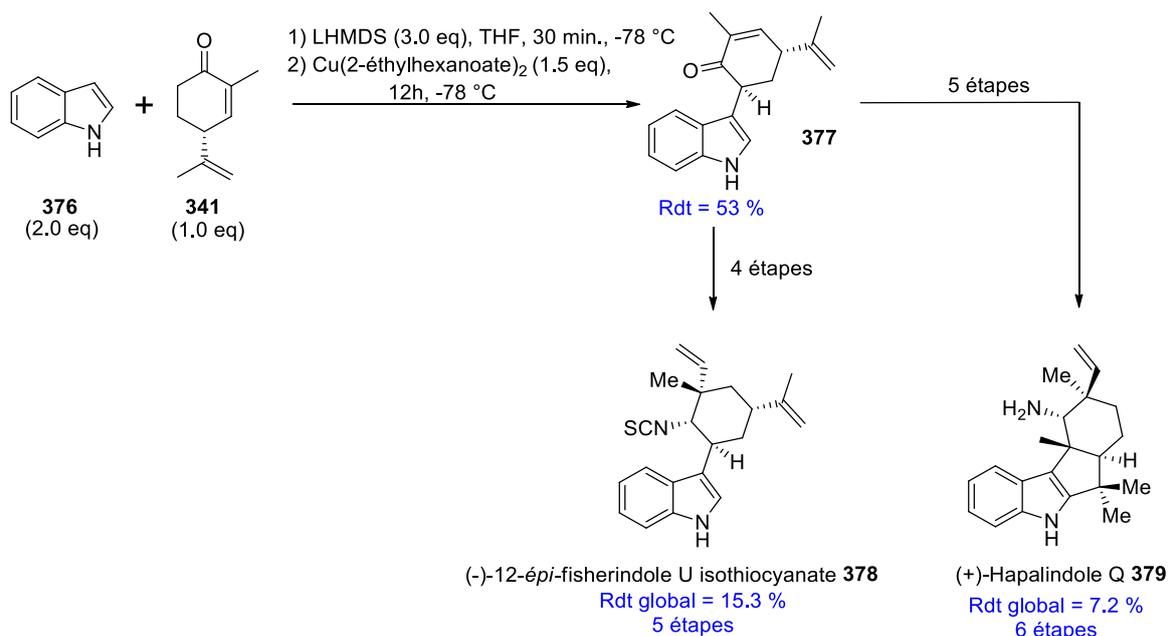


**Schéma 57.** Hétérocouplage oxydant avec le dimère **355**

Les réactions de couplage oxydant d'énolates trouvent également des applications dans la synthèse totale.

#### I.2.4. Applications en synthèse totale

Baran et coll., en 2004, ont réussi le couplage direct entre un indole et une carvone dans le contexte de la synthèse totale du (-)-12-épi-fisherindole U isothiocyanate **378** et du (+)-Hapalindole Q **379**<sup>[83]</sup> (Schéma 58).



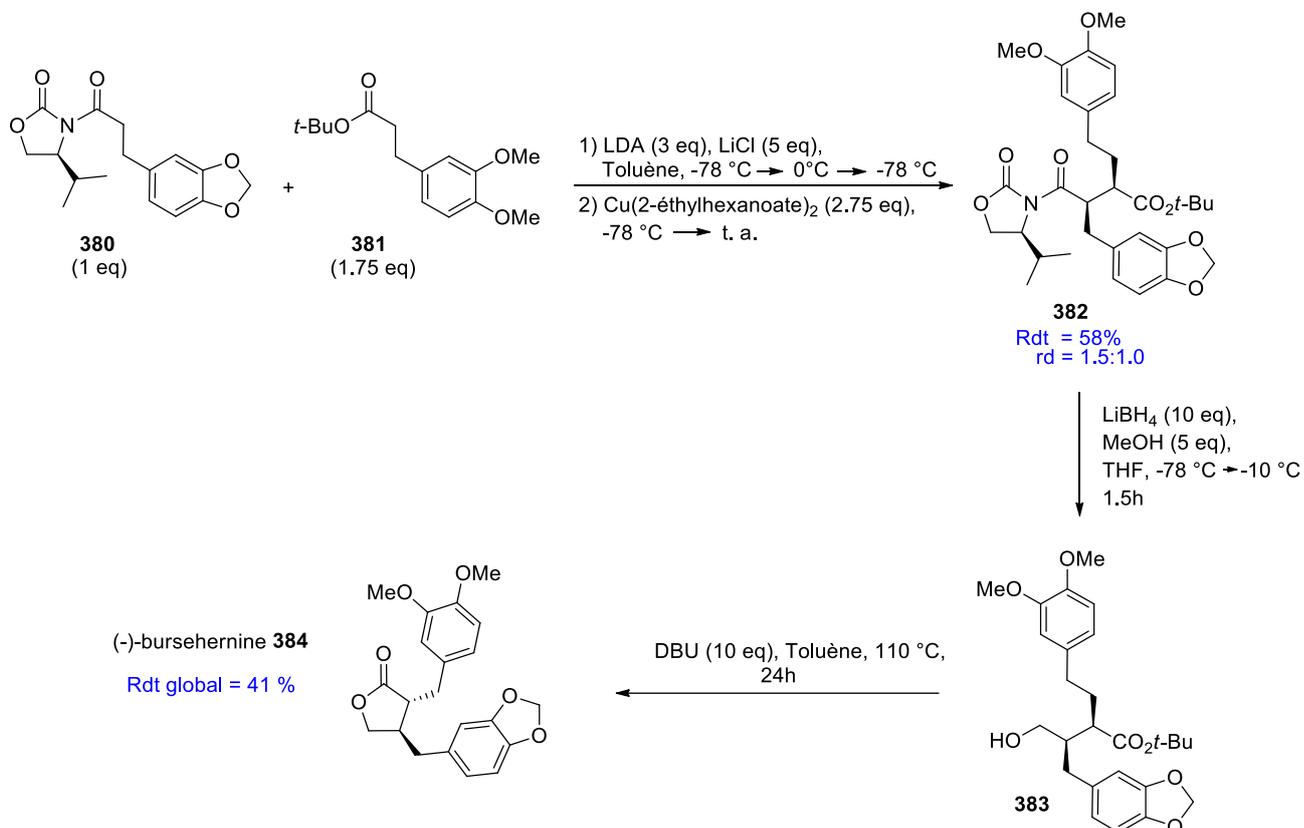
**Schéma 58.** Synthèse totale du (-)-12-épi-fisherindole U isothiocyanate **378** et de l'(+)-Hapalindole Q **379**

La synthèse totale commence par un hétérocouplage oxydant entre l'indole **376** et la carvone **341** pour obtenir le produit de couplage **377**. Ce produit, dont la diastéréosélectivité n'est pas discutée, est un précurseur de deux molécules naturelles : en 4 étapes à partir de **377** il est

<sup>[83]</sup> Baran, P. S.; Richter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450

possible de synthétiser le (-)-12-épi-fisherindole U isothiocyanate **378** et en 5 étapes, l'(+)-Hapalindole Q **379**.

Baran et coll. ont également utilisé cette méthodologie pour la synthèse de la (-)-bursehernine **384**, qui est une lignane ayant une activité contre le cancer, isolée la première fois par l'équipe de Cole en 1972<sup>[84]</sup> (Schéma 59).



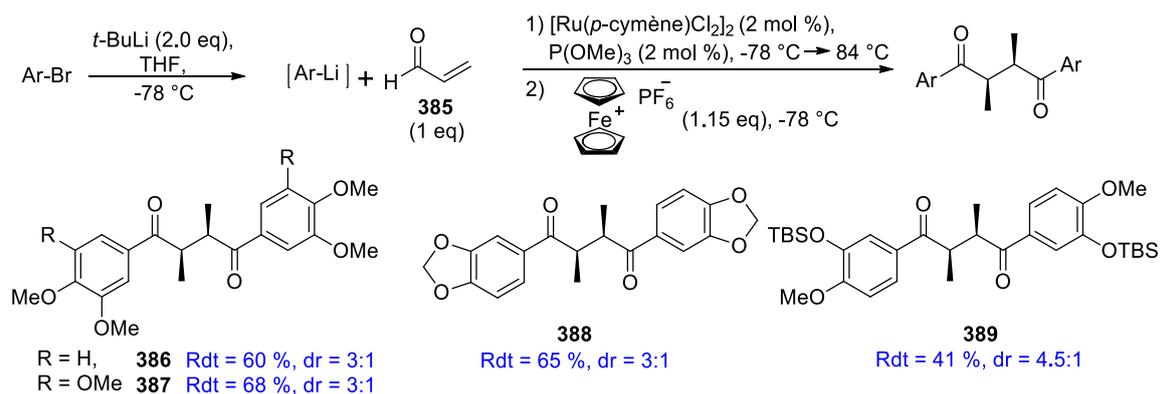
**Schéma 59.** Synthèse totale de la (-)-bursehernine **384** par hétérocouplage oxydant d'énolates

La voie de synthèse commence par l'hétérocouplage oxydant diastéréosélectif de l'oxazolidinone **380** avec l'ester **381** avec un rendement de 58 % et une faible diastéréosélectivité. La copule d'Evans est ensuite réduite en présence de  $\text{LiBH}_4$  pour aboutir à l'alcool **383**. Enfin, une lactonisation cyclisante en milieu basique permet d'obtenir la (-)-bursehernine **384** avec un rendement global de 41 % et une diastéréosélectivité totale.

Très récemment, l'équipe de Jahn a travaillé sur la synthèse totale de lignanes de tétrahydrofuranes par homocouplage oxydant d'énolates<sup>[85]</sup> (Schéma 60).

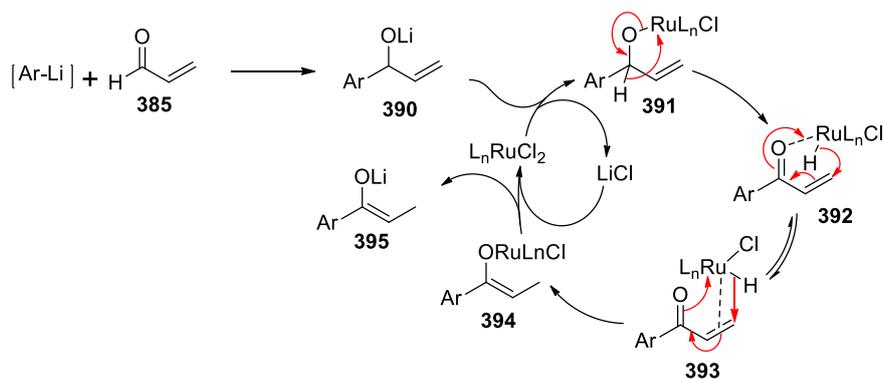
<sup>[84]</sup> McDoniel, P. B.; Cole, J. R. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1992

<sup>[85]</sup> Jagtap, P. R.; Císařová, I.; Jahn, U. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 750



**Schéma 60.** Synthèse de motif 1,4-dicarbonyle

La première étape de la synthèse commence par un échange halogène-lithium qui génère un aryle-lithium qui réagira ensuite sur l'aldéhyde  $\alpha$ - $\beta$  insaturé **385**. L'énolate de lithium, obtenu après un réarrangement catalysé au ruthénium (Schéma 61), dimérise en présence de ferrocénium au travers d'un homocouplage oxydant d'énolates pour obtenir différents composés 1,4-dicarbonylés.



**Schéma 61.** Réarrangement catalysé au ruthénium générant l'énolate **395**

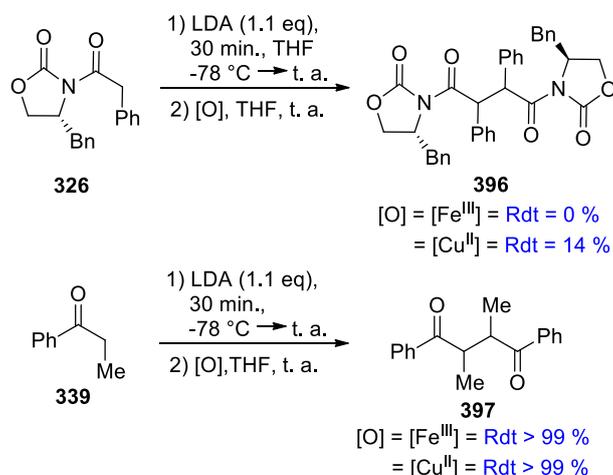
Une fois synthétisés, ces composés 1,4-dicarbonylés ont été mis en réaction dans des conditions réductrices pour aboutir aux diols correspondants qui subissent alors une réaction d'élimination pour conduire à la synthèse de plusieurs lignanes naturelles comportant un motif tétrahydrofurane ainsi que des dihydronaphtalènes.

Les auteurs ont ensuite débattu d'un mécanisme réactionnel de l'homocouplage oxydant d'énolates qu'ils proposent, en s'appuyant sur les travaux de l'équipe de Baran ainsi que sur celle de Flowers, évoqués ci-dessous.

### I.3. Etudes mécanistiques

Baran et son équipe ont beaucoup contribué à la compréhension du mécanisme de la réaction de couplage oxydant d'énolates <sup>[81]</sup>.

Le premier test effectué par l'équipe consiste à déterminer la capacité de dimérisation de l'oxazolidinone **326** et de la propiophénone **339** en condition oxydante, sans possibilité d'hétérocouplage oxydant (Schéma 62).



**Schéma 62.** Dimérisation de l'oxazolidinone **326** et de la propiophénone **339**

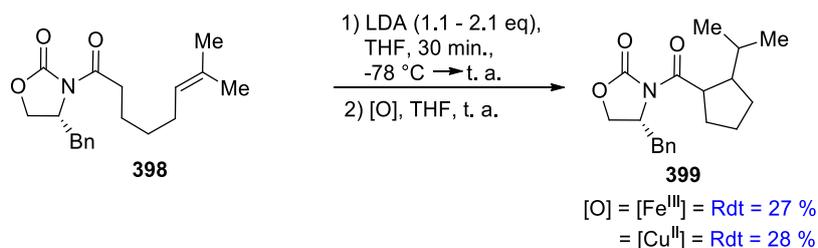
Dans les conditions d'homocouplage oxydant, la dimérisation de l'oxazolidinone **326** ne se fait pas en présence de Fe(acac)<sub>3</sub> et ne se produit que très faiblement en présence de Cu(2-éthylhexanoate)<sub>2</sub>.

En revanche, la dimérisation de la propiophénone **339** est quantitative avec les deux différents oxydants.

Ce constat suggère que l'oxydation de la propiophénone **339** est beaucoup plus facile que l'oxydation de l'oxazolidinone **326**. Le mécanisme de l'hétérocouplage oxydant commencerait alors de façon plus plausible par l'oxydation de la propiophénone. De plus, le mécanisme proposant un couplage direct entre les deux radicaux, bien que n'étant pas réfuté, est peu probable dans ce cas présent. En vue de ces résultats, il est plus probable que le mécanisme commence par l'oxydation de la propiophénone et que le radical formé réagisse sur l'énolate de l'oxazolidinone.

Des tests ont alors été menés afin de prouver la nature radicalaire de l'intermédiaire formé au cours de la réaction.

Un des tests est une cyclisation de l'oxazolidinone **398** en condition oxydante possédant une oléfine judicieusement positionnée (Schéma 63).

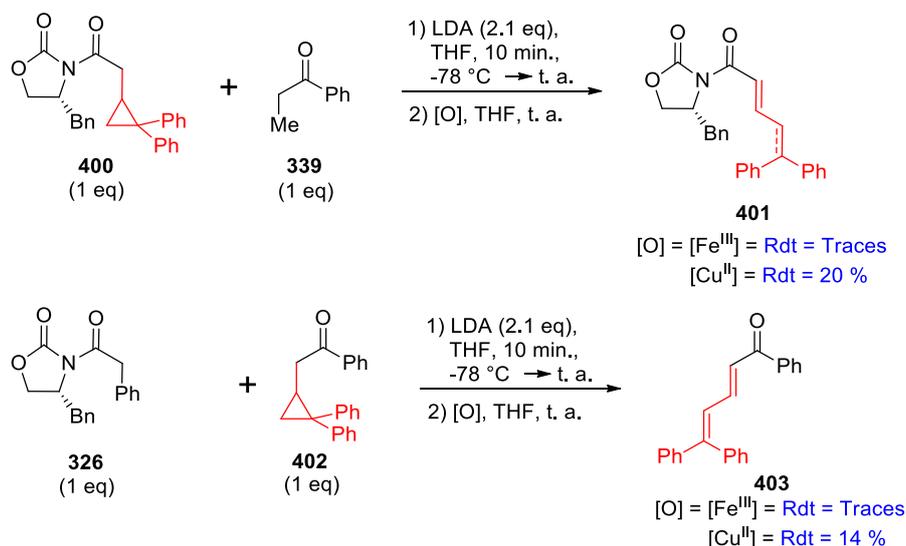


**Schéma 63.** Cyclisation en conditions oxydantes de l'oxazolidinone **398**

La cyclisation de l'oxazolidinone **398** en conditions oxydantes confirme l'hypothèse de formation d'un radical à partir de l'énolate de l'oxazolidinone **398**. Le résultat de ce test semble en contradiction avec le test de dimérisation de l'oxazolidinone **326** précédent, cependant, la substitution des deux oxazolidinones **326** et **398** est différente. Le phényle et la chaîne alkyle influent fortement sur les propriétés électroniques et sur l'encombrement stérique de leurs énolates respectifs. De plus, le piégeage d'un radical est plus facile dans une réaction intramoléculaire qu'une dimérisation intermoléculaire.

Pour confirmer la nature radicalaire de l'intermédiaire réactionnel, un autre test est possible. Les études pionnières de Newcomb ont montré que les radicaux sont capables de fragmenter des groupements 2,2-diphénylcyclopropyles adjacents avec une cinétique de l'ordre de la picoseconde. Cette réaction peut concurrencer les processus du premier ordre et du second ordre les plus rapides<sup>[86]</sup>.

En couplant deux cétones avec un groupement 2,2-diphénylcyclopropyle sur un des deux énolates, si la réaction passe par la génération d'un radical par transfert électronique, le radical généré devrait fragmenter le cyclopropyle quasiment instantanément après sa génération. L'hétérocouplage oxydant d'énolates devrait alors être impossible (Schéma 64).

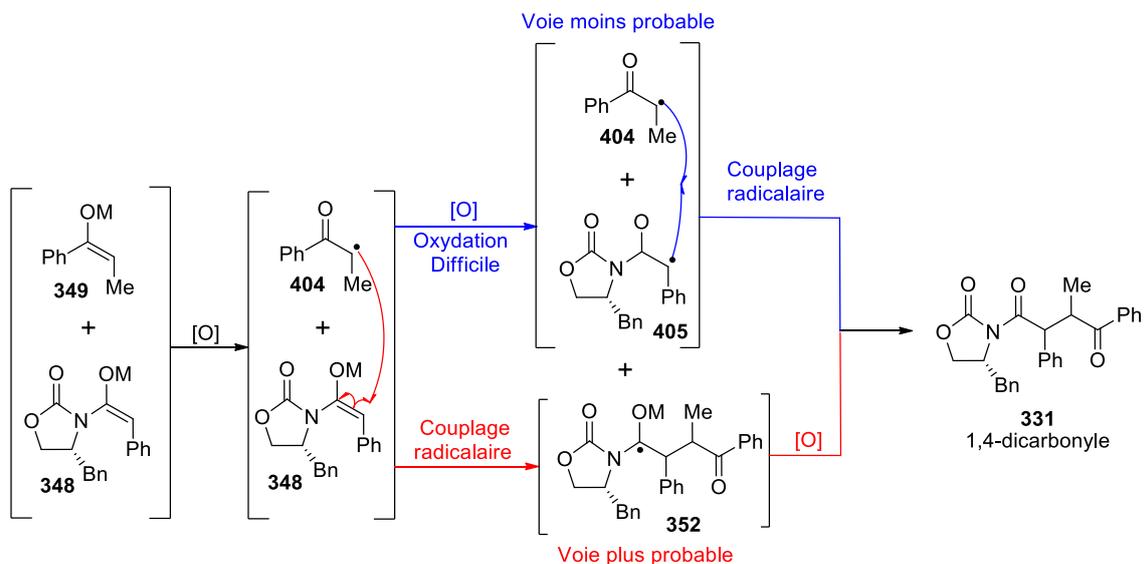


**Schéma 64.** Etude de l'hétérocouplage oxydant d'énolates comportant un motif 2,2-diphénylcyclopropyle

Aucun couplage oxydant d'énolates ne fonctionne ni entre l'oxazolidinone **400** et la propiophénone **339**, ni entre l'oxazolidinone **326** et la propiophénone **402**. Aucune dimérisation n'est également observée. Le Fe(acac)<sub>3</sub> ne donne que des traces de produit d'ouverture du cyclopropyle tandis que le Cu(2-éthylhexanoate)<sub>2</sub> est capable de le former avec de faibles rendements.

<sup>[86]</sup> a) Maillard, B.; Forrest, D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7024 b) Mathew, L.; Warkentin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7981 c) Newcomb, M.; Johnson, C. C.; Manek, M. B.; Varick, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10915

L'ensemble de ces informations permet de postuler deux mécanismes, dont l'un est plus probable que l'autre dans le cas des couplages de l'équipe de Baran (Schéma 65).



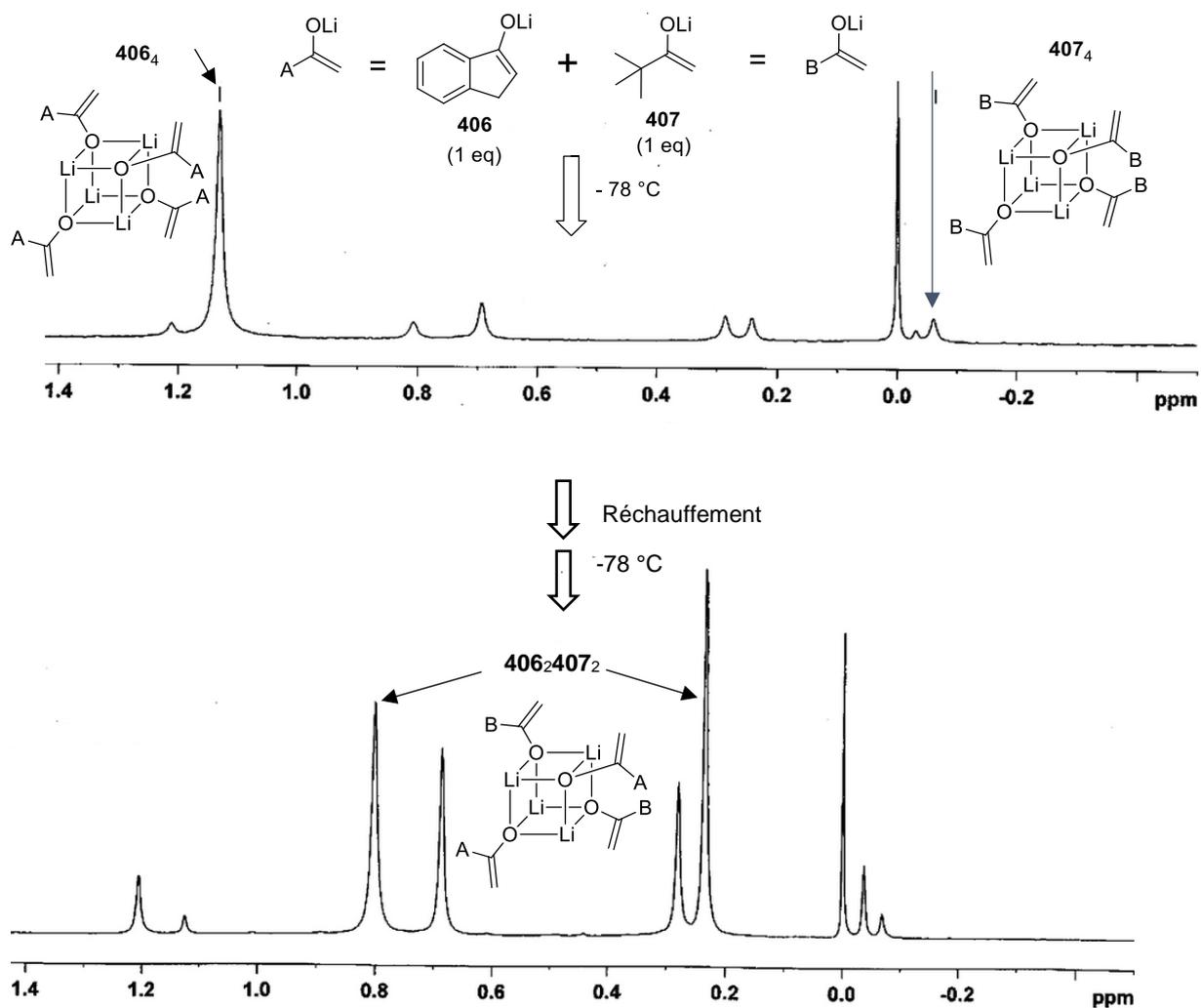
**Schéma 65.** Deux mécanismes d'hétérocouplage oxydant d'énolates

En parallèle des travaux de l'équipe de Baran, Flowers et coll. ont, quant à eux, démontré l'importance de l'agrégation des intermédiaires réactionnels dans le mécanisme et sur la sélectivité de l'hétérocouplage, notamment pour les énolates de lithium<sup>[87]</sup>.

En étudiant la RMN du <sup>7</sup>Li de deux énolates **406** et **407** dans un mélange équimolaire à -78 °C, l'équipe a pu constater une nette majorité des agrégats **406**<sub>4</sub> et **407**<sub>4</sub>, homoagrégats respectifs de **406** et **407**, et très peu d'hétéroagrégats.

En revanche, lorsque le même mélange d'énolates est réchauffé pendant une courte période, puis refroidi à -30 °C, la RMN du <sup>7</sup>Li indique une nette préférence pour l'hétéroagrégat **406**<sub>2</sub>**407**<sub>2</sub>, plus favorable thermodynamiquement, et la quasi disparition des homoagrégats **406**<sub>4</sub> et **407**<sub>4</sub> (Figure 24).

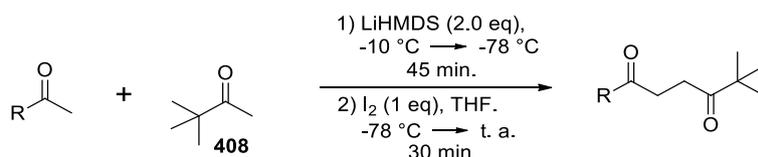
<sup>[87]</sup> Casey, B. M.; Flowers, Il R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11492



**Figure 24.** Homoagrégation et hétéroagrégation d'énolates de lithium

Le ratio entre les hétéroagrégats et homoagrégats dépend de la nature des énolates.

En étudiant en RMN  $^7\text{Li}$  la proportion en hétéroagrégats et homoagrégats ainsi que les résultats du couplage oxydant de ces énolates, les auteurs constatent qu'il existe une corrélation directe entre la proportion des énolates à faire des hétéroagrégats avec la chimiosélectivité de la réaction (Tableau 15).

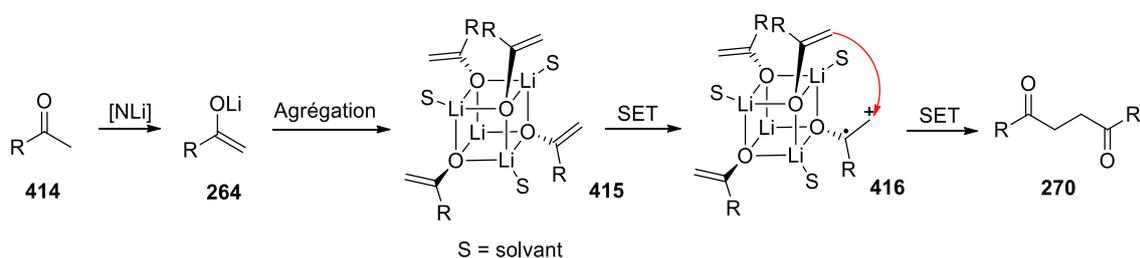


Entrée		Ratio d'agrégats <sup>a</sup>	Produit de couplage	Ratio de produits <sup>b</sup>	Rdt RMN (%)
1		15.7:1	<b>409</b>	13.8:1	62
2		14.7:1	<b>410</b>	12.8:1	68
3		14.3:1	<b>411</b>	12.4:1	62
4		8.5:1	<b>412</b>	7.0:1	46
5		4.4:1	<b>413</b>	3.0:1	47

<sup>a</sup> Ratio d'hétéroagrégats par rapport aux homoagrégats. Calculé par RMN <sup>7</sup>Li en mélangeant les énolates à t. a., puis refroidissement -30 °C <sup>b</sup> ratio entre le produit d'hétérocouplage et d'homocouplage de la cétone **408**. Calculé par RMN <sup>1</sup>H du produit brut

**Tableau 15.** Relation entre l'hétéroagrégation et l'hétérocouplage oxydant d'énolates

Ainsi, en s'appuyant sur ces résultats, Jahn et coll. proposent un mécanisme pour l'homocouplage oxydant d'énolates<sup>[82]</sup> (Schéma 66).



**Schéma 66.** Proposition de mécanisme de l'homocouplage oxydant d'énolates

La cétone **414** serait déprotonée par une base, l'énolate **264** résultant formerait l'agrégat **415**. Un des énolates de l'agrégat serait alors oxydé. Après une attaque d'un autre équivalent d'énolate sur le radical cation **416** formé suivi d'une deuxième oxydation, le motif 1,4-dicarbonyl **270** serait formé.

## I.4. Conclusion

Le couplage oxydant d'énolates est une réaction permettant la synthèse directe de motifs 1,4-dicarbonyles, par réaction *umpolung*. Il existe deux types de couplages oxydants d'énolates : l'homocouplage et l'hétérocouplage.

Bien que l'homocouplage oxydant ait été plus étudié, l'hétérocouplage est un domaine qui a connu un regain d'attention ces dix dernières années. Grâce aux travaux pionniers de certaines équipes, l'hétérocouplage oxydant d'énolates est devenu, bien que toujours difficile à maîtriser, une réaction à fort potentiel à laquelle nous souhaitons apporter notre contribution en développant la première version énantiosélective de cette réaction.

Dans ce but, nous avons souhaité étendre la méthodologie de synthèse des acides  $\alpha$ -aminés quaternaires développée précédemment au laboratoire à l'hétérocouplage oxydant d'énolates.

## II. Résultats et discussion

### II.1. Introduction

L'idée de ce projet est tout d'abord venue de l'observation d'un résultat particulier.

Lors de l'étude de la réaction d'alkylation de l'oxazolidinone **211**, il a été envisagé d'introduire énantiosélectivement un aryle grâce à un sel d'iode hypervalent. En effet, il a été prouvé qu'il est possible d'insérer un aryle sur un énolate en présence d'iode hypervalent<sup>[88]</sup> (Schéma 67).

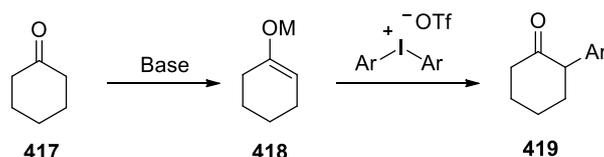
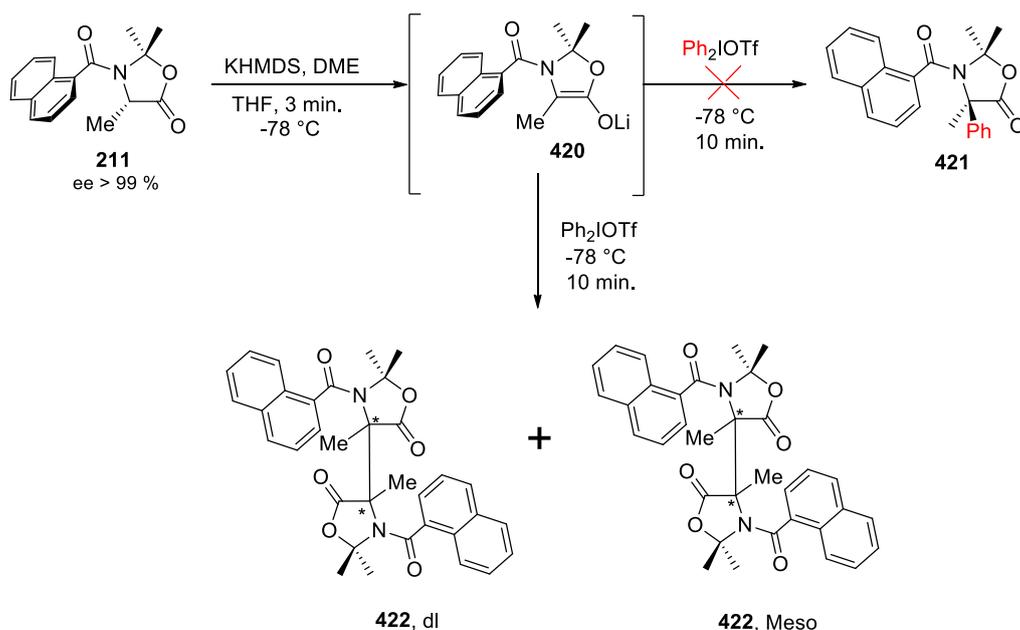


Schéma 67. Arylation de cétone cyclique

Il a donc été envisagé d'insérer énantiosélectivement un aryle sur les oxazolidinones obtenues au laboratoire. Cependant, l'équipe a été surprise de constater qu'aucun produit d'alkylation n'est obtenu et que le produit majoritaire de la réaction est la dimérisation de l'oxazolidinone **211** (Schéma 68).

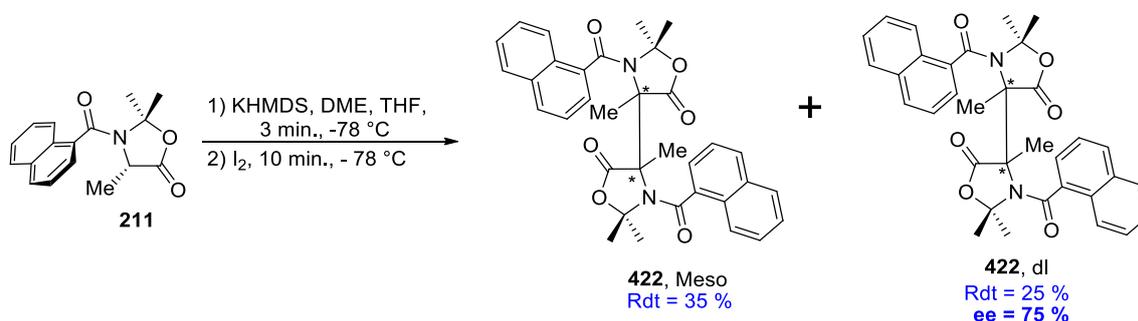
<sup>[88]</sup> a) Agarwall, K. V.; Olofsson B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5516 b) Gao, P.; Portoghese, P. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2276 c) Ryan, J.; Stang, P. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 5061



**Schéma 68.** Tentative d'insertion d'aryle sur l'oxazolidinone **211**

L'observation du dimère **422** suggère que l'énolate est probablement oxydé et effectue ensuite une réaction d'homocouplage oxydant d'énolates.

Une optimisation a été effectuée avec du diiode comme oxydant (Schéma 69).



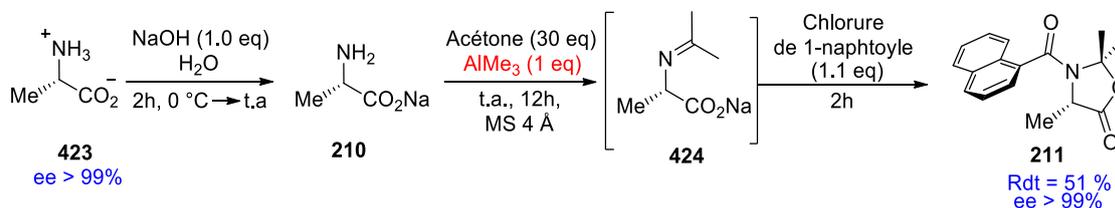
**Schéma 69.** Dimérisation de l'oxazolidinone **211** en présence d'I<sub>2</sub>

Même si le rendement de cette première réaction n'est pas optimal et que le produit achiral **422**, meso est formé en majorité, l'observation d'un excès énantiomérique de 75 % pour le dimère chiral est très encourageante et démontre que la chiralité axiale reste relativement stable, même en passant par un intermédiaire radicalaire et au travers d'une réaction intermoléculaire.

C'est sur ce dernier résultat, obtenu au laboratoire, que j'ai entamé mon travail de thèse sur ce projet avec comme premier objectif l'étude des paramètres influençant la réaction.

## II.2. Optimisation en série Alanine

La voie de synthèse de l'oxazolidinone dérivée de l'alanine **211** diffère quelque peu de celle de la valine **199** décrite précédemment (Schéma 70).



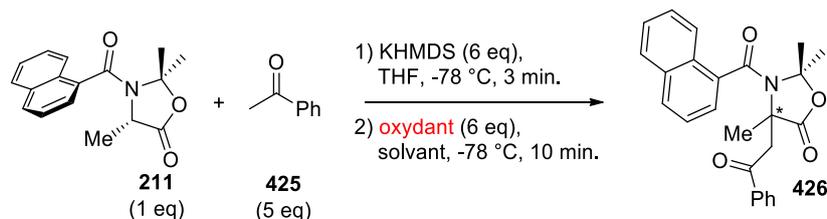
**Schéma 70.** Synthèse de l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine

La différence provient de l'acide de Lewis employé pour effectuer la cyclisation. Alors que la cyclisation se fait efficacement avec une quantité catalytique d'acide de Lewis faible pour la valine, il est nécessaire d'utiliser une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis fort pour que la cyclisation soit efficace pour le dérivé de l'alanine.

Après une brève optimisation infructueuse de la dimérisation de l'oxazolidinone **211**, nous avons décidé d'étudier directement l'hétérocouplage oxydant d'énolates opérant par mémoire de chiralité entre l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine et l'acétophénone **425**. Nous avons choisi l'acétophénone pour sa simplicité, n'ayant qu'une seule position énolisable et ne générant qu'un seul centre chiral, ainsi que pour la facilité d'accès de ses dérivés substitués. Le premier paramètre qui a été étudié est l'oxydant de la réaction.

### II.2.1. Criblage d'oxydants

Pour étudier les oxydants, nous avons choisi de nous inspirer des travaux de Saegusa et d'utiliser un excès d'acétophénone en vue de favoriser l'hétérocouplage oxydant (Tableau 16). L'acétophénone **425** et l'oxazolidinone **211** ont été déprotonées dans le même ballon réactionnel (*in situ*) et laissées réagir pendant 3 minutes. Puis nous avons effectué l'oxydation avec divers oxydants.



Entrée	Oxydant	Solvant	Rdt (%)	ee (%)
1	Cu(2-éthylhexanoate) <sub>2</sub>	THF	41	46
2	Cu(acac) <sub>2</sub>	THF	M.C. <sup>a</sup>	/
3	CuCl <sub>2</sub>	THF	18	20
4	Cu(OTf) <sub>2</sub>	THF	0	/
5	Fe(Cl) <sub>2</sub>	THF	traces	N.D.
6	AgOTf	THF	0	/
7	Mn(acac) <sub>3</sub>	THF	52	4
8	TiCl <sub>4</sub>	THF	7	40
9	Ph <sub>2</sub> IOTf	DMF	28	24
10	PhIOTf	THF	0	/
11	CAN	DMF	0	/

<sup>a</sup> M.C. = Mixture Complexe. Le brut réactionnel est difficile à interpréter

**Tableau 16.** Criblage d'oxydants

Certains oxydants ont été dissous dans du DMF au lieu du THF en raison de leur faible solubilité à basse température (entrées 9 et 11).

Le criblage oxydant a été mené avec du KHMDS comme base car, dans les travaux antérieurs du laboratoire, cette base s'est avérée être efficace pour les réactions opérant par mémoire de chiralité.

Nous avons tout d'abord été satisfait de constater qu'avec le Cu(2-éthylhexanoate)<sub>2</sub> le produit est obtenu même si le rendement et l'excès énantiomérique sont modestes (entrée 1). Ce résultat a confirmé qu'il est possible d'effectuer des réactions d'hétérocouplage oxydant opérant par mémoire de chiralité.

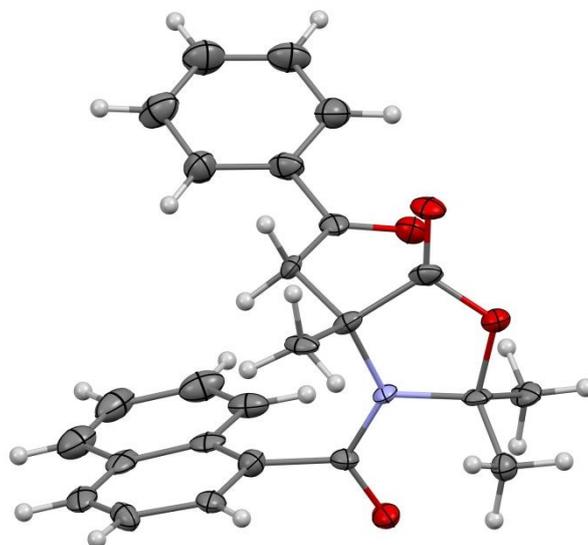
D'autres oxydants ont été criblés, d'autres dérivés du cuivre au même état d'oxydation (entrées 2-4), des oxydants dérivés du fer (entrée 5), du titane (entrée 8), du manganèse (entrée 7), de l'argent (entrée 6) ainsi que différents iodes hypervalents (entrées 9-10) et du nitrate de cerium et d'ammonium (entrée 11), mais aucun d'entre eux ne permet d'accéder au produit avec un meilleur résultat. Pour beaucoup d'entre eux, le produit n'est pas détecté.

Il est possible d'obtenir le produit avec Cu(Cl)<sub>2</sub> (entrée 3) et Ph<sub>2</sub>IOTf (entrée 9), mais les rendements et les excès énantiomériques sont plus faibles qu'avec le Cu(2-éthylhexanoate)<sub>2</sub> (entrée 1).

Avec TiCl<sub>4</sub> (entrée 8), l'excès énantiomérique est similaire au Cu(2-éthylhexanoate)<sub>2</sub> (entrée 1) mais le rendement est plus faible. Inversement, pour le Mn(acac)<sub>3</sub> (entrée 7) le rendement est bon mais l'excès énantiomérique reste faible.

Le Cu(2-éthylhexanoate)<sub>2</sub> (entrée 1) semble être le meilleur oxydant que nous ayons testé. Nous avons donc choisi d'utiliser cet oxydant pour toute la suite du projet (il sera par la suite noté Cu<sup>II</sup>), ce dernier ayant également l'attrait d'être très abordable.

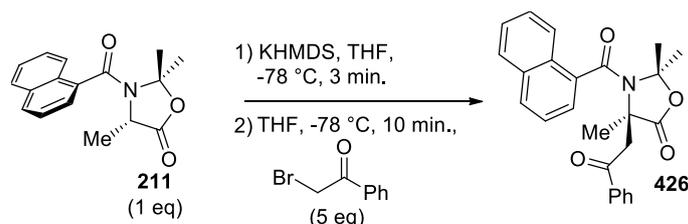
La structure du composé **426** peut être vérifiée par diffraction des rayons X (Figure 25). Malheureusement, la structure de la maille est racémique, ce qui ne nous permet pas de connaître la configuration absolue du produit formé.



**Figure 25.** Structure du composé **426** par diffraction aux rayons X

Afin de déterminer la configuration absolue du centre de chiralité créé, nous avons effectué la réaction d'alkylation qui permet l'obtention du même produit. En effet, il a été décrit précédemment que l'alkylation opérant par mémoire de chiralité d'oxazolidinones tertiaires s'effectue avec rétention de configuration. Ainsi, en comparant les chromatogrammes HPLC des deux réactions (alkylation et hétérocouplage oxydant), il est possible de connaître la configuration absolue du centre de chiralité formé.

Nous avons donc effectué la réaction d'alkylation (Tableau 17).



Entrée	KMHDS (eq)	Rdt (%)	ee (%)
1	3	Traces	N.D.
2	1.1	10	60

**Tableau 17.** Alkylation de **211** pour la synthèse de **426**

La réaction avec 3 équivalents de base (entrée 1) n'a conduit qu'à l'obtention de traces du produit souhaité **426**. Il est possible que la base réagisse avec l'agent alkylant. Ainsi, nous avons effectué la réaction avec seulement 1.1 équivalent de base (entrée 2). Cela a permis d'isoler le produit, toutefois avec un mauvais rendement de 10 %. Cela prouve également l'utilité de l'hétérocouplage oxydant d'énolates pour la synthèse efficace de nouvelles oxazolidinones quaternaires.

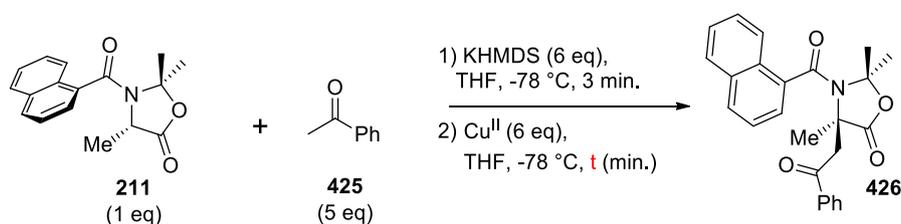
Après comparaison des chromatogrammes HPLC des deux réactions, il s'avère que l'hétérocouplage oxydant d'énolates opérant par mémoire de chiralité a lieu avec conservation de configuration, comme l'alkylation.

Nous avons ensuite poursuivi par une optimisation de l'hétérocouplage oxydant d'énolates avec l'acétophénone pour connaître l'effet : de la base, du temps de déprotonation, du temps d'alkylation et des cosolvants.

## II.2.2. Etude des paramètres réactionnels

### II.2.2.1. Etude du temps d'oxydation

Nous avons effectué le couplage oxydant d'énolates en faisant varier le temps d'oxydation (Tableau 18).



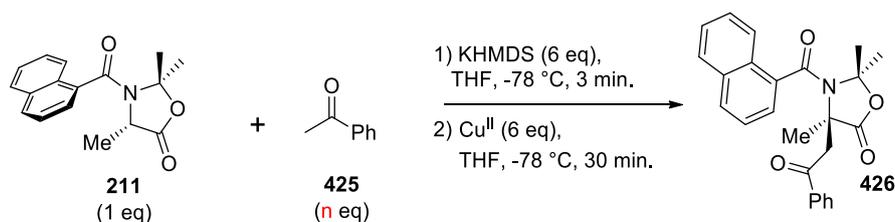
Entrée	t (mins)	Rdt (%)	ee (%)
1	3	38	39
2	10	38	44
3	30	41	40

**Tableau 18.** Etude du temps d'oxydation

Les résultats montrent que le temps d'oxydation a très peu d'influence, autant sur le rendement que sur l'énantiosélectivité de la réaction. Nous avons alors étudié les effets de la quantité de partenaire de couplage sur la réaction.

### II.2.2.2. Etude de la quantité de partenaire de couplage

Nous avons fait varier la quantité de partenaire de couplage dans diverses réactions (Tableau 19).



Entrée	n	Rdt (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	5	38	44
2	4	45	64
3 <sup>b</sup>	3	38	60

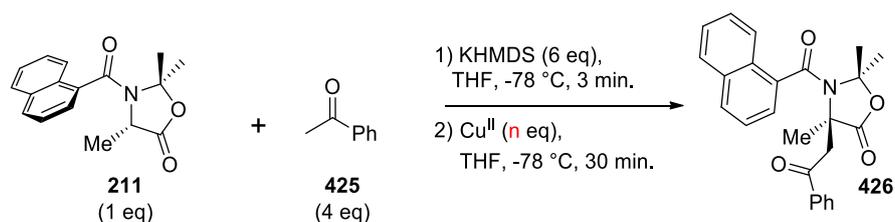
<sup>a</sup> temps d'oxydation = 10 min. <sup>b</sup> KHMDS = 10 eq, oxydant = 4 eq.

**Tableau 19.** Etude de la quantité de partenaire de couplage

La réaction fonctionne mieux avec 4 équivalents d'acétophénone (entrée 2). En revanche, les résultats sont moins bons lorsque l'on descend en dessous de ce nombre (entrée 3).

### II.2.2.3. Etude de la quantité d'oxydant

Une étude de l'effet de la quantité d'oxydant a été menée (Tableau 20).



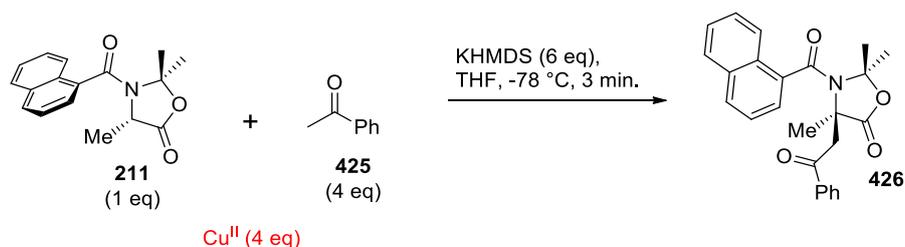
Entrée	n	Concentration	Rdt (%)	ee (%)
1	6	solution (0.54M)	45	64
2	4	solution (0.36M)	44	65
3	3	solution (0.27M)	32	62

**Tableau 20.** Etude de la quantité d'oxydant

Des résultats similaires sont obtenus lors de l'utilisation de 6 (entrée 1) ou de 4 (entrée 2) équivalents de cuivre. En revanche, les résultats diminuent légèrement lors de la diminution à 3 équivalents (entrée 3).

### II.2.2.4. Etude de l'ajout de l'oxydant

Pour étudier le mode d'ajout de l'oxydant, nous avons étudié l'effet de l'ajout de ce dernier à différents moments de la réaction (Tableau 21).



Entrée	Mode d'addition de l'oxydant	Concentration	Rdt (%)
1	<i>In situ</i>	solution (0.36M)	traces
2	$\text{Cu}^{\text{II}}$ avec acétophénone	solution (0.36M)	0
3	Séparé	solide	0

**Tableau 21.** Etude de l'ajout de l'oxydant

Nous avons tenté d'effectuer la réaction avec l'oxydant *in situ*, c'est-à-dire d'ajouter la base directement dans un ballon contenant l'oxazolidinone **211**, l'acétophénone **425** et l'oxydant (entrée 1), mais la synthèse n'a donné que des traces de produits.

Afin de faire réagir le plus rapidement possible l'énolate de l'oxazolidinone **211** (et d'essayer de capter un meilleur excès énantiomérique), nous avons ajouté l'oxydant dans le ballon contenant l'énolate de l'acétophénone puis, rapidement, l'oxazolidinone **211** dans le milieu réactionnel (entrée 2). Cette réaction n'a pas fonctionné. Dans le brut réactionnel, nous constatons beaucoup de dimère de l'acétophénone issu de la réaction d'homocouplage oxydant.

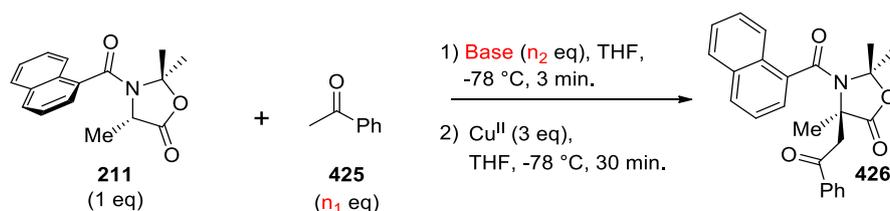
Baran et son équipe effectuent l'ajout de l'oxydant directement à l'état solide dans le mélange réactionnel. En enlevant rapidement le septum de la réaction, en ajoutant l'oxydant à l'état solide et en refermant directement le septum, l'équipe obtient un résultat similaire. La réaction est stable même avec la courte ouverture du système sous argon.

En effectuant le même ajout, nous n'avons observé aucun produit (entrée 3). Dans le brut réactionnel, on constate la présence du dimère de l'acétophénone, très peu de dimères **422** de l'oxazolidinone, et beaucoup d'oxazolidinone **211** n'ayant pas réagi.

Cette synthèse a été effectuée deux fois dans un souci de reproductibilité. Les deux tests donnent le même résultat.

#### II.2.2.5. Etude de la déprotonation

La déprotonation est une étape importante de la réaction. Plusieurs paramètres ont été étudiés comme le temps de déprotonation, la nature de la base ainsi que la quantité de base (Tableau 22).



Entrée	$n_1$	Base	$n_2$	t (min)	Rdt (%)	ee (%)
1	5	KHMDS	7	3	43	46
2	5	KHMDS	6	3	38	44
3	4	KHMDS	10	3	53	65
4	4	KHMDS	6	3	45	64
5	4	KHMDS	6	6	52	45
6	4	LDA	6	3	43	62
7	3	KHMDS	10	3	38	60
8 <sup>a</sup>	3	KHMDS	7	3	37	64

<sup>a</sup>Déprotonation séparée

**Tableau 22.** Etude de la déprotonation

Comme cela a été vu précédemment, les meilleurs résultats sont obtenus avec 4 équivalents d'acétophénone **425** (entrées 3-6).

En général, le rendement est meilleur en utilisant plus de base (entrées 1, 3, 7).

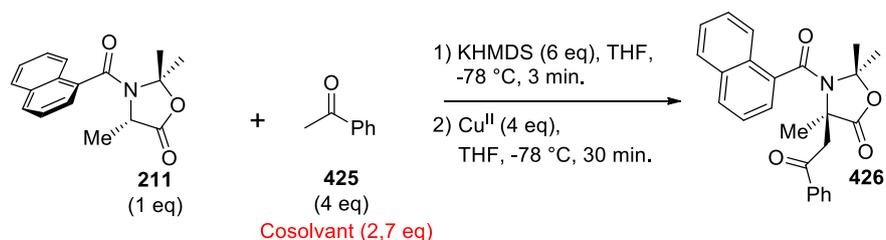
Il n'y a pas de différences significatives entre le LDA (entrée 6) et le KHMDS (entrée 4).

Augmenter le temps de déprotonation à 6 minutes avec 6 équivalents de KHMDS (entrée 5) permet un rendement semblable à celui avec 3 minutes et 10 équivalents de KHMDS (entrée 3) mais l'excès énantiomérique est plus faible. Le temps de déprotonation doit être court pour obtenir un bon excès énantiomérique. D'un autre côté, un large excès de base est requis pour une déprotonation efficace en 3 minutes. Etudier des temps de déprotonation encore plus court peut être difficile, car l'excès de base requis pour une déprotonation efficace en ce court laps de temps serait encore plus grand.

Comme les conditions de déprotonation sont importantes pour la réaction, nous avons envisagé d'effectuer une déprotonation séparée des deux partenaires de couplage (entrée 8). Dans une déprotonation séparée, un léger excès de base est tout d'abord ajouté dans une solution contenant l'acétophénone. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 10 minutes à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Puis un ajout lent de base est effectué dans une solution contenant l'oxazolidinone **211** et la solution contenant l'énolate de l'acétophénone est ajoutée dans le même ballon. Après 3 minutes de déprotonation de l'oxazolidinone **211** (à partir de la première goutte de KHMDS introduite), l'oxydant est alors ajouté. La déprotonation séparée ne semble pas influencer grandement sur le résultat du couplage avec l'acétophénone mais pourrait être plus performante avec des partenaires de couplage plus riches en électrons et donc plus difficilement déprotonables.

### II.2.2.6. Etude de l'effet de cosolvants

Les études antérieures du laboratoire ont montrées que les cosolvants pouvaient être bénéfiques pour les réactions d'alkylation opérant par mémoire de chiralité, autant pour l'excès énantiomérique que pour le rendement. Pour savoir si c'est également le cas pour l'hétérocouplage oxydant d'énolates, nous avons effectué des réactions en présence de cosolvants (Tableau 23).



Entrée	Cosolvant	Rdt (%)	ee (%)
1	/	44	65
2	DMPU	44	62
3	TMEDA	38	62

**Tableau 23.** Etude de l'effet des cosolvants

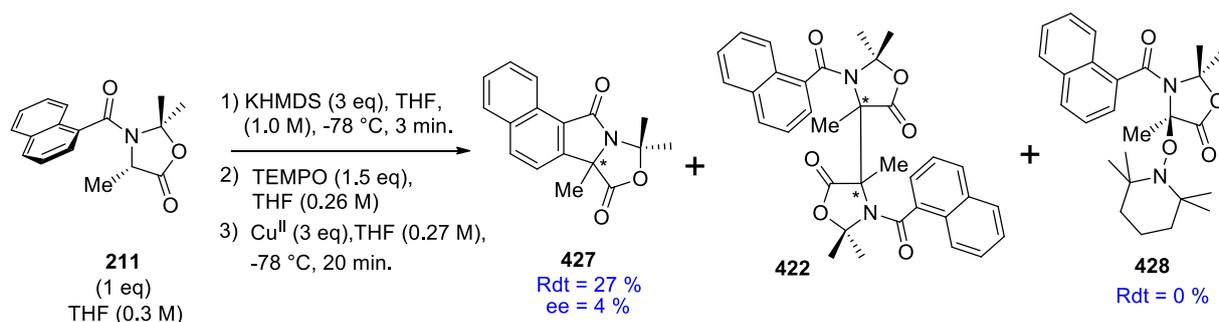
Contrairement à l'alkylation opérant par mémoire de chiralité, les cosolvants ont une influence négligeable sur la réaction d'hétérocouplage oxydant d'énolates opérant par mémoire de chiralité, en changeant très peu les rendements ou l'excès énantiomérique.

## II.3. Etudes mécanistiques

Nous avons effectué un court travail d'étude mécanistique, le but étant de mieux comprendre la nature du radical que nous générons et de mieux comprendre quel type de réactions il est capable de réaliser.

### II.3.1. Piégeage de radical

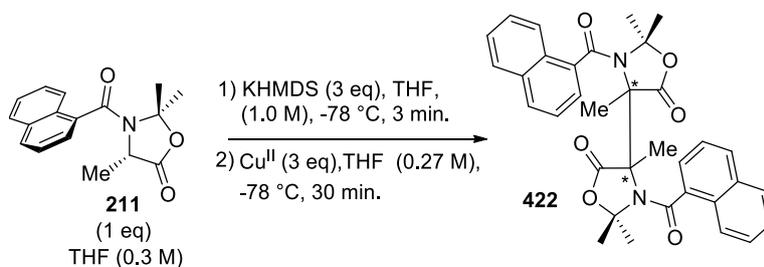
Nous avons donc essayé de piéger le radical avec du TEMPO. Afin de vérifier la nature radicalaire de l'intermédiaire, l'oxazolidinone **211** a d'abord été déprotoné, puis le TEMPO a été rajouté dans le milieu réactionnel, enfin l'oxydant a été additionné (Schéma 71).



**Schéma 71.** Tentative de piégeage du radical au TEMPO

Nous n'avons pas observé l'adduit du TEMPO attendu **428** en fin de réaction. La synthèse conduit à la dimérisation de l'oxazolidinone en **422** et, plus surprenant, à la synthèse du produit **427**.

Nous avons cherché à effectuer la réaction sans TEMPO et uniquement avec l'oxazolidinone, la base et l'oxydant pour voir si le produit de cyclisation se formait en milieu oxydant avec le complexe de cuivre et sans partenaire de couplage (Schéma 72).



**Schéma 72.** Tentative de formation du produit **427**

En l'absence de TEMPO, aucun produit de cyclisation n'est observé. Le produit majoritaire obtenu (non isolé) est le produit de dimérisation de l'oxazolidinone en **422**. Cela montre que le TEMPO est nécessaire pour cette réaction.

Le TEMPO peut potentiellement également jouer le rôle d'oxydant. Il se peut que ce dernier oxyde l'énolate qui cyclise avant même l'ajout de cuivre.

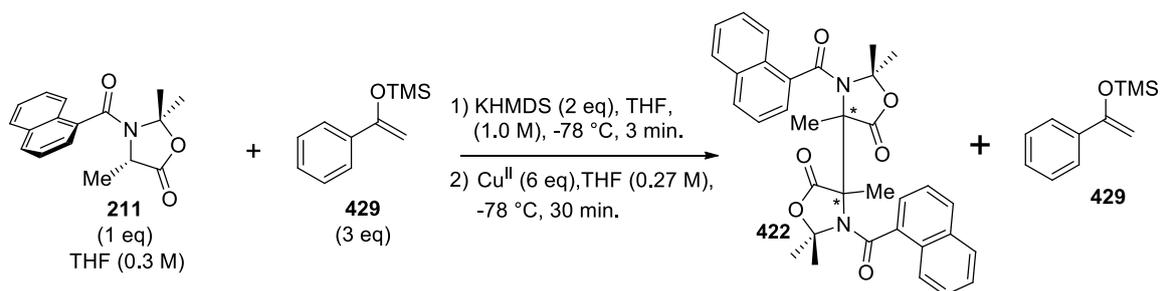
Nous avons donc synthétisé le racémique dans les mêmes conditions pour mesurer l'excès énantiomérique de ce produit inattendu. Cependant ce dernier est presque nul.

Une étude plus poussée de cette réaction aurait pu être envisageable, mais l'excès énantiomérique de cette réaction était particulièrement faible et ce projet s'éloignait des objectifs principaux de cette thèse.

### II.3.2. Réaction avec un éther d'énol silylé

Nous avons voulu étudier la réaction de couplage de l'oxazolidinone **211** avec l'éther d'énol silylé dérivé de l'acétophénone **429**, synthétisé en une étape. Si cette réaction pouvait

fonctionner, cela ne serait plus un hétérocouplage oxydant d'énolates mais se rapprocherait des couplages oxydants classiques (Schéma 73).

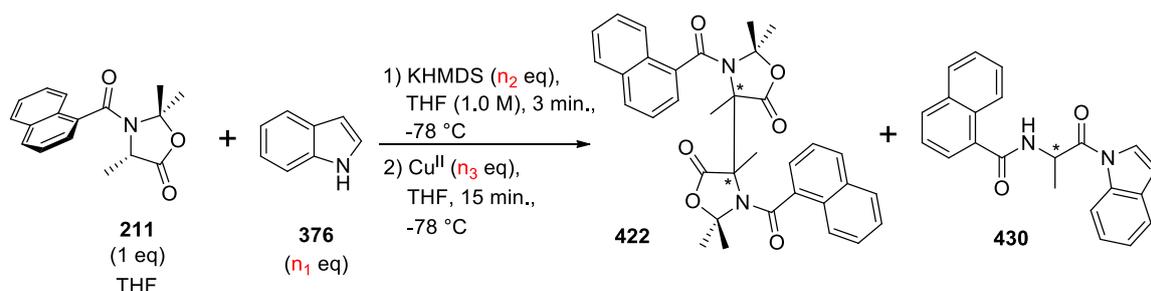


**Schéma 73.** Couplage oxydant avec l'éther d'énol silylé **429**

Dans le brut réactionnel de la réaction, nous avons observé une quantité importante de dimère de l'oxazolidinone **422**, ainsi que de l'éther d'énol silylé **429** n'ayant pas réagi. Cela suggère que le partenaire de couplage doit être sous forme d'énolate pour réagir. Ce constat abonde dans le sens du mécanisme que proposent Baran et son équipe : une complexation du cuivre aux deux énolates est nécessaire dans le mécanisme du couplage (Schéma 56).

### II.3.3. Couplage direct avec des motifs indoliques

Durant ses travaux sur l'hétérocouplage oxydant d'énolates, l'équipe de Baran a décrit une méthode de couplage direct entre une carvone et l'indole **376**. Inspirés par ces résultats, nous avons effectué la réaction d'hétérocouplage entre l'indole **376** et l'oxazolidinone **211** (Tableau 24).



Entrée	$n_1$	$n_2$	Type de déprotonation	$n_3$	Rdt (%) produit <b>422</b>	Rdt (%) Produit <b>430</b>
1	3	5	<i>In situ</i>	5	48	10
2	4	6	<i>In situ</i>	6	43	12
3	4	6	Séparé	6	40	13

**Tableau 24.** Tentative de couplage direct avec l'indole

La réaction effectuée dans les conditions décrites précédemment n'a pas donné le produit souhaité (entrée 1). En effet, dans ces conditions, le produit formé majoritairement est le dimère de l'oxazolidinone **422**. Un produit **430** minoritaire provenant de l'addition nucléophile de l'azote de l'indole sur la lactone est également observé. Cela signifie que l'indole est au

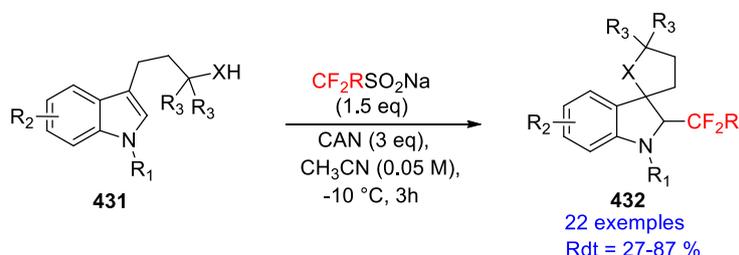
moins partiellement déprotoné, mais que le couplage ne fonctionne pas. Cette réaction a été effectuée deux fois, aboutissant au même résultat.

L'augmentation du nombre d'équivalents d'indole, de base et d'oxydants (entrée 2) ne permet pas d'obtenir le produit de couplage.

Le fait de déprotoner l'indole séparément, ce dernier étant assez riche en électrons, pendant 20 minutes à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et de rassembler les anions pour effectuer le couplage (entrée 3) ne change pas le résultat.

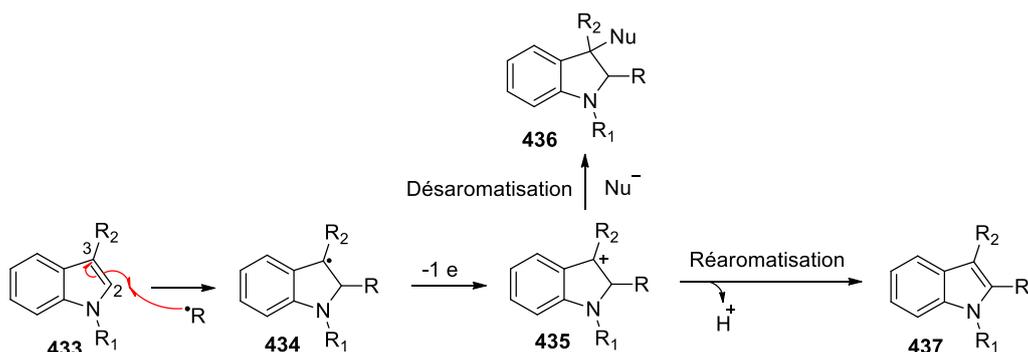
Le couplage ne fonctionnant pas avec un indole non-substitué, nous avons souhaité étudier la réaction avec différents indoles différemment substitués en position 1 et 3.

Dans notre laboratoire, il a été décrit récemment qu'il est possible d'introduire des radicaux, notamment des groupements fluorés, en position 2 d'un indole N-protégé et 3 substitué<sup>[89]</sup> (Schéma 74). La substitution en position 3 n'est pas nécessaire pour la réaction, cependant, sans cette substitution, il y a une compétition entre l'insertion du radical en position 3 et 2.



**Schéma 74.** Insertion de radicaux en position 3 et cyclisation

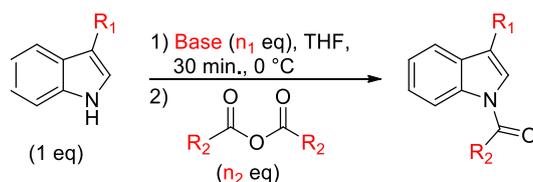
Le résultat de cette substitution peut aboutir à une désaromatisation ou réaromatisation, dépendant du fait que le carbocation intermédiaire soit intercepté ou non par un nucléophile (Schéma 75).



**Schéma 75.** Mécanisme proposé de l'addition radicalaire en position 2 d'un indole suivie d'une réaromatisation ou d'une désaromatisation

Pour effectuer les tests d'addition radicalaire énantiosélective, il a été nécessaire de synthétiser différents indoles (Tableau 25).

<sup>[89]</sup> Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent G. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 6336



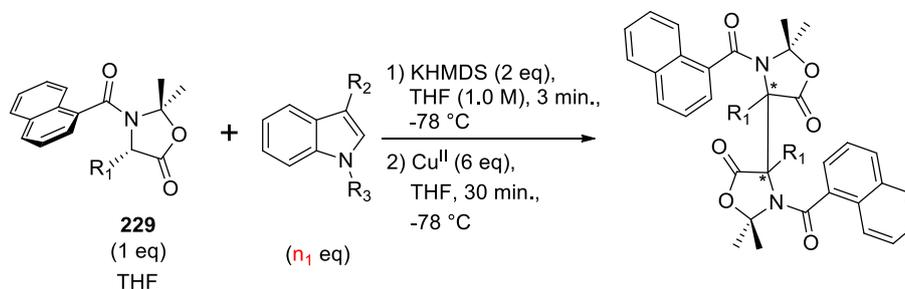
Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Base (n <sub>1</sub> )	n <sub>2</sub>	produit	Rdt (%)
1	Me	CF <sub>3</sub>	BuLi (1.1)	1.1	<b>438</b>	83
2	CO <sub>2</sub> Me	CF <sub>3</sub>	NaH (1.2)	1.5	<b>439</b>	20
3	CO <sub>2</sub> Me	Boc	NaH (1.5)	1.5	<b>440</b>	93

**Tableau 25.** Synthèse d'indoles N-protégés

Il a été décrit que l'addition radicalaire fonctionnait mieux avec des indoles appauvris en électrons. En général, le groupement acétyle est utilisé comme groupement protecteur de l'azote de l'indole. Le problème de l'acétyle est que ce dernier peut être déprotoné dans des conditions basiques et peut effectuer des réactions parasites. Nous avons donc opté pour la protection des indoles par un groupement trifluoroacétyle, ce dernier n'étant pas déprotonable.

La réaction de protection du 3-méthylester indole (entrée 2) fonctionne mal. En effet, avec cet indole, le groupement protecteur est particulièrement instable. Le groupement protecteur est enlevé même en milieu très peu basique (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

Les réactions dans des conditions d'addition radicalaire ont été effectuées (Tableau 26).



Entrée	R <sub>1</sub>	Oxazolidinone	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Indole	n <sub>1</sub>	Dimère conv (%) <sup>a</sup>
1	Me	<b>211</b>	H	Me	<b>441</b>	3	61
2	Me	<b>211</b>	Me	COCF <sub>3</sub>	<b>438</b>	3.2	59
3	Me	<b>211</b>	CO <sub>2</sub> Me	COCF <sub>3</sub>	<b>439</b>	4	0
4	Me	<b>211</b>	CO <sub>2</sub> Me	Boc	<b>440</b>	4	82
5	<i>i</i> -Pr	<b>199</b>	CO <sub>2</sub> Me	Boc	<b>440</b>	4	83

<sup>a</sup> conversion déterminé par spectroscopie RMN du brut réaction par intégration du dimère et de l'oxazolidinone qui n'a pas réagit

**Tableau 26.** Couplage oxydant direct avec différents indoles

Malheureusement, aucune de ces réactions n'a permis d'obtenir le produit souhaité. Dans le brut réactionnel peuvent être observés du produit de dimérisation de l'oxazolidinone ainsi que l'oxazolidinone n'ayant pas réagit, de l'indole intact ou sans groupement protecteur.

L'augmentation de la formation de dimère l'oxazolidinone **211** (entrée 3-4) provient très certainement de la stabilité du groupement protecteur Boc. En effet, si le groupement protecteur est enlevé, l'azote libre de l'indole peut être déprotoné par la base, et réduire ainsi l'efficacité de la déprotonation de l'oxazolidinone **211**.

La réaction avec l'indole instable **439** a pu être réalisée en le mettant en réaction directement après sa purification (entrée 3). Dans le brut réactionnel, ne sont observés que l'oxazolidinone **211** n'ayant pas réagi ainsi que l'indole **438** déprotégé.

Nous avons voulu étudier le couplage avec l'oxazolidinone **199** dérivé de la valine (entrée 5). Cependant, aucun produit de couplage n'est détecté, seulement du produit de dimérisation. Il semble que le couplage direct avec les indoles ne soit pas une stratégie que nous pouvons envisager avec les radicaux que nous générons. Tous les résultats précédents, notamment la tentative de couplage avec l'éther d'énol silylé **429**, suggèrent que les radicaux que nous générons ne peuvent être couplés qu'avec des énolates libres. Cela corrobore avec le mécanisme que proposent Baran et coll., en émettant l'hypothèse d'un intermédiaire réactionnel passant par une complexation entre le complexe de cuivre et les deux énolates (Schéma 56).

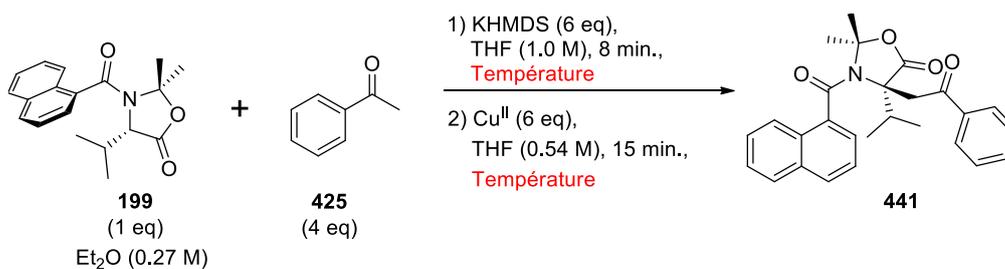
Nous avons donc choisit de poursuivre le projet en étudiant le couplage avec différentes oxazolidinones ainsi que différents dérivés de l'acétophénone.

## II.4. Extensions

### II.4.1. Série Valine

Les conditions d'alkylation de l'oxazolidinone dérivée de la valine **199** sont différentes de celle dérivée de l'alanine **211**. La déprotonation est plus difficile à cause de l'encombrement de l'isopropyle. De plus, les meilleurs résultats sont obtenus dans l'éther diéthylique.

Nous avons donc souhaité étudier la réaction d'hétérocouplage oxydant d'énolates avec l'oxazolidinone **199** dans des conditions proches de celles décrites pour son alkylation (Tableau 27).

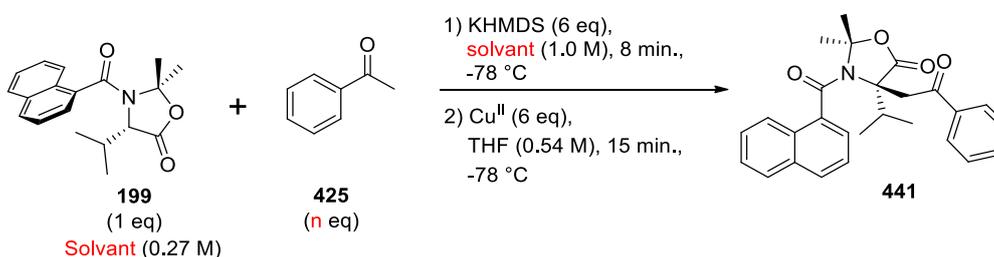


Entrée	Température (°C)	Rdt (%)	ee (%)
1	0	0	/
2	-78	39	16
3	-85	67	10

**Tableau 27.** Premières réactions et étude de la température sur la réaction

Le produit souhaité est formé avec des rendements convenables à -78 °C (entrée 2) et à -85 °C (entrée 3). La réaction est dépendante de la température avec une différence significative de rendement entre -78 °C et -85 °C. Les rendements sont meilleurs à très basse température. A 0 °C (entrée 1), aucun produit n'est observé, seulement la dégradation de l'oxazolidinone **199**.

En revanche, les excès énantiomériques sont faibles dans tous les cas. Nous avons donc décidé d'effectuer un travail d'optimisation afin d'accéder au produit avec de meilleurs excès énantiomériques (Tableau 28).



Entrée	n	Solvant oxazolidinone	Solvant KHMDS	Rdt (%)	ee (%)
1	4	Et <sub>2</sub> O	THF	39	16
2	4	Et <sub>2</sub> O	Toluène	0	/
3	4	THF	THF	54	10
4	2	Et <sub>2</sub> O	THF	64	10

**Tableau 28.** Optimisation du couplage avec l'oxazolidinone **199**

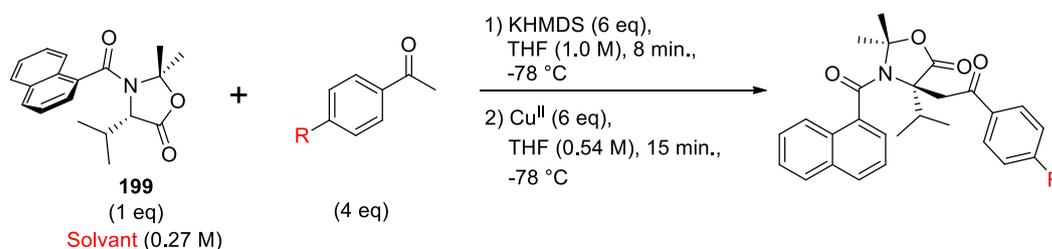
Comme le solvant s'avère être un paramètre influant grandement sur le résultat des réactions d'alkylation, nous avons fait varier les solvants dans lesquels sont solubilisés l'oxazolidinone **199** ainsi que la base.

Quand la base est solubilisée dans du toluène (entrée 2), aucun produit n'est détecté, seulement de la dégradation de l'oxazolidinone **199**. Effectuer la réaction dans le THF (entrée 4) semble améliorer le rendement, mais l'excès énantiomérique est encore plus faible.

Dans l'optimisation du couplage de l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine, nous avons pu constater que le nombre d'équivalents d'acétophénone jouait un rôle important sur le résultat de la réaction.

Effectuer la réaction avec deux équivalents d'acétophénone **425** (entrée 4) permet l'obtention du produit avec un rendement très correct, cependant l'excès énantiomérique n'est pas meilleur.

Il a alors été envisagé d'effectuer la réaction avec différents dérivés de l'acétophénone pour étudier l'effet de la densité électronique du partenaire de couplage sur la réaction (Tableau 29).



Entrée	R	Solvant	Produit	Rdt (%)	ee (%)
1	H	THF	<b>441</b>	54	10
2	H	Et <sub>2</sub> O	<b>441</b>	39	16
3	OMe	Et <sub>2</sub> O	<b>442</b>	41	14
4	NO <sub>2</sub>	THF	<b>443</b>	57	6

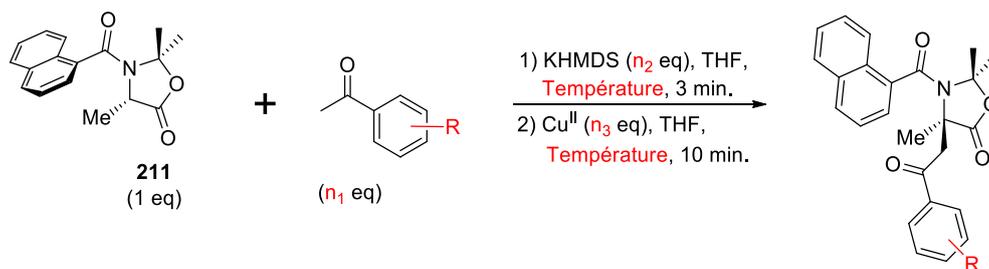
**Tableau 29.** Etude du couplage de l'oxazolidinone **199** avec différents dérivés de l'acétophénone

Le résultat du couplage dépend de la densité électronique du partenaire de couplage. Les cétones pauvres en électrons (entrée 4) permettent l'obtention de meilleurs rendements mais des excès énantiomériques plus faibles. Cependant, la tentative de couplage oxydant avec un dérivé de l'acétophénone riche en électrons (entrée 3) ne permet pas d'augmenter significativement l'excès énantiomérique.

La stéréosélectivité du couplage oxydant d'énolate avec l'oxazolidinone **199** étant particulièrement faible et faute de piste viable pour une optimisation efficace et rapide, nous avons choisi de concentrer nos efforts sur l'hétérocouplage avec l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine.

#### II.4.2. Série alanine

Pour étudier l'effet de la densité électronique du partenaire de couplage sur la réaction, nous avons effectué la réaction d'hétérocouplage oxydant entre l'oxazolidinone **211** et différents dérivés de l'acétophénone substituée avec des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs (Tableau 30). Nous avons également, par la même occasion, étudié l'influence de la température et du type de déprotonation sur la réaction.



Entrée	R	Produit	Température (°C)	Type de déprotonation <sup>a</sup>	Rdt (%)	ee (%)
1	4-NO <sub>2</sub>	<b>444</b>	-78	<i>In situ</i>	73	30
2	4-NO <sub>2</sub>	<b>444</b>	-85	<i>In situ</i>	77	30
3	4-NO <sub>2</sub>	<b>444</b>	-78	Séparé <sup>c</sup>	58	45
4	4-Br	<b>445</b>	-85	<i>In situ</i>	60	40
5	4-CF <sub>3</sub>	<b>446</b>	-78	<i>In situ</i>	0	/
6	H	<b>426</b>	-78	<i>In situ</i>	45	64
7	H	<b>426</b>	-85	<i>In situ</i>	44	65
8	H	<b>426</b>	-85	<i>In situ</i>	48	61
9	H	<b>426</b>	-78	Séparé	37	64
10	4-OMe	<b>447</b>	-78	<i>In situ</i>	56	68
11	4-OMe	<b>447</b>	-85	<i>In situ</i>	58	60
12	4-OMe	<b>447</b>	-78	Séparé	38	74
13	2-OMe	<b>448</b>	-78	<i>In situ</i>	traces	N.D.
14	4-NMe <sub>2</sub>	<b>449</b>	-78	<i>In situ</i>	56	74
15	4-NMe <sub>2</sub>	<b>449</b>	-78	Séparé	23	44
16	2,4,6-OMe	<b>450</b>	-78	<i>In situ</i>	0	/
17	2,4,6-OMe	<b>450</b>	-78	Séparé	0	/

<sup>a</sup> *In situ* =  $n_1 = 4$ ,  $n_2 = n_3 = 6$ ; Séparé =  $n_1 = 3$ ,  $n_2 = 7$ ,  $n_3 = 4$  <sup>c</sup>  $n_1 = 4$ ,  $n_2 = 8$ ,  $n_3 = 4$

**Tableau 30.** Etude de la densité électronique, de la température et du type de déprotonation

Les cétones pauvres en électrons (entrées 1-5) génèrent le produit attendu avec de bons rendements, mais de faibles excès énantiomériques, à l'exception du produit **446** qui n'est pas détecté (entrée 5). Inversement, avec les groupements riches en électrons (entrées 10-17), il est possible d'obtenir le produit avec des rendements plus modestes mais de bons excès énantiomériques.

Le produit **450** n'est pas détecté (entrées 16-17). Il est possible que la déprotonation de cette cétone soit particulièrement difficile.

La température semble peu influencer sur le résultat de la réaction (entrées 2, 4, 7, 8, 11), contrairement à l'oxazolidinone **199**. Il n'y a pas de changement majeur entre -78 °C ou -85 °C.

La déprotonation séparée (entrées 3, 9, 12, 15, 17) permet d'obtenir des résultats différents de la déprotonation *in situ*. Dans certains cas, comme pour le produit **444** (entrée 3) ou **447** (entrée 12), les rendements sont plus faibles mais les excès énantiomériques meilleurs; cependant pour le produit **448** (entrée 15), la déprotonation séparée donne un résultat moins bon qu'en déprotonation *in situ* (entrée 14), autant pour le rendement que pour l'excès énantiomérique.

Les meilleurs excès énantiomériques étant obtenus avec les cétones riches en électrons, nous avons envisagé d'effectuer la réaction avec des acétyles portés par des hétérocycles aromatiques riches en électrons.

## II.5. Extension aux acétyles d'hétérocycles aromatiques

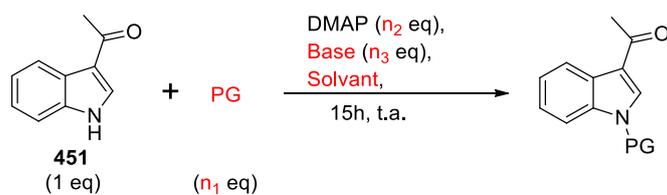
Comme cela a été vu précédemment, il semble que le couplage oxydant que nous développons ne fonctionne qu'en présence d'un énolate libre. En outre, plus les cétones sont riches en électrons, plus l'excès énantiomérique est bon. C'est pourquoi, nous avons initié le couplage oxydant d'énolates entre l'oxazolidinone **211** et un acétyle directement substitué par un hétérocycle aromatique. Nous avons commencé cette étude par le couplage avec un acétyle en position 3 d'un indole protégé. Nous avons choisi la position 3 car c'est une position souvent étudiée dans la chimie des indoles.

### II.5.1. Groupements protecteurs

Dans ce but, il a été nécessaire de synthétiser différents 3-acétylindoles N-substitués<sup>[90]</sup> (Tableau 31).

---

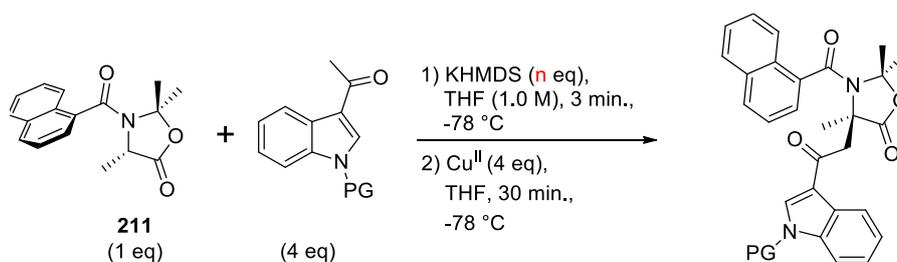
<sup>[90]</sup> a) Veale, C. G. L.; Zoraghi, R.; Young, R. M.; Morrison, J. P.; Pretheeban, M.; Lobb, K. A.; Reiner, N. E.; Andersen, R. J.; Davies-Coleman, M. T. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 355 b) Guangchang, L.; Xu B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 869 c) Wu, X.; Ting See, J. W.; Xu, K.; Hirao, H.; Roger, J.; Hierso, J-C.; Zhou, J. S. *Angew. Int. Ed. Chem.* **2014**, *53*, 13573



Entrée	PG ( $n_1$ )	$n_2$	Base ( $n_3$ )	Solvant	produit	Rdt (%)
1	TsCl (1.1)	0.05	Et <sub>3</sub> N (1.5)	DCM	452 Ts	89
2	Boc <sub>2</sub> O (2)	0.1	/	CH <sub>3</sub> CN	453 Boc	82
3	(1.1)	/	DBU (0.2)	CH <sub>3</sub> CN	454 CO <sub>2</sub> Et	60

**Tableau 31.** Protection des 3-acétylindoles

Une fois ces acétylindoles protégés, nous les avons mis en réaction afin d'effectuer l'hétérocouplage oxydant entre ces composés et l'oxazolidinone **211** (Tableau 32).



Entrée	Indole	n	Type de déprotonation	Produit	Rdt (%)	ee (%)
1		10	Séparé	<b>455</b>	12	60
2		10	<i>In situ</i>	<b>456</b>	46	86
3		8	Séparé		57	84
4		10	<i>In situ</i>	<b>457</b>	16	91
5		8	Séparé		0	/

**Tableau 32.** Hétérocouplage oxydant avec des 3-acétylindoles

Les réactions fournissent toutes le produit souhaité, il est donc possible d'effectuer le couplage oxydant avec un acétyl portant un hétérocycle aromatique.

Avec le groupement protecteur tosyle (entrée 1), le produit est formé en faible quantité avec un excès énantiomérique correct. Quand l'indole est protégé par un groupement éthylcarbamate (entrées 4-5), la réaction par déprotonation séparée (entrée 5) ne permet pas de synthétiser le produit souhaité, cependant, quand la déprotonation est faite *in situ* (entrée 4), le produit est formé en faible quantité avec une très bonne stéréosélectivité. Dans ce cas, les faibles rendements proviennent probablement de la légère instabilité du groupement protecteur de l'indole. En effet, à la fin de la réaction, de l'indole déprotégé peut être observé dans le brut réactionnel. Quant à l'indole protégé par un groupement Boc (entrées 2-3), les déprotonations séparées (entrée 3) ainsi que *in situ* (entrée 2) permettent de synthétiser le produit en quantité décente avec une très bonne stéréosélectivité. La déprotonation séparée permet d'obtenir un meilleur rendement, mais avec un excès énantiomérique légèrement plus faible que la déprotonation *in situ*.

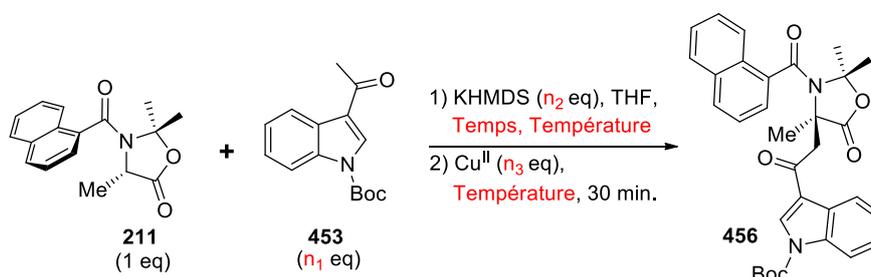
## II.5.2. Optimisation

L'hétérocouplage oxydant avec des acétyles portant des hétérocycles aromatiques protégés par un groupement Boc, groupement très souvent utilisé dans la littérature et facilement déprotégeable, est donc une stratégie à fort potentiel pour la suite de notre projet. C'est pourquoi, nous avons choisi d'effectuer une optimisation des conditions de couplages avec l'indole **453** (Tableau 33). En effet, il est possible que la réactivité de ces composés soit légèrement différente de la réactivité de l'acétophénone et ses dérivés, comme cela a pu être constaté pour la déprotonation séparée (entrée 3) qui conduit au produit **456** avec un résultat prometteur.

Le travail d'optimisation a été concentré sur l'étude des paramètres dont nous avons observé avoir une influence sur l'hétérocouplage oxydant avec l'acétophénone. Les paramètres étudiés sont donc :

- Le nombre d'équivalents d'indoles.
- Les conditions de déprotonation (équivalent de base, type de déprotonation, temps de déprotonation).
- Le nombre d'équivalents d'oxydants.

Nous avons souhaité également confirmer que l'abaissement de la température n'influe pas sur le résultat.



Entrée	$n_1$	Température (°C)	$n_2$	Temps de déprotonation (min)	Type de déprotonation	$n_3$	Rdt (%)	ee (%)
<b>1</b>	<b>4</b>	<b>-78</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>In situ</b>	<b>4</b>	<b>46</b>	<b>86</b>
2	4	-78	10	2	In situ	4	24	84
3	4	-85	10	3	In situ	4	43	80
4	4	-78	8	3	Séparée	4	57	84
5	4	-78	8	3	Séparée	2	51	78
6	4	-78	6	3	In situ	4	38	82
7	3	-78	10	3	In situ	4	47	74
<b>8</b>	<b>3</b>	<b>-78</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>Séparée</b>	<b>4</b>	<b>64</b>	<b>82</b>
9	2	-78	6	3	In situ	4	34	76
10	2	-78	6	3	Séparée	4	43	77
11	1.5	-78	5	3	Séparée	2	34	44

**Tableau 33.** Optimisation de l'hétérocouplage oxydant d'énolates avec l'indole **453**

L'abaissement à un temps de déprotonation de 2 minutes (entrée 2) au lieu de 3 (entrée 1) n'améliore pas l'excès énantiomérique et abaisse le rendement de la réaction. Les études précédentes ont démontré qu'augmenter le temps de déprotonation est néfaste pour l'excès

énantiomérique. 3 minutes est donc un bon temps de déprotonation pour l'obtention du meilleur résultat.

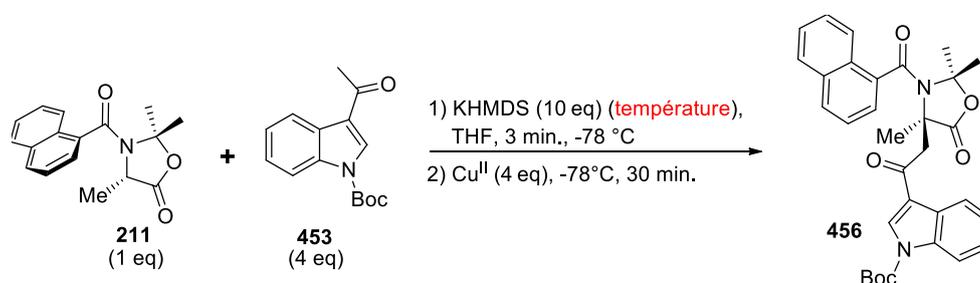
L'abaissement de l'excès de base (entrées 1, 6) induit une baisse du rendement de la réaction.

L'abaissement de l'excès d'oxydant de 4 équivalents (entrée 4) à 2 équivalents (entrée 5) pour la déprotonation séparée aboutit à une légère baisse du rendement et de l'excès énantiomérique. Il est à noter que le résultat reste bon même avec l'utilisation d'un nombre stœchiométrique d'oxydants (deux équivalents sont nécessaires pour les deux transferts électroniques que le mécanisme réactionnel proposé requiert).

L'abaissement à 3 équivalents d'indoles (entrée 7) diminue légèrement l'excès énantiomérique de la réaction. En dessous de 3 équivalents, le rendement et l'excès énantiomérique sont plus faibles.

En général, dans les mêmes conditions, la déprotonation séparée permet un meilleur rendement mais un plus faible excès énantiomérique par rapport à la déprotonation *in situ*. Ainsi, le meilleur rendement est obtenu lors de la déprotonation séparée de 3 équivalents d'indoles (entrée 8), quand le meilleur excès énantiomérique est obtenu lors de la déprotonation *in situ* de 4 équivalents d'indoles (entrée 1). Dans les deux cas, les rendements et les excès énantiomériques restent relativement proches.

Il a été envisagé d'étudier la nécessité ou non de prérefroidir la base avant d'effectuer la déprotonation *in situ*. Ainsi, deux déprotonations dans les mêmes conditions ont été lancées. Dans le premier cas, la base est ajoutée à température ambiante et dans le deuxième cas, la base est préalablement refroidie avant son ajout (Tableau 34).



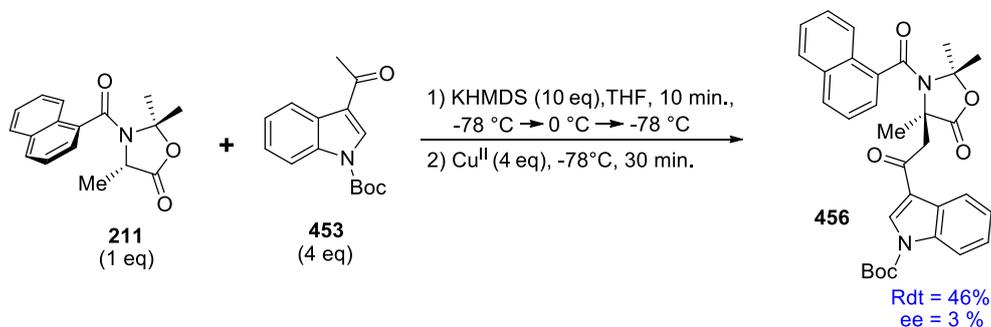
Entrée	Température KHMDS (° C)	Rdt (%)	ee (%)
1	t.a.	44	76
2	-78	46	86

**Tableau 34.** Effet de la température de la base sur la réaction

L'injection de la base à basse température (entrée 2) est légèrement bénéfique pour le rendement de la réaction ainsi que pour l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, cela permet d'améliorer de 10 % l'excès énantiomérique de la réaction par rapport à celle où la base est à température ambiante pendant l'ajout (entrée 1).

Comme cela a été vu précédemment, Flowers et coll. ont démontré que le fait d'effectuer la déprotonation à très basse température, de remonter ensuite cette température brièvement

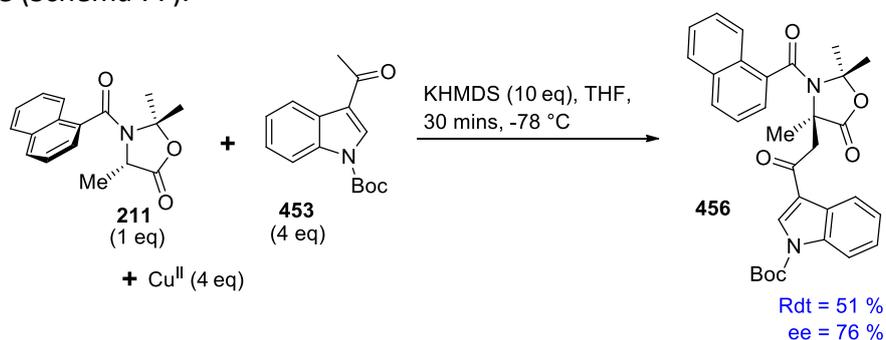
puis de la redescendre, permet d'avantager les hétéroagrégats et augmenterait la chimiosélectivité de la réaction. Nous avons donc tenté d'effectuer l'hétérocouplage oxydant dans ces conditions dans l'objectif d'étudier l'effet de cette stratégie sur le rendement et l'excès énantiomérique (Schéma 76).



**Schéma 76.** Etude du réchauffement des énolates pour la favorisation de l'hétéroagrégation

Sans surprise, cette stratégie inhibe quasi totalement l'énantiosélectivité de la réaction, induisant la synthèse du produit **456** avec un excès énantiomérique de 3 %. De plus, le rendement n'est pas amélioré.

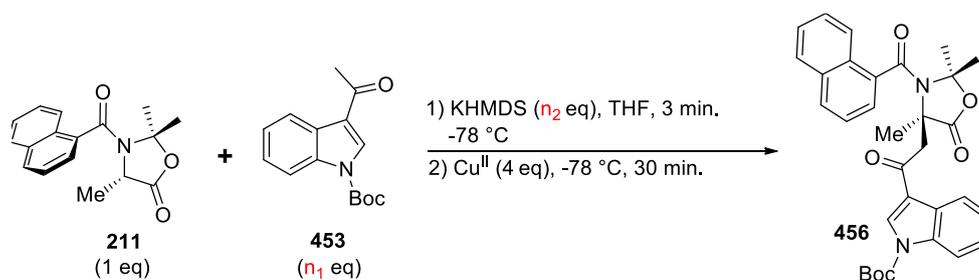
Tout comme pour l'hétérocouplage oxydant d'énolates avec l'acétophénone, un test de couplage avec l'oxydant mis *in situ* avec l'oxazolidinone et l'indole, avant la déprotonation, a été effectué (Schéma 77).



**Schéma 77.** Test de couplage avec l'oxydant *in situ*

Contrairement à l'hétérocouplage oxydant d'énolates avec l'acétophénone, il est possible de former le produit avec un résultat correct en mettant le complexe de cuivre oxydant directement dans le ballon réactionnel avant la déprotonation. Cependant, les résultats de ce test restent plus faibles que les résultats obtenus lors de l'ajout de l'oxydant séquentiel.

Dans un souci d'étude de la reproductibilité, deux réactions avec une déprotonation *in situ* ainsi qu'une réaction avec une déprotonation séparée ont été effectuées dans les mêmes conditions deux fois (Tableau 35).



Entrée	$n_1$	$n_2$	Type de déprotonation	Rdt (%)	ee (%)
1	4	10	<i>In situ</i>	42	86
2	4	10	<i>In situ</i>	46	86
3	4	6	<i>In situ</i>	38	82
4	4	6	<i>In situ</i>	43	80
5	4	8	Séparé	57	84
6	4	8	Séparé	51	71

**Tableau 35.** Tests de reproductibilité des méthodes de déprotonation

Concernant les tests en déprotonation *in situ* effectués deux fois (entrées 1-4), il peut être observé une faible variation du rendement et peu de modification de l'excès énantiomérique. Concernant le test en déprotonation séparée, une plus grande variation de l'excès énantiomérique peut être observée. Même si les deux tests de reproductibilité aboutissent à des résultats proches, la déprotonation *in situ* permet un résultat plus reproductible.

Des tests de cannulation à froid ont été réalisés, mais les résultats ne sont pas probants.

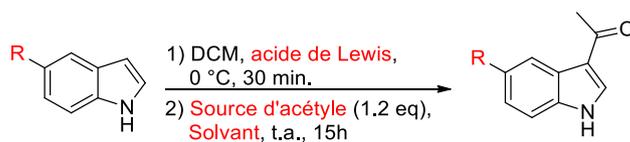
Après avoir étudié de nombreux paramètres avec différents partenaires de couplage ainsi que différentes oxazolidinones, nous avons appliqué la méthodologie développée et optimisée au cours de cette thèse à différents hétérocycles aromatiques afin d'étendre le champ des molécules synthétisées par cette stratégie.

### II.5.3. Extension et exemplification

Il a été nécessaire de synthétiser différents hétérocycles aromatiques possédant des acétyles pour pouvoir étudier l'hétérocouplage oxydant d'énolates par mémoire de chiralité de ces derniers.

A partir d'indoles substitués en position 5, il est possible d'effectuer des réactions d'acylation en milieu acide pour introduire un acétyle en position 3 de ces indoles<sup>[91]</sup> (Tableau 36).

<sup>[91]</sup> a) Kaliyaperumal, S. A.; Shyamapada, B.; Sharad, P. S.; Syam, K., U., K. *Synlett* **2017**, 28, 1057 b) De Luca, L.; Barreca, M. L.; Ferro, S.; Iraci, N.; Michiels, M.; Christ, F.; Debyser, Z.; Witvrouw, M.; Chimirri, A. A. *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 2891 c) Venkatanarayana, M.; Dubey, P. K. *Lett. In Org. Chem.*, **2011**, 8, 656



Entrée	R	Acide de Lewis (eq)	Source d'acétyle	Solvant	Produit	Rdt (%)
1	Br	SnCl <sub>4</sub> (1.1 eq)	Anhydride acétique	MeNO <sub>2</sub>	<b>458</b>	95
2	OMe	Me <sub>2</sub> AlCl (2.0 eq)	Chlorure d'acétyle	/	<b>459</b>	71
3	NO <sub>2</sub>	SnCl <sub>4</sub> (1.2 eq)	Chlorure d'acétyle	/	<b>460</b>	74

**Tableau 36.** Synthèse de 3-acétylimidazoles

Une fois les imidazoles acétylés synthétisés, il est nécessaire d'insérer un groupement protecteur sur l'atome d'azote de ces derniers ainsi que d'autres hétérocycles aromatiques pour être mis en condition de couplage avec l'oxazolidinone **211**. Au vu des résultats précédents, le groupement Boc a été choisi comme groupement protecteur<sup>[92]</sup> (Tableau 37).

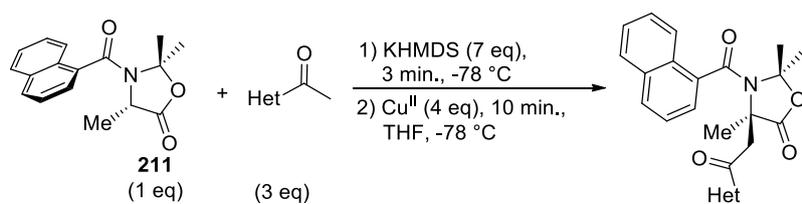


Entrée	acétyle	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	Produit	Rdt (%)
1		0.3	2		96
2		0.1	2		63
3		0.1	2		66
4		0.1	3		95

**Tableau 37.** Protection d'hétérocycles aromatiques

Une fois ces molécules en main, un travail d'extension a été réalisé (Tableau 38).

<sup>[92]</sup> a) Veale, C. G. L.; Zoraghi, R.; Young, R. M.; Morrison, J. P.; Pretheeban, M.; Lobb, K. A.; Reiner, N. E.; Andersen, R. J.; Davies-Coleman, M. T. J. *Nat. Prod.*, **2015**, *78*, 355 b) Bayindir, S.; Saracoglu, N. *RCS Advances* **2016**, *6*, 7295



Entrée	Hétérocycle aromatique	Type de déprotonation	Produit	Rdt (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>		<i>In situ</i>	<b>456</b>	46	87
2	<b>453</b>	Séparée		64	82
3		Séparée	<b>468</b>	43	80
4 <sup>b</sup>		<i>In situ</i>	<b>469</b>	57	88
5	<b>462</b>	Séparée		82	81
6 <sup>b</sup>		<i>In situ</i>	<b>470</b>	24	94
7	<b>463</b>	Séparée		0	/
8		Séparée	<b>471</b>	0	/
9		Séparée	<b>472</b>	21	82
10		Séparée	<b>473</b>	43	75
11		Séparée	<b>474</b>	58	72

<sup>a</sup> indole = 4 eq, KHMDS = 10 eq, <sup>b</sup> KHMDS = 10 eq

**Tableau 38.** Extension de la réaction

Les résultats sont assez différents de ceux observés avec l'acétophénone et ses dérivés.

La déprotonation *in situ* (entrées 1, 4, 6) dans ce cas permet un meilleur excès énantiomérique tandis que la déprotonation séparée (entrées 2, 5, 7) améliore en général le rendement.

Dans tous les cas où le produit souhaité est formé, la stéréosélectivité de la réaction est particulièrement bonne. Le rendement, quant à lui, dépend grandement de la nature du partenaire de couplage.

En effet, on peut constater, par exemple, que la nature du groupement en position 5 de l'indole influe drastiquement sur le résultat. Un groupement électroattracteur, comme l'indole **463** (entrée 6), induit un faible rendement de la réaction mais un excès énantiomérique particulièrement élevé. La synthèse en déprotonation séparée avec l'indole **463** (entrée 7) ne fonctionne pas. Un autre groupement, comme le brome (entrée 3), permet la synthèse avec un rendement correct de produit et une plus faible, mais néanmoins bonne, énantiosélectivité.

Un groupement électrodonneur comme l'indole **462**, en revanche, est très positif pour la réaction. En effet, le produit est formé en quantité correcte en déprotonation *in situ* (entrée 4) et avec un bon rendement en déprotonation séparée (entrée 5) ainsi qu'une bonne énantiosélectivité dans les deux cas, même si l'énantiosélectivité de la déprotonation séparée est un peu plus faible. L'hétérocouplage oxydant d'énolates en déprotonation *in situ* avec l'indole **462** (entrée 4) a été effectué sur plus grande quantité pour étudier l'effet de la montée en échelle de la réaction. La réaction a été effectuée sur 2 mmol de produit de départ (567 mg d'oxazolidinone **211**) et nous avons été satisfait d'observer un résultat identique à la synthèse sur plus petite échelle (Rdt = 57 %, ee = 89 %). De plus, l'excès d'indole **462** nécessaire à la réaction a été récupéré lors de la purification (1.01 grammes purs).

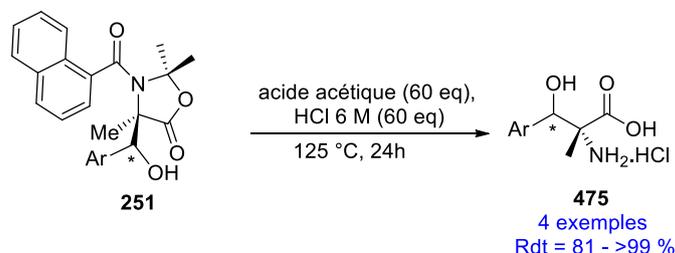
La tentative de couplage avec le dérivé de la coumarine **465** a échoué (entrée 8). Pour le pyrrole **464**, le furane **466** et le thiophène **467**, le rendement est meilleur avec le thiophène **467** (entrée 11) et la meilleure énantiosélectivité se retrouve avec le pyrrole **464** (entrée 9) dans les mêmes conditions. Le furane **466** (entrée 10) aboutit à la synthèse du produit avec un rendement et une énantiosélectivité entre ceux du pyrrole **464** (entrée 9) et du thiophène **467** (entrée 11).

La stratégie développée durant cette thèse a permis d'effectuer l'hétérocouplage oxydant d'énolates par mémoire de chiralité entre l'oxazolidinone **211** et différents hétérocycles aromatiques avec des rendements allant de modestes à bons et de bonnes énantiosélectivités. L'hétérocouplage oxydant d'énolates par mémoire de chiralité est donc une stratégie de synthèse efficace d'oxazolidinones quaternaires.

Pour la synthèse de nouveaux acides aminés quaternaires, il est nécessaire d'étudier la réaction de déprotection des différentes oxazolidinones synthétisées dans notre laboratoire.

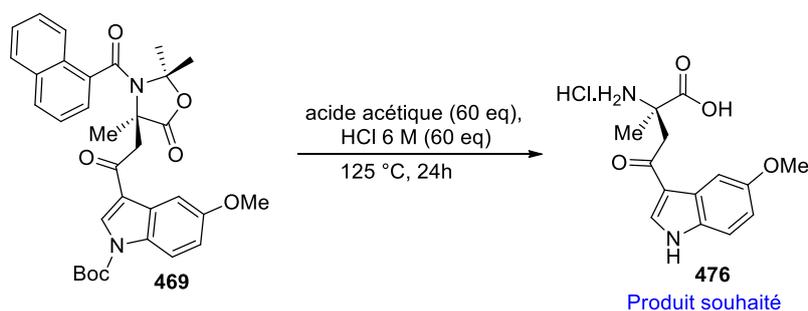
## II.6. Déprotection

Pour effectuer l'hydrolyse des oxazolidinones et obtenir les acides  $\alpha$ -aminés quaternaires correspondants, nous avons mis une oxazolidinone obtenue par hétérocouplage oxydant dans les conditions d'hydrolyses décrites dans le projet d'aldolisation opérant par mémoire de chiralité précédemment développé dans notre laboratoire (Schéma 78).



**Schéma 78.** Hydrolyse des oxazolidinones quaternaires obtenues par aldolisation opérant par mémoire de chiralité

Nous avons donc appliqué ces conditions pour l'hydrolyse d'une des oxazolidinones quaternaires obtenue par hétérocouplage oxydant opérant par mémoire de chiralité (Schéma 79).



**Schéma 79.** Hydrolyse de l'oxazolidinone **469**

Malheureusement, la structure du produit obtenu dans ces conditions réactionnelles n'a pas pu être déterminée. En effet, le produit de cette réaction est une poudre noire qui n'est soluble dans quasiment aucun solvant étudié ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{Acétone}$ ,  $\text{D}_2\text{O}/\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$ , acétonitrile, DMSO, DMSO- $d_6$ , MeOH,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ , DMF- $d_7$ ). Seule l'acétone permet de solubiliser des quantités résiduelles de produit. Plusieurs tentatives d'injection du produit solubilisé dans l'acétone ont été effectuées à différentes concentrations en spectrométrie de masse en vue de confirmer ou non la structure du composé formé, mais aucun signal n'a été détecté, même à la plus haute concentration possible. Un spectre RMN du proton a été accumulé pendant plusieurs heures, solubilisé dans l'acétone deutérée afin d'analyser les pics résiduels, mais malheureusement les pics obtenus ne peuvent pas confirmer ou infirmer la structure du produit.

Après un travail bibliographique, nous avons pu constater que les déprotections d'acides aminés se font souvent en présence de HCl dans le dioxane, au lieu de HCl aqueux. Le fait de solubiliser le HCl dans un solvant organique permet d'accélérer la réaction<sup>[93]</sup>.

Nous avons donc appliqué cette stratégie sur trois oxazolidinones quaternaires **426**, **456** et **469**. Malheureusement, les résultats sont identiques à l'hydrolyse de l'oxazolidinone **469**.

Nous n'avons pas réussi, par manque de temps, au cours de ces travaux à confirmer ou infirmer la possibilité d'hydrolyse des oxazolidinones que nous avons obtenues par hétérocouplage oxydant d'énolates. Cependant, il est possible que de futurs travaux sur cette question soient menés et permettent de décrire l'hydrolyse et la caractérisation des acides  $\alpha$ -aminés quaternaires correspondants aux oxazolidinones formées pendant ces travaux de thèse.

### III. Conclusion

Nous avons réussi, au cours de ces travaux, à prouver qu'il est possible d'effectuer des réactions d'hétérocouplages oxydant d'énolates énantiosélectifs, et plus précisément opérant par mémoire de chiralité.

Nous avons réussi à étudier de nombreux paramètres jouant sur la réaction et à avoir une idée plus précise du fonctionnement de cette dernière. Nous avons appliqué la méthodologie que nous avons développée et optimisée à la synthèse de différentes oxazolidinones quaternaires en réussissant à introduire des acétyles d'hétérocycles aromatiques avec de bonne stéréosélectivité. Les résultats sont reproductibles et peuvent être montés en échelle sans chute du résultat, au moins jusqu'à l'échelle de 2 mmol.

Les résultats de cette réaction sont très substrat-dépendant. Nous n'avons malheureusement pas d'explication rationnelle pour la justification de la différence de résultat lors du changement de substrat et lors du changement du type de déprotonation. Nous n'avons également pas réussi à décrire un acide aminé provenant de la déprotection des nouvelles oxazolidinones obtenues par cette stratégie par manque de temps.

Nous espérons que cette preuve de concept pourra être la base de divers travaux.

Dans un premier temps, il faudrait effectuer l'hydrolyse et caractériser les différents acides  $\alpha$ -aminés quaternaires correspondant aux oxazolidinones quaternaires obtenues au cours de ce projet. De plus, les conditions qui ont été décrites pendant cette thèse pourraient être utilisées pour étudier plus en profondeur le champ des molécules accessibles par cette stratégie, en étudiant d'autres acétyles d'hétérocycles ou d'autres oxazolidinones dérivées de différents acides aminés.

---

<sup>[93]</sup> Giustiniano, M.; Pelliccia, S.; Novellino, E.; Tron, G. C. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1196

Dans un second temps, nous espérons que décrire le premier hétérocouplage oxydant d'énolates énantiosélectif pourra améliorer la visibilité et augmenter les possibilités et idées de nouvelles stratégies de synthèse asymétrique dans ce domaine. De plus, cela élargit le nombre d'exemples très restreint de réactions intermoléculaires radicalaires opérant par mémoire de chiralité décrites dans la littérature.



**Partie 3 : L'alkylation  
d'oxazolidinones tertiaires  
par chimie microfluidique**



Dans cette partie, nous nous intéresserons au projet visant à l'adaptation de l'alkylation d'oxazolidinones opérant par mémoire de chiralité en chimie microfluidique. Nous commencerons par une contextualisation scientifique du projet en recourant à un travail bibliographique sur la chimie des flux continus. Puis, nous aborderons le projet que nous avons mené dans le laboratoire en collaboration avec le laboratoire du Professeur Yoshida, de l'université de Kyoto. Nous concluons ensuite par les perspectives des travaux menés durant cette thèse.

## I. Rappels bibliographiques

La chimie des flux continus est un domaine extrêmement large en synthèse organique. Nous avons décidé d'introduire très brièvement la chimie en flux, par le biais, notamment, d'une comparaison des avantages et limitations du domaine par rapport à la chimie réalisée en ballon réactionnel. L'objectif poursuivi est de décrire les bases, enjeux et limitations de cette chimie pour tout chimiste, même non-spécialiste du domaine. Puis nous introduirons la chimie microfluidique ainsi que la « Chimie Flash ». Nous définirons tout d'abord ce sous-domaine de la chimie microfluidique spécialisée dans le contrôle de réactions passant par des intermédiaires très instables. Nous verrons ensuite quelques exemples permettant de montrer le potentiel de telles réactions. Enfin nous aborderons le matériel utilisé pour mener à bien ce projet, ce qui nous mènera aux différents travaux réalisés au cours de cette thèse.

### I.1. Chimie des flux continus

Le concept de "chimie des flux" définit le fait d'effectuer des transformations chimiques dans un système en flux continu<sup>[94]</sup>. Cela consiste, très généralement, à l'injection de matériel réactionnel, par le biais de pompes, dans des tubes réactionnels, puis à la collecte du résultat de réaction en sortie de tube. La réaction peut être contrôlée en jouant sur différents paramètres :

- Le temps de réaction (appelé en chimie des flux « temps de séjour »). Il est contrôlé très majoritairement par la combinaison de trois paramètres importants :
  - Le débit généré par les pompes permettant d'injecter le produit.
  - La longueur du tube dans lequel la réaction est opérée.
  - Le diamètre interne du tube dans lequel la réaction est effectuée.
- La température de la réaction.
- La concentration de chaque réactif introduit.
- Les équivalents stœchiométriques de chaque réactif introduit.

---

<sup>[94]</sup> Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502

Les tubes étant des cylindres, le volume interne d'un tube réactionnel répond à la formule :

$$V = \pi \times R^2 \times L$$

$V$  étant le volume interne du tube,  $R$  le diamètre interne du tube réactionnel et  $L$  la longueur du tube.

A partir du volume interne et du débit calibré par les pompes, le temps de séjour peut être calculé grâce à l'équation ci-dessous :

$$t = \frac{V}{d}$$

$t$  étant le temps de séjour dans le tube réactionnel,  $V$  le volume interne du tube et  $d$  le débit calibré par les pompes. Le temps de séjour dans le tube peut être calculé à partir des paramètres introduits précédemment. Les deux équations peuvent être résumées par l'équation suivante :

$$t = \frac{\pi \times R^2 \times L}{d}$$

La chimie en flux possède des avantages et des inconvénients propres par rapport à la chimie en ballon réactionnel.

Les avantages de la chimie en flux continu par rapport à la chimie en ballon réactionnel sont les suivants :

- Le temps de réaction peut être contrôlé beaucoup plus efficacement<sup>[95]</sup>. En effet, lorsqu'une réaction est faite dans un ballon réactionnel, il est très difficile de contrôler des réactions de l'ordre de la seconde ou de la minute. Souvent, les réactions en ballon réactionnel, même extrêmement rapides, sont laissées en réaction au moins cinq minutes. Ce temps correspond à un temps confortable pour le chimiste avant d'arrêter la réaction, mais certaines réactions requièrent des temps de réactions beaucoup plus courts pour un bon contrôle de la sélectivité.
- Le mélange efficace du milieu réactionnel peut se faire à l'échelle de la seconde, voire à moins d'une milliseconde.
- Le contrôle de la température est meilleur. Cela est dû au fait que le rapport entre l'aire de la paroi du système et le volume du mélange réactionnel est beaucoup plus grand que dans un ballon. Donc le chauffage ou le refroidissement du milieu réactionnel est plus efficace. De plus, il est possible d'effectuer une étape de réaction rapide à une certaine température, et une autre étape d'une même réaction à une toute autre température, ce qui est impossible à contrôler efficacement dans un ballon réactionnel.
- La sécurité de la réaction peut être améliorée pour les raisons suivantes :
  - La température des réactions exothermiques peut être mieux contrôlée, pour les raisons évoquées précédemment, rendant les réactions exothermiques à grande échelle moins dangereuses.

---

<sup>[95]</sup> Yoshida, J.-I. *Basics of Flow Microreactor Synthesis*, Springer, New York, 2015

- Les réactions à grande échelle font réagir des plus petits volumes qu'en ballon réactionnel puisque la réaction se fait petit à petit dans les tubes réactionnels. Tout le matériel réactionnel n'est pas engagé d'un coup.
- Il est possible de faire des réactions multi-séquentielles<sup>[96]</sup>. Cela est particulièrement intéressant si un intermédiaire réactionnel est instable (explosif) ou toxique. Dans les réactions à grande échelle, ces intermédiaires n'existeront que temporairement dans le système réactionnel et seront générés en plus petite quantité.
- La montée en échelle des réactions est très facile, et ne requiert que très peu d'optimisation, voire aucune. En changeant simplement le volume des réactifs injectés dans le système, ou en effectuant la réaction en parallèle sur plusieurs systèmes identiques, la réaction peut être montée en échelle sans influencer sur les paramètres optimisés précédemment.
- Les réactions en flux peuvent être automatisées. De plus, il est possible de coupler la sortie du réacteur à un système de détection et de créer un système automatisé capable d'étudier la synthèse en sortie ou pendant la réaction.
- Il est également possible de coupler le système de flux avec une technique de purification directement en sortie du système. Il existe actuellement trois techniques de purification utilisées dans cette optique :
  - Le nettoyage en phase solide
  - La séparation chromatographique
  - L'extraction liquide/liquide

Les désavantages de la chimie en flux continu par rapport à la chimie en ballon réactionnel sont les suivants :

- Un équipement très spécifique est nécessaire pour effectuer la réaction (tubes, pompes, seringues...).
- Le système doit être équilibré avant de pouvoir avoir un résultat reproductible. Cela crée un volume mort de perte de produit directement lié à la longueur du système, ce qui induit une perte importante de produit pour les systèmes longs (long temps de réaction) lors de l'optimisation de la réaction.
- Les réactions en flux continu ne tolèrent aucune forme de précipité ou de mélange réactionnel trop dense ou visqueux à cause des surpressions générées dans le système.
- Les réactions lentes sont plus difficilement adaptables en flux continu, à cause de la grande longueur des tubes réactionnels que ces réactions requièrent. Ceci a deux conséquences : un important volume mort ainsi qu'une grande surpression dans le système. En effet, à cause de la perte de charge, plus le système réactionnel est long, plus la surpression dans le système sera élevée. Cela rend le travail d'optimisation un peu plus difficile qu'en ballon réactionnel.

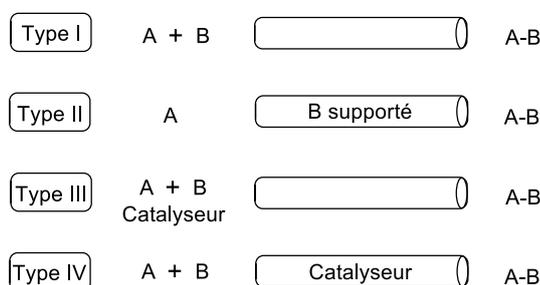
La chimie des flux continus peut être scindée en quatre types de synthèses différentes (Schéma 80) :

- Le type I consiste en la mise en réaction de deux composés qui réagiront dans le tube réactionnel.

---

<sup>[96]</sup> Webb, D.; Jamison, T. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675

- Le type II consiste en la mise en réaction d'un composé avec un autre supporté dans le tube réactionnel.
- Le type III est la catalyse homogène de deux réactifs dans un tube réactionnel.
- Le type IV est la catalyse supportée dans le tube réactionnel de deux réactifs.



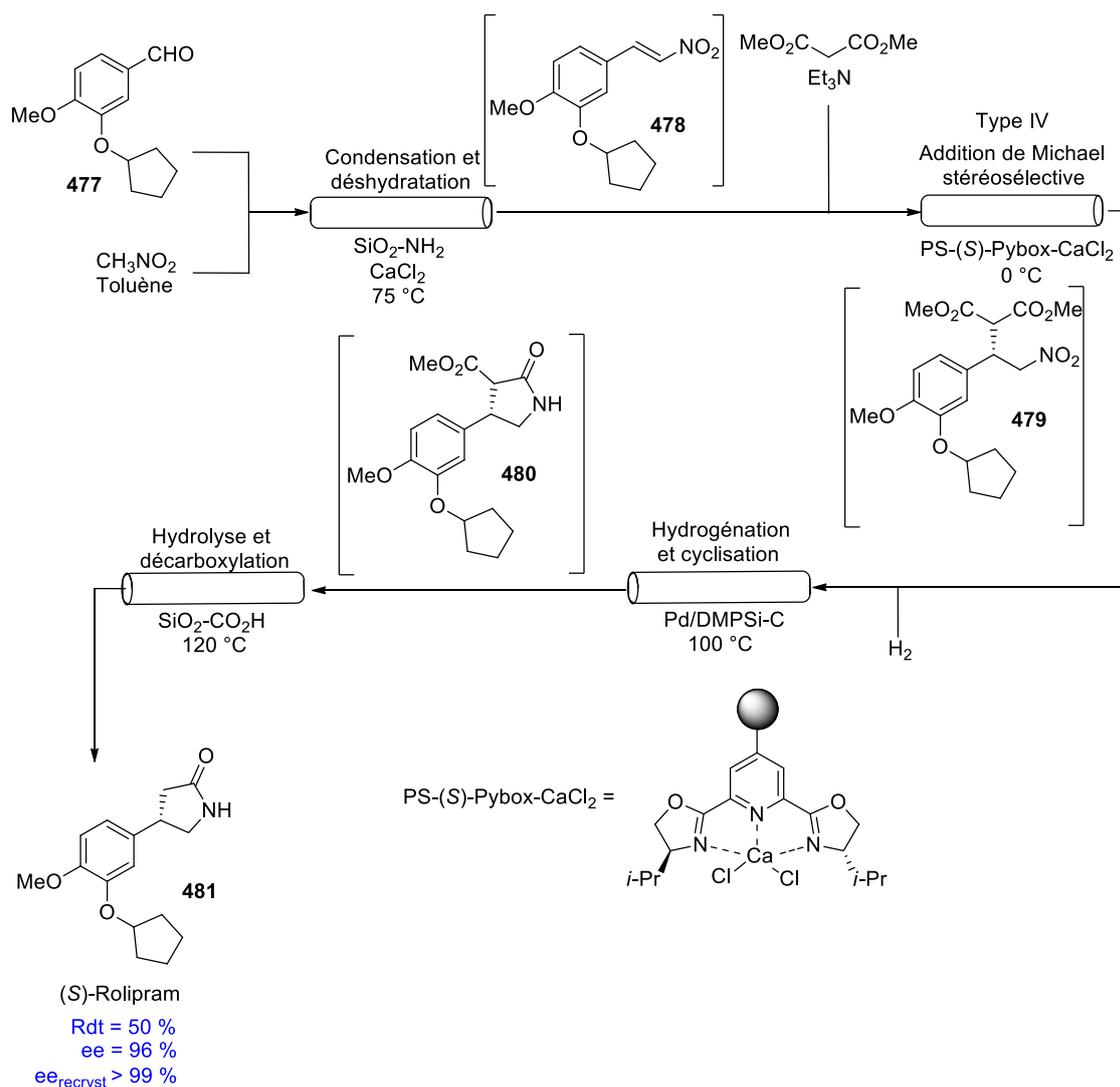
**Schéma 80.** Types de chimie en flux continu

Bien qu'historiquement plus employée en pétrochimie, les recherches de ces dernières décennies dans la chimie en flux continu trouvent de plus en plus d'applications industrielles dans la chimie fine, notamment la synthèse de molécules thérapeutiques à grande échelle<sup>[97]</sup>.

Un exemple récent de synthèse multi-étapes asymétrique de molécules thérapeutiques en flux continu a été décrit par l'équipe de Kobayashi<sup>[98]</sup>. Il est à noter que c'est pour l'instant l'unique exemple de catalyse hétérogène asymétrique pour la synthèse de molécule thérapeutique décrit dans la littérature. Grâce à la mise en place d'un système très élaboré, l'équipe a réussi, en une seule injection, une synthèse en 4 étapes aboutissant à l'obtention du (*S*)-Rolipram **481** avec un excellent excès énantiomérique à partir du composé **477**. L'étape d'introduction de la chiralité est une addition de Michael de type IV (Schéma 81).

<sup>[97]</sup> Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, *20*, 2

<sup>[98]</sup> Tsubogo, T.; Oyamada, H.; Kobayashi, S. *Nature* **2015**, *520*, 329



**Schéma 81.** Synthèse du (S)-Rolipram **481** en flux continu

Les intermédiaires réactionnels sont représentés entre crochets. Le brut réactionnel peut être purifié par recristallisation, ce qui permet l'obtention du (S)-Rolipram **481** énantipur avec un rendement de 50 % sur 4 étapes consécutives dans le même système.

Il est également possible d'effectuer des synthèses asymétriques en flux continu par organocatalyse<sup>[99]</sup> de type III ou IV, par catalyse métallique<sup>[100]</sup> de type III ou IV ou par biocatalyse<sup>[101]</sup>.

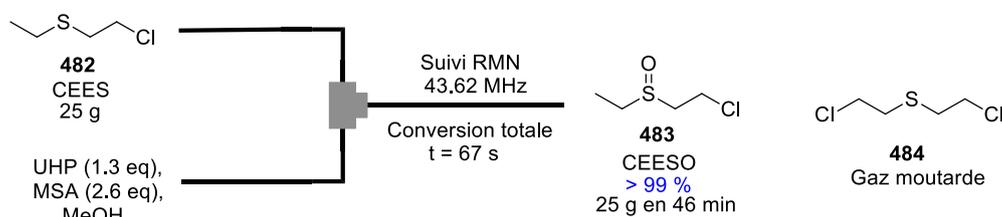
Au-delà de la chimie de synthèse classique, la chimie des flux permet la création d'outils qui répondent à des problématiques sociétales importantes.

<sup>[99]</sup> Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis Reactions and Experimental procedures* Ed; Wiley VCH: Weinheim, **2007** b) Atodiresei, I.; Vila, C.; Rueping, M. *ACS catal.* **2015**, *5*, 1972 c) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Porta, R.; Coccia, F. *Current Organocatalysis* **2015**, *2*, 79 d) Finelli, F. G.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3708

<sup>[100]</sup> Ishitani, H.; Saito, Y.; Kobayashi, S. *Top. Organomet. Chem.* **2016**, *57*, 213

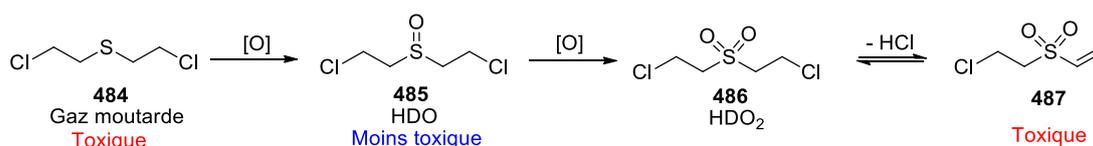
<sup>[101]</sup> Thomas, J. C.; Burich, M. D.; Bandeira, P. T.; Marques de Oliveira, A. R.; Piovan, L. *Biocatalysis* **2017**, *3*, 27

L'équipe de Legros a, par exemple, décrit récemment un système de neutralisation d'arme chimique en flux continu couplé à une RMN portable à bas champs qui permet un suivi réactionnel *in situ*. En utilisant le système mis au point par l'équipe, il a été possible de neutraliser 25 grammes de CEES, analogue du gaz moutarde (une arme chimique de guerre) en 46 minutes *via* une mono-oxydation sélective avec une efficacité de plus de 99% (Schéma 82)<sup>[102]</sup>.



**Schéma 82.** Neutralisation du CEES, analogue du gaz moutarde

L'efficacité de cette méthode provient également de la chimiosélectivité de l'oxydation. En effet, si la suroxydation survient, le gaz moutarde **484**, en milieu acide, peut effectuer une réaction d'élimination et se réarranger pour aboutir au produit **487** toxique (Schéma 83).



**Schéma 83.** Oxydation du gaz moutarde

## I.2. Chimie microfluidique

La chimie microfluidique est un sous-domaine de la chimie des flux continus développé ces dernières décennies qui utilise des tubes avec des diamètres internes particulièrement petit. Ceci permet d'accéder à des temps de séjours faibles et donc de contrôler des réactions rapides<sup>[95]</sup>.

Un des objectifs principaux de ce type de chimie est le contrôle de la sélectivité de réactions difficilement maîtrisables en ballon réactionnel. Ceci est possible grâce à la rapidité et l'efficacité du mélange, le très haut contrôle du temps de séjour ainsi que le bon contrôle thermique que ce type de chimie permet.

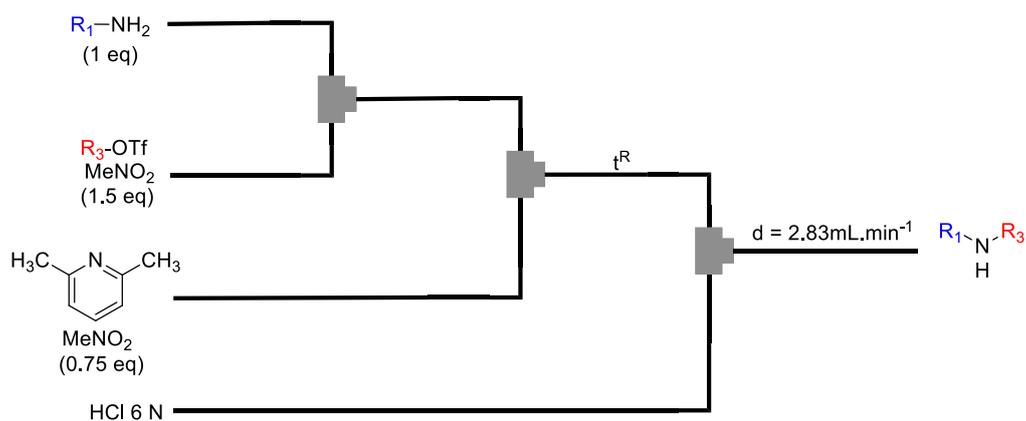
L'équipe de Legros a, par exemple, décrit récemment une monoalkylation d'amine primaire par chimie microfluidique<sup>[103]</sup>. La monoalkylation d'amine primaire est une réaction particulièrement difficile à contrôler. En effet, même avec un seul équivalent d'électrophile,

<sup>[102]</sup> Picard, B.; Gouilleux, B.; Lebleu, T.; Maddaluno, J.; Chataigner, I.; Penhoat, M.; Felpin, F. -X.; Giraudeau, P.; Legros, J. *Angew. Chem. Int. Chem.* **2017**, *56*, 7568

<sup>[103]</sup> Lebleu, T.; Maddaluno, J.; Legros, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 324

la suralkylation de l'amine primaire est une réaction compliquée à éviter. Après avoir décrit une méthode en ballon réactionnel permettant la monoalkylation efficace d'amine primaire en utilisant de l'HFIP comme solvant<sup>[104]</sup>, l'équipe de recherche a travaillé sur la monoalkylation d'amine primaire par chimie microfluidique. Cela permet la synthèse sur plus grande quantité et évite l'utilisation de HFIP comme solvant, le coût de ce dernier étant assez élevé.

Après un travail d'optimisation, il a pu être possible de synthétiser des amines secondaires à partir d'amines primaires avec une bonne sélectivité (Tableau 39). La synthèse d'amines tertiaires à partir de secondaires a également été étudiée pour évaluer les limites de cette stratégie.



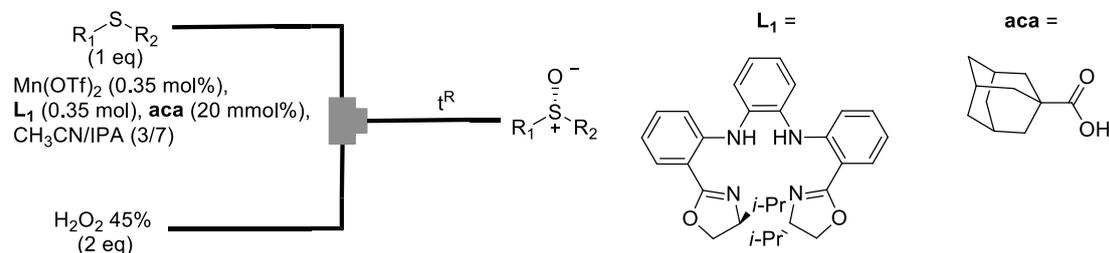
Entrée	R <sub>3</sub> -OTf	t <sup>R</sup> (s)	Produit	Produit	Conv (%) <sup>a</sup>
1	Et-OTf	9.3		<b>488</b>	67
2	Et-OTf	9.3		<b>489</b>	65
3	Et-OTf	9.3		<b>490</b>	62
4	Et-OTf	9.3		<b>491</b>	69
5	Et-OTf	9.3		<b>492</b>	64
6	nPr-OTf	15		<b>493</b>	64
7	nPr-OTf	31		<b>494</b>	60

<sup>a</sup> Déterminé par spectroscopie RMN

**Tableau 39.** Monoalkylation d'amine primaire par chimie microfluidique

<sup>[104]</sup> T. Lebleu, X.; Ma, J.; Maddaluno, J.; Legros, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1836

L'équipe de Gao a décrit une voie de synthèse en microréacteurs qui conduit à la synthèse asymétrique de sulfoxydes. Leur système microfluidique permet de synthétiser des grandes quantités de sulfoxydes avec d'excellents excès énantiomériques avec une charge catalytique (type III) plus faible qu'en ballon réactionnel<sup>[105]</sup> (Tableau 40).



Entrée	Produit	t <sup>R</sup> (min.)	Rdt (%)	ee (%)
1	R = 2-Cl <b>495</b>	4	91	90
2	R = 4-Cl <b>496</b>	4	87	90
3	R = 2-Br <b>497</b>	4	90	96
4	R = 3-Br <b>498</b>	1	90	96
5	R = 4-Br <b>499</b>	4	89	92
6	R = <i>n</i> -Bu <b>500</b>	4	82	94
7	R = <i>n</i> -pentyle <b>501</b>	4	85	96
8	R = H <b>502</b>	1	85	91
9	R = 3-Me <b>503</b>	1	89	98
10	R = 4-Me <b>504</b>	1	87	95
11	R = 2-Cl <b>505</b>	4	86	99
12	R = 3-Cl <b>506</b>	1	90	99
13	R = 2-Br <b>507</b>	4	90	96

**Tableau 40.** Synthèse énantiosélective de sulfoxydes en microréacteur

Le Professeur Yoshida travaille sur la chimie microfluidique et réussit à paramétrer des temps de séjour extrêmement courts ( $10^{-3}$  s à 1 s). Il a ainsi décrit des synthèses de produits impossibles à reproduire en ballon réactionnel. Suite aux résultats de ces derniers travaux, le

<sup>[105]</sup> Dai, W.; Mi, Y.; Lv, Y.; Chen, B.; Li, G.; Chen, G.; Gao, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 667

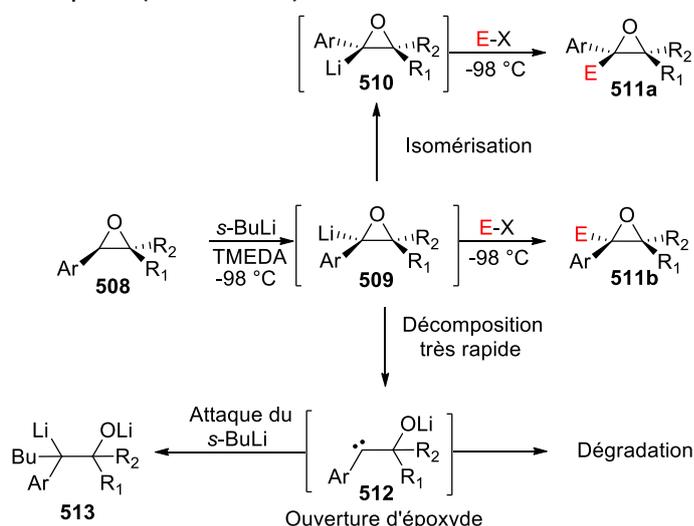
Professeur Yoshida propose la création d'une nouvelle sous-catégorie de la chimie microfluidique qu'il nomme « Chimie Flash »<sup>[106]</sup>.

### I.3. Chimie flash

La Chimie Flash est donc un sous-domaine de la chimie microfluidique qui se spécialise sur le contrôle de réactions extrêmement rapides. Le terme inventé par le Professeur Yoshida en 2008, est défini comme : « Une partie de la chimie de synthèse où des réactions extrêmement rapides sont effectuées de façon très contrôlée permettant l'obtention du produit désiré avec une grande sélectivité »<sup>[98]</sup>.

Grâce à la chimie microfluidique avec des temps de séjour extrêmement courts ( $10^{-3}$  s à 1 s), il est possible de réaliser des synthèses réputées extrêmement difficiles à contrôler en ballon réactionnel avec une échelle synthétique convenable. En effet, la vitesse de ces réactions est souvent inférieure ou égale à la vitesse d'homogénéisation d'une réaction en ballon réactionnel (de la picoseconde à la milliseconde), même avec une agitation très vigoureuse<sup>[107]</sup>. Cela permet de travailler avec des intermédiaires réactionnels particulièrement instables.

L'équipe de Yoshida a, par exemple, réussi à déterminer de bonnes conditions en chimie microfluidique pour réaliser une alkylation efficace d'époxyde<sup>[108]</sup>. L'alkylation d'époxyde, bien que n'étant pas impossible en ballon réactionnel<sup>[109]</sup>, est très difficile à contrôler et requiert des conditions extrêmes pour alkyler l'anion d'un époxyde avant que ce dernier ne se réarrange ou décompose (Schéma 84).



**Schéma 84.** Alkylation d'époxyde et sous-produits

<sup>[106]</sup> Yoshida, J. –I. *Flash Chemistry : fast Organic Synthesis in Microsystems* **2008**

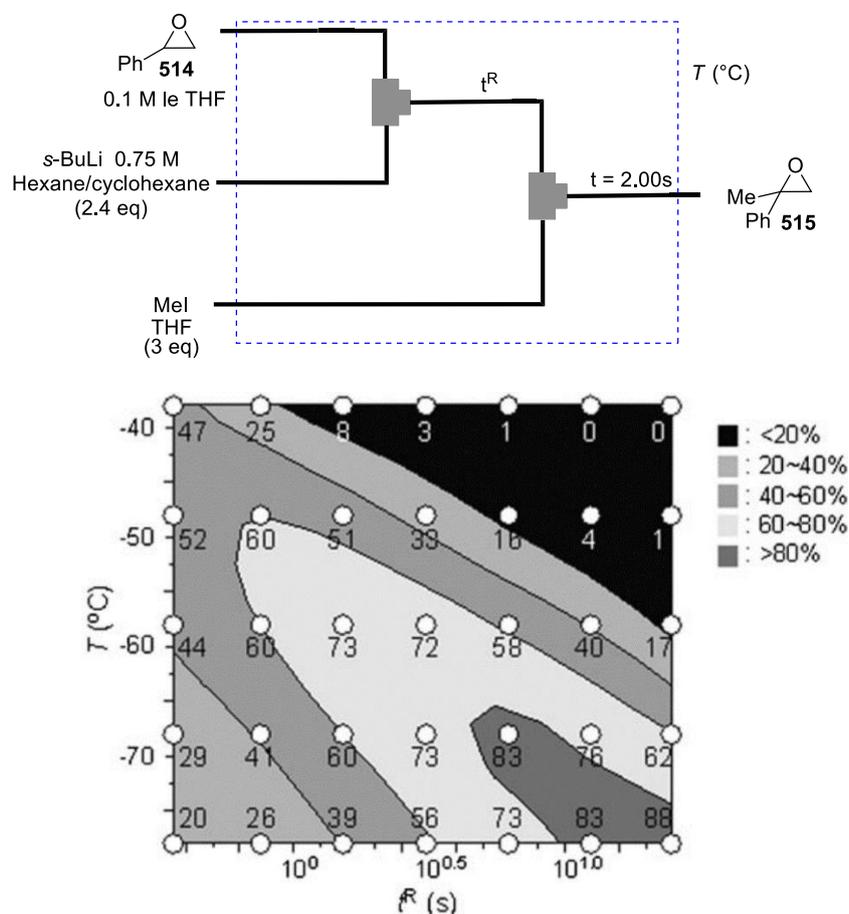
<sup>[107]</sup> a) Rys, P. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *10*, 345 b) Rys, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 807

<sup>[108]</sup> Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J. –I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14149

<sup>[109]</sup> a) Eisch, J. J.; Galle, E. J. *Organomet. Chem.* **1976**, *121*, 10 b) Eisch, J. J.; Galle, E. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4835 c) Capriati, S.; Florio, R.; Luisi, A.; Salomone, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2445

L'utilisation de TMEDA est nécessaire pour éviter la décomposition de l'époxyde, même à -98 °C.

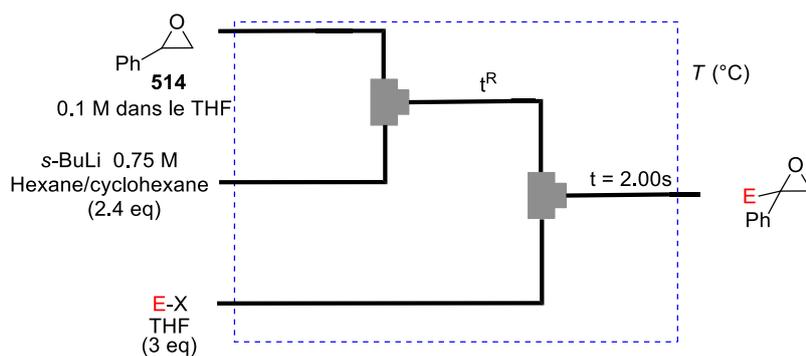
En étudiant l'effet de la température et du temps de déprotonation sur la réaction de méthylation de l'époxyde **514** dans un microréacteur, l'équipe a réussi à trouver les meilleures conditions pour l'alkylation de l'époxyde **514** dans leur système (Schéma 85).



**Schéma 85.** Optimisation de l'alkylation d'époxyde

Avec les résultats récoltés par l'équipe lors de l'optimisation, il est possible de créer une courbe paramétrée dépendante du temps de séjour et de la température et de savoir dans quelles conditions peuvent être obtenus les meilleurs résultats.

Ainsi, la substitution de l'époxyde de styrène avec divers électrophiles est possible, en l'absence de TMEDA et à des températures plus hautes qu'en ballon réactionnel (Tableau 41).



Entrée	E-X	Conditions <sup>a</sup>	Produit	Rdt (%)	rd <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>		A		88	/
2 <sup>c</sup>	MeI	B		83	/
3 <sup>c</sup>		A		72	/
4 <sup>c</sup>	Me <sub>3</sub> SiCl	B		73	/
5 <sup>c</sup>		A		50	/
6 <sup>c</sup>	Me <sub>2</sub> SiHCl	B		49	/
7 <sup>c</sup>		A		54	/
8 <sup>c</sup>	BnBr	B		51	/
9 <sup>d</sup>		A		84	67:33
10 <sup>d</sup>	PhCHO	B		80	63:37
11 <sup>d</sup>	Ph <sub>2</sub> CHO	A		82	/
12 <sup>d</sup>		A		58	/

<sup>a</sup> Conditions A :  $T = -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t^R = 23.8\text{ s}$ , Conditions B :  $T = -68\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t^R = 5.95\text{ s}$ . <sup>b</sup> Déterminé par spectroscopie RMN. <sup>c</sup> Déterminé par CG. <sup>d</sup> Rendement isolé.

**Tableau 41.** Substitution électrophile de l'oxyde de styrène en chimie microfluidique

Divers composés provenant de réactions de substitutions électrophiles (entrées 1-8) ainsi que de réactions d'aldolisation (entrées 9-12) sont obtenus avec de bons rendements. Pour certains substrats, il est possible d'augmenter la température au-dessus de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (entrées 2, 4, 6, 8, 10) et d'avoir un résultat similaire en paramétrant un temps de séjour plus court (conditions A et B). Le diastéréoisomère majoritaire pour la réaction d'aldolisation (entrées 9, 10) n'est pas spécifié par les auteurs. Le ratio diastéréoisomérique est modeste.

Afin de pousser leurs études sur la stabilité des anions d'époxydes, l'équipe, après avoir étudié la stabilité chimique, s'est attaquée au problème de l'instabilité configurationnelle en faisant réagir des époxydes diastéréoisomériquement purs (Tableau 42).

Entrée	Epoxyde secondaires <sup>a</sup>	Electrophile	Epoxyde tertiaire	Rdt (%)	rd
1		MeI		92 <sup>b</sup>	>99/1
2				79 <sup>b</sup>	>99/1
3	<b>522, cis</b>	Me <sub>3</sub> SiCl		85 <sup>c</sup>	>99/1
4	<b>522, trans</b>			75 <sup>c</sup>	>99/1
5	<b>522, cis</b>	Ph <sub>2</sub> CO		91 <sup>c</sup>	>99/1
6	<b>522, trans</b>			75 <sup>c</sup>	>99/1
7		MeI		92 <sup>b</sup>	>99/1
8				62 <sup>b</sup>	>99/1

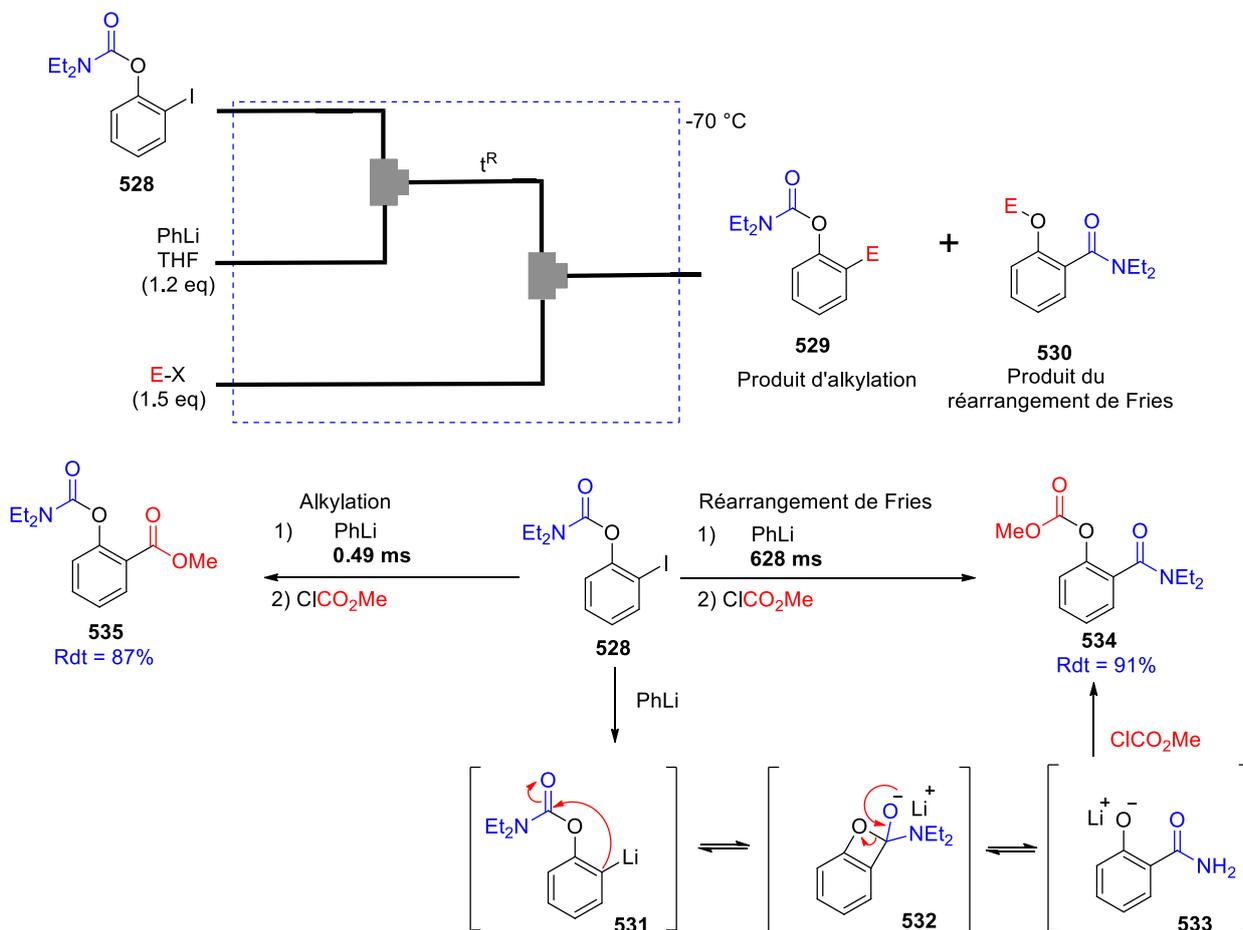
<sup>a</sup> Déprotonation de l'époxyde *cis* :  $T = -28\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t^R = 0.365\text{ s}$ , déprotonation de l'époxyde *trans*  $T = -58\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t^R = 23.8\text{ s}$  <sup>b</sup> Déterminé par CG <sup>c</sup> Rendement isolé

**Tableau 42.** Substitution d'époxydes disubstitués en chimie microfluidique

Ainsi plusieurs époxydes tertiaires et leurs diastéréoisomères ont pu être synthétisés. Deux conditions de déprotonation différentes sont nécessaires car la déprotonation de l'époxyde *trans* est plus lente que la déprotonation de son diastéréoisomère *cis*. Le temps pour une déprotonation efficace de l'époxyde *trans* est de 23.8 s à plus basse température, pour éviter l'isomérisation, tandis qu'il est possible d'effectuer une déprotonation efficace de l'époxyde *cis* en seulement 0.365 s.

Plus récemment, l'équipe de Yoshida a démontré que les temps de séjour très petits permis par son système sont très utiles pour le contrôle du réarrangement de Fries.<sup>[110]</sup>

Le réarrangement de Fries est très rapide. Cependant avec des temps de réaction inférieurs à la milliseconde, il est possible à partir du composé **528** d'outrepasser cette réaction intramoléculaire aboutissant au produit **530** et d'effectuer majoritairement un piégeage de l'aryle-lithien pour obtenir le composé **529** (Schéma 86).

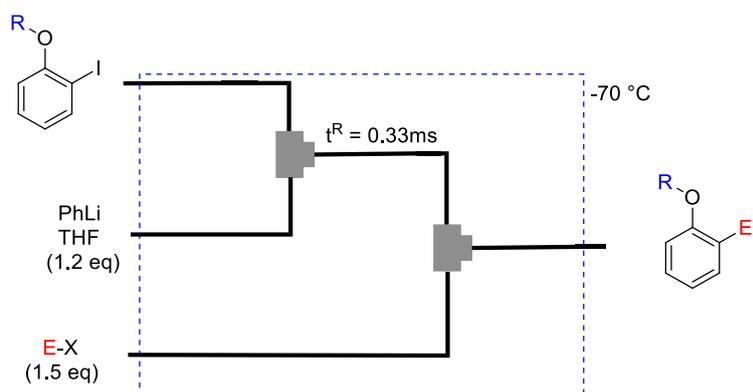


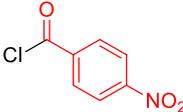
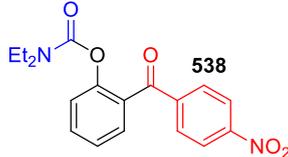
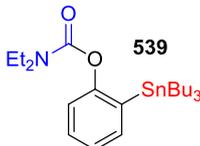
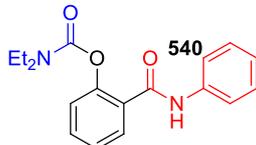
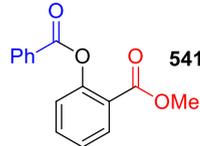
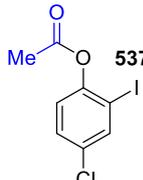
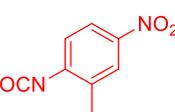
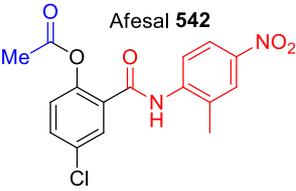
**Schéma 86.** Alkylation de l'aryle lithien vs réarrangement de Fries

Avec un temps de séjour de seulement 628 millisecondes pour l'échange halogène-métal, le composé **528** en présence de chlorure d'acide aboutit à la synthèse du produit provenant du réarrangement de Fries **534** avec un rendement de 91 %. En revanche, si ce temps de séjour est descendu en dessous de la milliseconde, le produit résultant de l'alkylation sans réarrangement de Fries **535** est obtenu très majoritairement avec un rendement de 87 %.

En utilisant ces conditions, l'équipe a réussi à effectuer l'alkylation sans réarrangement de Fries avec divers électrophiles et d'excellents rendements. Les temps de séjour sont inférieurs à la milliseconde (Tableau 43).

<sup>[110]</sup> Kim, H.; Min, K. -I.; Inoue, K.; Im, D. J.; Kim, D. -P.; Yoshida J. -I. *Science* **2016**, 352, 6286



Entrée	Iodo-aryle	Electrophile	Produit	Rdt (%)
1	<b>528</b>			71
2	<b>528</b>	$\text{Cl-SnBu}_3$		82
3	<b>528</b>			83
4		$\text{Cl-CO-OMe}$		88
5				67

**Tableau 43.** Substitution d'aryle par Chimie Flash

L'Afesal **542**, une molécule naturelle bioactive, a été synthétisée dans les mêmes conditions avec un rendement de 67 % (entrée 5).

L'équipe de Yoshida explique que la Chimie Flash peut faire face à deux types différents d'instabilité de l'intermédiaire réactionnel : l'instabilité chimique et l'instabilité configurationnelle. Pour le réarrangement de Fries, c'est l'instabilité chimique qui a été palliée. Dans le cas de l'alkylation d'époxydes, les deux types d'instabilité sont à contrôler : l'instabilité chimique de l'époxyde (qui se dégrade très vite après déprotonation), et

l'instabilité configurationnelle. En effet, après déprotonation, l'époxyde épimérise. Dans le cadre de notre projet, c'est cette dernière qui devra être contrôlée. En effet, la racémisation de la chiralité axiale des intermédiaires énoles, avec lesquels nous travaillons, est la raison pour laquelle nous pensons que la chimie microfluidique pourrait permettre de contrôler plus efficacement les alkylations de nos oxazolidinones tertiaires. Cela permettrait de décrire une méthode de synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par mémoire de chiralité reproductible, sans besoin de réoptimisation lors de la montée en échelle, tout en permettant des synthèses sur grosses quantités plus sécurisées qu'en ballon réactionnel.

C'est avec cette idée que nous avons commencé les travaux sur le projet d'alkylation d'oxazolidinones tertiaires opérant par mémoire de chiralité en chimie microfluidique. Ce projet a été réalisé en collaboration avec le Professeur Yoshida, à l'Université de Kyoto, université que j'ai rejointe quelques mois au cours de cette thèse afin d'apprendre les bases théoriques et pratiques nécessaires de chimie microfluidique et de Chimie Flash, encadré par le Docteur Heejin Kim.

## II. Résultats et discussion

Dans ce chapitre, nous aborderons les résultats inhérents à ce projet. Dans ce but, nous ferons une brève introduction dans laquelle nous aborderons plus en détail le matériel employé dans le laboratoire du Professeur Yoshida. Puis nous décrirons les résultats obtenus.

Une conclusion permettra d'aborder les perspectives et limites de la méthodologie développée durant ce projet.

Un des buts principaux de ce projet était d'obtenir des résultats convaincants lors de mes séjours au Japon mais également de pouvoir reproduire les mêmes expériences en France, dans notre laboratoire.

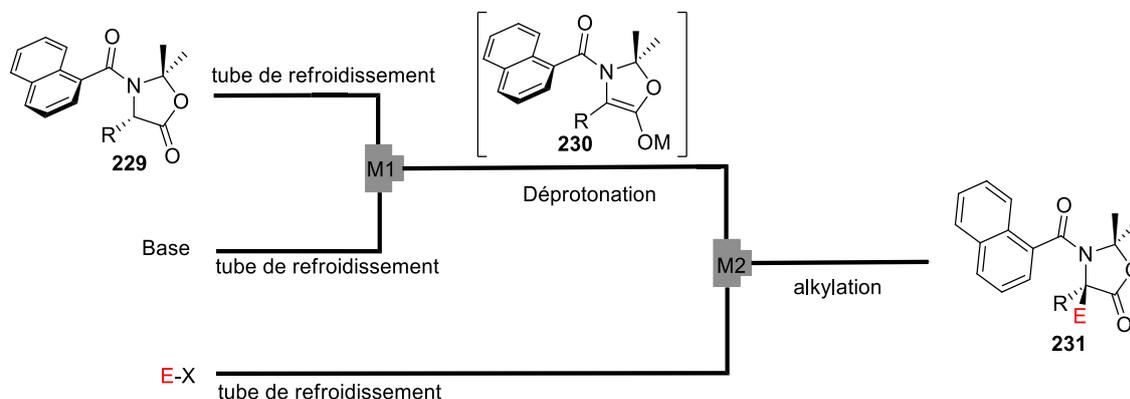
### II.1. Introduction et matériels

La chimie microfluidique est une chimie en pleine expansion qui trouve de plus en plus d'applications dans le domaine de la chimie en général. Un des points cruciaux de ce type de chimie repose sur le matériel employé pour la synthèse. En effet, dans de nombreux cas, et dans le nôtre également, le système est conçu sur mesure par les chimistes. Cela les rend modulables et peu coûteux.

Une des difficultés de cette chimie provient du fait que beaucoup de paramètres du système influent sur le résultat. En effet, la taille des tubes notamment, leur diamètre interne, le mixage de la réaction, la puissance des pousse-seringues, les matériaux des mélangeurs mais aussi des tubes sont parmi les paramètres pouvant influencer sur la reproductibilité, le résultat et sur le colmatage du système.

De fait, il n'est pas si aisé de choisir le matériel à utiliser dans un premier lieu pour un chimiste non-spécialiste. Ainsi, nous aborderons les détails du matériel employé durant cette thèse et quelques propriétés de ce dernier.

Le système microfluidique utilisé est un système à trois voies. La synthèse étant en deux étapes (déprotonation et alkylation), il convient, pour monter le système, de connecter deux mélangeurs, trois tubes de refroidissement, ainsi que deux tubes réactionnels (Schéma 87).



**Schéma 87.** Schéma d'une réaction d'alkylation d'oxazolidinones tertiaires par mémoire de chiralité en microfluidique

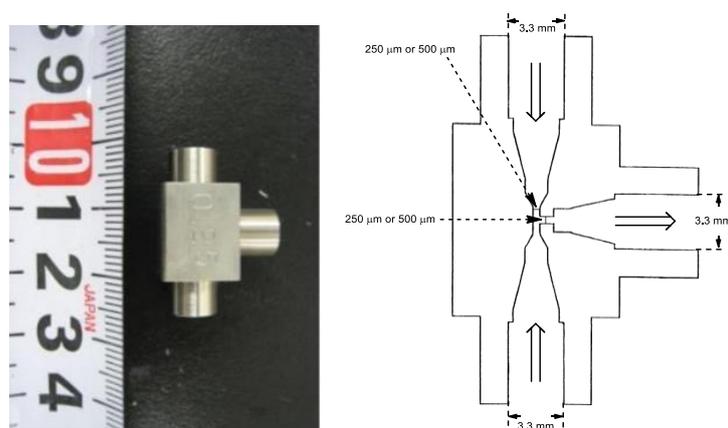
Les trois pousse-seringues supportent les seringues étanches comprenant respectivement l'oxazolidinone, la base et l'électrophile. Quand la réaction est lancée, l'oxazolidinone est poussée par le pousse-seringue et injectée à température ambiante dans le système. Puisque nous effectuons les réactions à basse température, il est nécessaire de refroidir les solutions avant de les faire réagir. Il est donc nécessaire d'injecter les solutions dans des tubes de refroidissement avant qu'elles ne se rencontrent dans le mélangeur.

La longueur de ces trois tubes peut dépendre du débit du pousse-seringue. En effet, si le débit est grand, la solution passe plus vite dans le tube de refroidissement. Il est alors préférable d'utiliser des tubes de refroidissement longs pour les grands débits et plus courts pour les petits débits. Les tubes de refroidissement sont en PEEK dans notre cas. Ce matériau permet, entre autres, de voir la solution car il est translucide.

Quand les deux solutions sont refroidies (l'oxazolidinone et la base), elles se rejoignent dans un mélangeur en forme de T qui permet de rendre la réaction homogène, puis sortent du mélangeur par le même tube et la réaction se fait tout au long de ce tube réactionnel. Les tubes de refroidissement et les tubes réactionnels sont reliés à un mélangeur en forme de T à l'aide de férules.

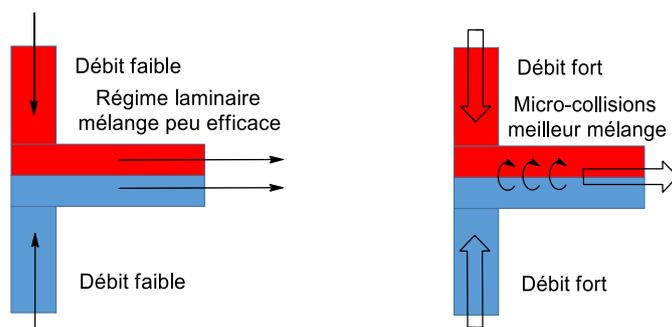
La nature de ce mélangeur est cruciale pour la chimie microfluidique. En effet, les temps de séjours courts nécessitent un mélange efficace en très peu de temps. Dans notre cadre, nous avons utilisé des mélangeurs en forme de T (Figure 26). Un des avantages de ce mélangeur est de rester simple et facile à fabriquer. De plus, il a moins de risque de se colmater. Nous avons utilisé deux types de mélangeurs en forme de T : un d'un diamètre interne de 500  $\mu\text{m}$  et un autre de 250  $\mu\text{m}$ . Plus le mélangeur en forme de T possède un diamètre interne petit, plus le mélange est efficace. Le problème des mélangeurs en forme de T petits réside dans le risque

de surpression ou de colmatage du système qui est augmenté, le système devient plus sensible.



**Figure 26.** Mélangeurs en forme de T

Si les débits d'injections sont faibles, le mélange est moins efficace de par la nature laminaire du régime qui en résulte. Si les débits d'injections sont élevés, il en résulte des micro-collisions des solutions dans le mélangeur augmentant ainsi l'efficacité du mélange (Figure 27).

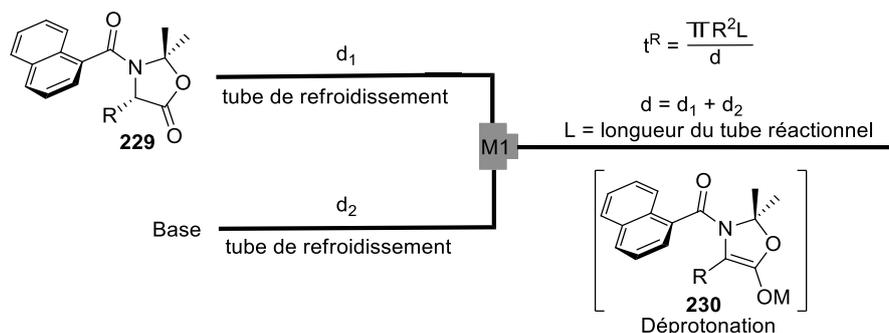


**Figure 27.** Effet du débit sur l'efficacité du mélange

Nous nommerons les deux mélangeurs en forme de T :

- M<sub>1</sub> le premier qui mélange la solution d'oxazolidinone et la base.
- M<sub>2</sub> qui mélange l'énoilate et l'électrophile.

Une fois refroidies, l'oxazolidinone et la base passent par le mélangeur et le mélange réactionnel ressort par le premier tube réactionnel. Le débit au sein de ce tube résulte de la somme du débit d'injection de l'oxazolidinone et de la base. Nous avons utilisé des tubes en acier inoxydable (SUS316). Ce matériau est solide, permet un bon transfert thermique et peut résister à des milieux basiques, acides et à des basses températures. Le diamètre interne de ces tubes est de 1 mm. Ainsi, le calcul du temps de séjour est possible grâce au débit de sortie, au diamètre interne et à la longueur du tube réactionnel (Schéma 88).



**Schéma 88.** Première partie du système

Ainsi, pour pouvoir étudier des temps de réactions différents, il est possible de changer le débit ou la longueur du tube réactionnel. Il est préférable dans notre cas de changer plutôt la longueur du tube car un changement de débit peut entraîner un mélange plus ou moins efficace, comme précisé précédemment.

L'oxazolidinone réagit donc avec la base tout au long du tube réactionnel et arrive au deuxième mélangeur en forme de T, dans lequel est injecté l'électrophile préalablement refroidi. Après le mélange, l'alkylation se fait dans le deuxième tube réactionnel et le mélange réactionnel est alors collecté dans un récipient contenant une solution aqueuse acide.

Avec ce montage, il est possible de faire la réaction de déprotonation et d'alkylation à deux températures différentes.

Ainsi, le système est monté et permet d'effectuer des réactions microfluidiques (Photo 1)



**Photo 1.** Système microfluidique permettant l'alkylation d'oxazolidinones tertiaires par mémoire de chiralité

Avec ce système, nous avons commencé le travail d'exploration du projet.

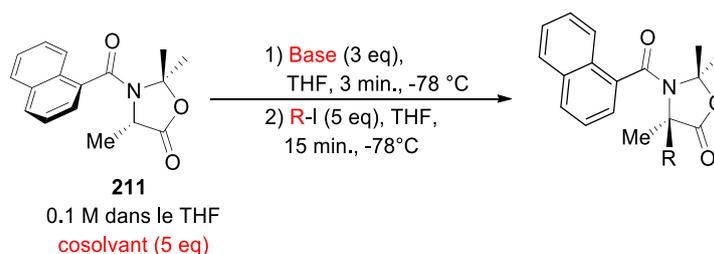
## II.2. Premiers essais

Les conditions opératoires requises pour les réactions microfluidiques sont légèrement différentes de celles qui avaient été décrites lors des travaux antérieurs menés au laboratoire. En effet, dans les paramètres préalablement fixés par l'équipe du Professeur Yoshida qui permettent un bon mélange réactionnel, la concentration joue un rôle important. Les concentrations ne doivent pas trop varier des conditions décrites dans leurs travaux. Cependant, il a été observé que la concentration est un paramètre important pour le succès d'une réaction d'alkylation opérant par mémoire de chiralité. En général, les réactions menées en ballon réactionnel sont à des concentrations plus grandes que ne le permet le système de l'équipe du Professeur Yoshida. Ainsi, une courte optimisation en ballon réactionnel a été menée afin de nous rapprocher plus rapidement de conditions optimales pour obtenir de bons résultats. De plus, une courte optimisation en ballon réactionnel permet de comparer plus précisément les résultats obtenus en ballon réactionnel et ceux obtenus *via* le système microfluidique. Cette optimisation est généralement un gain de temps et de réactif de départ. En effet, les réactions peuvent être lancées sur une plus petite échelle que dans le système microfluidique qui requiert un temps d'équilibration durant lequel du réactif de départ est perdu. Nous avons choisi d'étudier l'alkylation en flux continu de l'oxazolidinone dérivée de la valine **199** ainsi que celle dérivée de l'alanine **211**. Et nous commencerons par interpréter les résultats de cette dernière.

### II.2.1. Optimisation en ballon réactionnel

#### II.2.1.1. Série alanine

Nous avons donc initié le projet par une courte optimisation au plus proche des conditions réactionnelles telles qu'elles seront utilisées en chimie microfluidique (Tableau 44).



Entrée	R	Produit	Cosolvant	Base	Rdt (%)	ee (%)
1	Allyle	<b>219</b>	/	LDA	N.R.	N.R.
2	Allyle	<b>219</b>	DMPU	LDA	81	64
3	Allyle	<b>219</b>	DME	LDA	80 <sup>a</sup>	59
4	Allyle	<b>219</b>	/	KHMDS	81	65
5	Allyle	<b>219</b>	DMPU	KHMDS	81	65
6	Allyle	<b>219</b>	DME	KHMDS	75	70
7	Allyle	<b>219</b>	DMPU	tBuOK/BuLi (1eq)	50 <sup>a</sup>	N.D.
8	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	<b>221</b>	/	LDA	74	65

<sup>a</sup> conversion calculée par spectroscopie RMN avec un étalon interne

**Tableau 44.** Alkylation en ballon réactionnel de l'oxazolidinone **211**

Dans ces conditions, tout comme les conditions optimales d'alkylation opérant par mémoire de chiralité en ballon réactionnel, le KHMDS (entrées 4-6) est une meilleure base que le LDA (entrées 1, 2, 3, 8).

Les cosolvants ont peu d'influence sur le résultat (entrées 2, 3, 5, 6). Avec la base de Schlosser (entrée 7), la moitié du produit de départ est dégradé, sûrement à cause de la grande basicité du milieu réactionnel, ou du BuLi résiduel qui peut ouvrir la lactone de l'oxazolidinone **211**. L'iodoacétate d'éthyle (entrée 8) donne un meilleur résultat en alkylation qu'avec l'iodure d'allyle dans les mêmes conditions.

Il est à noter que ces résultats sont moins bons que les conditions décrites au cours des études antérieures (Schéma 89).

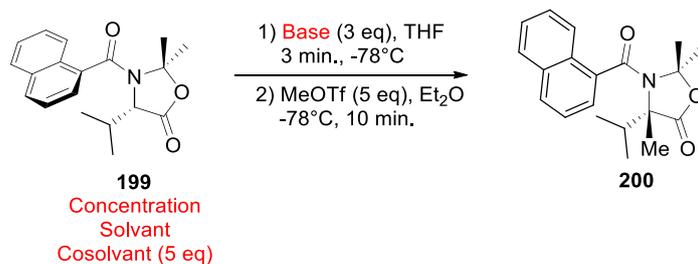


**Schéma 89.** Résultat de l'alkylation de l'oxazolidinone **211** optimisée en ballon réactionnel

Par la suite, nous avons envisagé d'étendre la réaction à l'alkylation de l'oxazolidinone **199** dérivé de la valine.

### II.2.1.2. Série Valine

Pour connaître les meilleures conditions pour l'alkylation de l'oxazolidinone **199** dérivé de la valine, nous avons étudié la méthylation en présence de triflate de méthyle de cette dernière (Tableau 45).



Entrée	Concentration	Solvant	Cosolvant	Base	conv (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	1.0 M	THF	/	LDA	50	N.D.
2	1.0 M	THF	/	NaHMDS	72	37
3	0.1 M	THF	/	LDA	67	42
4	0.1 M	THF	/	NaHMDS	16	N.D.
5	0.1 M	THF	DME	LDA	86	49
6	0.1 M	THF	DMPU	LDA	84	44
7	0.1 M	THF	TMEDA	LDA	52	34
8	0.1 M	THF	/	LDA/LTMP (1/1)	52	34
9	0.1 M	THF	DMPU	LTMP (1eq)	10	N.D.
10	0.1 M	Et <sub>2</sub> O	DMPU	LDA	63	74

<sup>a</sup> conversion calculée par spectroscopie RMN avec un étalon interne

**Tableau 45.** Méthylation en ballon réactionnel de l'oxazolidinone **199**

Le test avec une concentration de 1.0 M d'oxazolidinone **199** dans le THF en présence de LDA (entrée 1) aboutit à une précipitation après déprotonation. Cela peut expliquer la faible conversion de ce test. L'excès n'a pas été mesuré car la précipitation dans ces conditions rend inadaptables ces conditions en chimie microfluidique.

Le NaHMDS est une base qui permet de former le produit en bonne quantité en milieu concentré (entrée 2) et en faible quantité en milieu plus dilué (entrée 4). Ce dernier est une base assez faible. De plus, l'excès énantiomérique du test en milieu concentré est assez faible.

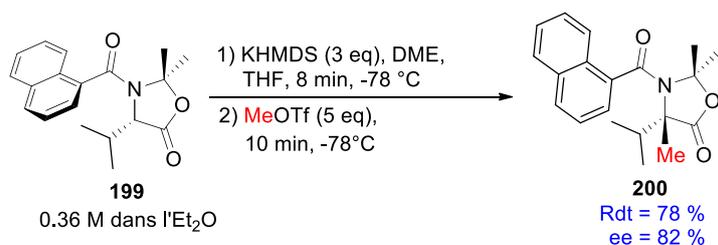
Les cosolvants, à l'exception du TMEDA (entrée 7), augmentent la conversion des tests de méthylation avec le LDA en milieu dilué (entrées 5-6) ce qui permet d'aboutir au produit avec une conversion allant jusqu'à 86 %. Cependant, les excès énantiomériques sont modestes.

L'utilisation d'un mélange de LDA/LTMP (entrée 8) conduit à la synthèse du produit avec un rendement similaire au rendement obtenu avec uniquement du LDA (entrée 3) avec une plus faible énantiosélectivité.

L'utilisation d'un seul équivalent de LTMP (entrée 9), ce dernier étant une base plus forte que le LDA, induit la synthèse du produit en très faible quantité.

Le changement du THF par l'éther diéthylique (entrée 10) est très bénéfique pour l'énantiosélectivité de la réaction.

Tout comme pour l'oxazolidinone **211**, ces résultats sont moins bons que les conditions décrites au cours des études antérieures (Schéma 90).



**Schéma 90.** Résultat de la méthylation de l'oxazolidinone **199** optimisé en ballon réactionnel

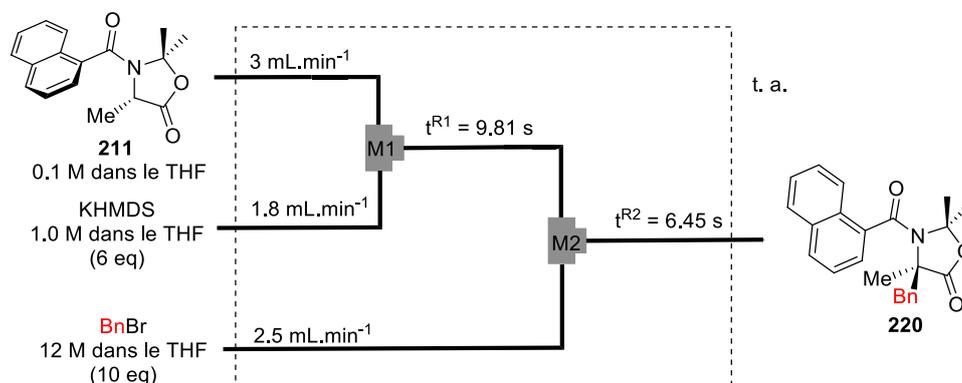
Ces résultats en main, nous avons commencé le travail d'exploration et d'optimisation de l'alkylation d'oxazolidinones tertiaires par mémoire de chiralité, en commençant par l'alkylation de l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine.

## II.2.2. Optimisation en chimie microfluidique

Les réactions réalisées en chimie microfluidique étant généralement plus rapides du fait du mélange et du transfert de masse efficace, nous n'avions aucune idée, avant de commencer le projet, du temps de déprotonation et d'alkylation nécessaires en chimie microfluidique pour obtenir une bonne réactivité. Nous aborderons donc les tout premiers tests ayant permis de nous rapprocher des temps de réactions essentiels à une bonne réactivité de nos substrats. Nous commencerons par l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine.

### II.2.2.1. Série Alanine

Nous avons souhaité, avant mon départ pour le Japon, effectuer quelques réactions microfluidiques en France, afin de tester la viabilité du projet en mesurant les excès énantiomériques du brut réactionnel. Nous avons effectué la réaction la plus proche des meilleurs résultats obtenus lors de l'optimisation en ballon réactionnel effectuée précédemment. Nous avons donc choisi d'utiliser le KHMDS comme base (Schéma 91).

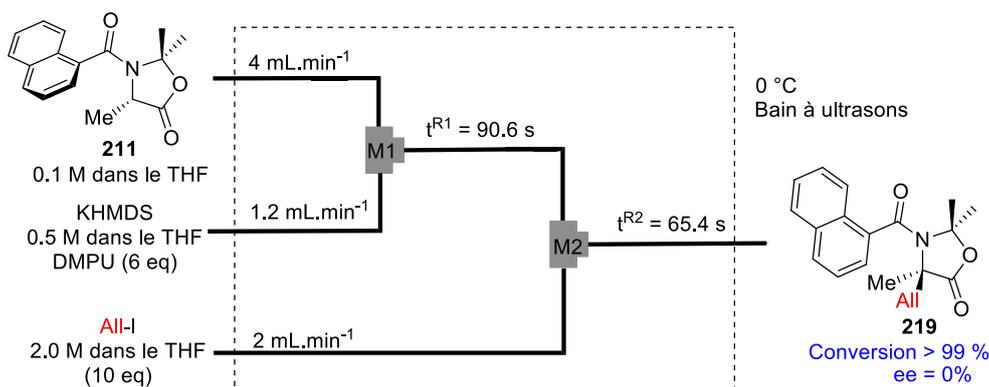


**Schéma 91.** Première tentative de chimie microfluidique

Le test s'est avéré infructueux à cause de la précipitation de KBr. En effet, les sels inorganiques, possédant des cations potassium, sont beaucoup moins solubles dans le THF à basse température que les cations lithium.

Une des options pour pallier ce problème est l'utilisation d'un bain à ultrasons. En effet, la sonication du système tolère des réactions qui normalement aboutissent au colmatage du système. La limitation de cette stratégie provient de l'impossibilité d'effectuer la réaction à très basse température. La température la plus basse qui puisse être étudiée est 0 °C.

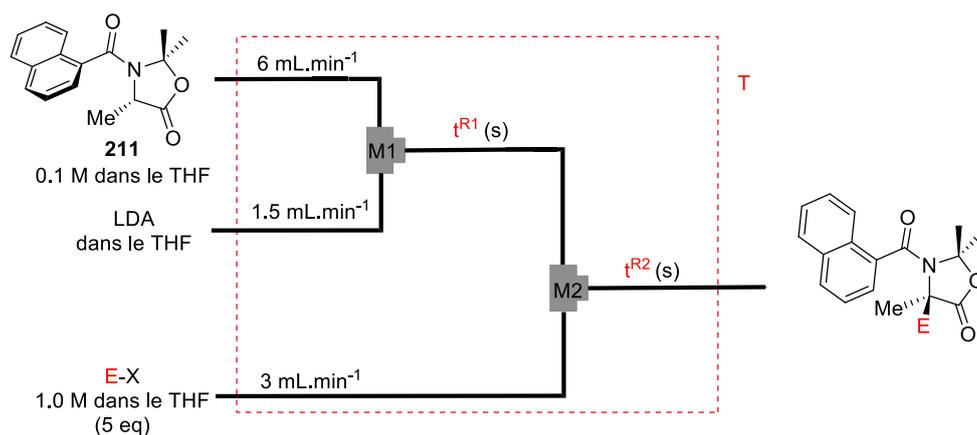
Le test visant à effectuer la déprotonation à -78 °C et l'alkylation dans le bain à ultrasons à 0°C entraîne un colmatage du système. Nous avons alors essayé d'effectuer la réaction avec le système entièrement sonifié, à 0 °C (Schéma 92).



**Schéma 92.** Sonication du système

Il a été possible de collecter le produit avec une conversion totale, cependant l'excès énantiomérique est nul. Toute l'énantiosélectivité est perdue lors de la réaction à plus haute température. Forts de ce résultat, nous avons abandonné l'idée d'utiliser une base potassée, même si les meilleurs résultats en ballon réactionnel sont obtenus avec le KHMDS. Les bases lithiées seront alors uniquement admises pour la réaction.

Un travail d'optimisation, notamment de la longueur du système, a été effectué afin de nous rapprocher des temps de réaction nécessaires pour une bonne alkylation de l'oxazolidinone **211** (Tableau 46).



Entrée	$t^{R1}$	$t^{R2}$	T (°C)	Concentration LDA	E-X	Produit	Conv (%) <sup>a</sup>
1	0.25	2.24	-78	0.6 M	BnBr	<b>220</b>	4
2	0.63	2.24	-78	0.6 M	BnBr	<b>220</b>	4
3	1.60	2.24	-78	0.6 M	BnBr	<b>220</b>	4
4	6.28	2.24	-78	0.6 M	BnBr	<b>220</b>	4
5	0.25	2.24	-78	0.6 M	MeOTf	<b>543</b>	23
6	0.25	8.97	-78	0.6 M	MeOTf	<b>543</b>	18
7	6.28	2.24	-78	0.6 M	MeOTf	<b>543</b>	29
8	6.28	8.97	-78	0.6 M	MeOTf	<b>543</b>	61
9	13.8	9.00	-78	0.8 M	All-I	<b>219</b>	10
10	13.8	18.0	-78	0.8 M	All-I	<b>219</b>	12
11	13.8	18.0	-78	0.8 M	BnBr	<b>220</b>	6
12	13.8	18.0	-50	0.8 M	BnBr	<b>220</b>	8
13	13.8	18.0	-30	0.8 M	BnBr	<b>220</b>	13
14	13.8	49.9	-78	0.8 M	BnBr	<b>220</b>	T.P. <sup>b</sup>
15	13.8	49.9	-50	0.8 M	BnBr	<b>220</b>	19
16	13.8	49.9	-30	0.8 M	BnBr	<b>220</b>	26

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN <sup>b</sup> T.P. = Trop de Pression, le test aboutit au colmatage du système

**Tableau 46.** Optimisation de la réactivité

Les tout premiers tests à basse température en présence de LDA comme base ont pu être réalisés sans aucun colmatage du système. Cependant, les premiers résultats (entrées 1-4) montrent une conversion très faible. La réactivité doit donc être optimisée. Nous avons choisi d'étudier tout d'abord la conversion de la réaction (aucun ee n'a été mesuré à ce stade), et nous nous pencherons sur l'excès énantiomérique une fois les conditions permettant des conversions convenables trouvées.

Nous avons ensuite décidé d'étudier la réaction d'alkylation avec le triflate de méthyle, connu comme un meilleur agent alkylant que le bromure de benzyle. La synthèse avec le triflate de méthyle, même s'il aboutit à la synthèse du produit achiral **543**, vise principalement à pouvoir déterminer quelle est l'étape limitante de la réaction : la déprotonation ou l'alkylation. Le fait de faire des tests croisés, c'est-à-dire de faire le test des quatre combinaisons différentes de deux temps de déprotonation et deux temps d'alkylation différents, permet d'avoir une meilleure idée de l'étape la plus lente de réaction. En effet, si la réactivité change beaucoup en allongeant le temps de déprotonation avec le même temps d'alkylation, cela signifie que le temps de déprotonation doit être optimisé. Inversement, si la réactivité change peu, cela signifie que l'alkylation est assurément lente.

L'allongement du temps de déprotonation de 0.25 s (entrée 5) à 6.28 s (entrée 7) pour un temps d'alkylation de 2.24 s induit un très faible changement de la conversion. En revanche, l'allongement du temps d'alkylation de 2.24 s (entrée 7) à 8.97 s (entrée 8) pour un temps de déprotonation de 6.28 s change la conversion de 29 % à 61 %.

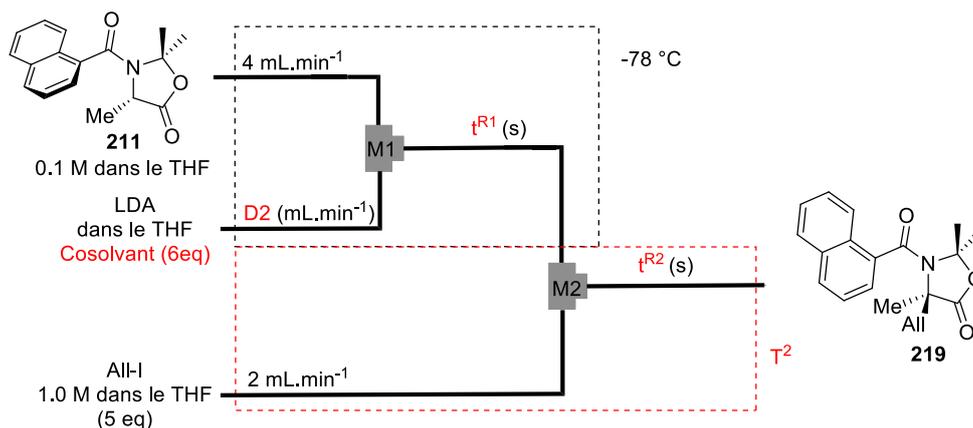
Ce résultat signifie clairement que l'alkylation est l'étape limitante dans ces conditions.

Si une conversion de 61 % est obtenue avec un temps de déprotonation de 6.28 s, cela signifie qu'un minimum de 61 % de l'oxazolidinone **211** est déprotoné dans ce temps. Il est également possible que le temps d'alkylation ne permette pas à l'énolate de l'oxazolidinone **211** de réagir entièrement. Cela signifie que nous sommes proches de bonnes conditions de déprotonation, la déprotonation ne dépendant pas de l'agent alkylant employé. Un temps de déprotonation doublé devrait nous assurer une déprotonation efficace de l'oxazolidinone **211** et nous permettre de nous concentrer sur l'optimisation de l'alkylation.

Le triflate de méthyle est un bon agent alkylant mais aboutit à la synthèse d'un produit achiral. Il est donc nécessaire de revenir à l'étude de synthèses aboutissant à un produit chiral.

Nous avons donc repris l'étude en étudiant l'alkylation avec l'iodure d'allyle et le bromure de benzyle, mais les résultats montrent que ces agents alkylants réagissent beaucoup plus lentement que le triflate de méthyle. Même en augmentant la température du système à -30 °C et en augmentant le temps d'alkylation à 49.9 s (entrée 16), c'est-à-dire un temps un peu plus de 5 fois plus long que le temps d'alkylation permettant une conversion de 61 % (entrée 8) avec le triflate de méthyle, la conversion obtenue avec le bromure de benzyle dans ces conditions n'est que de 26 %.

La longueur des tubes réactionnels commençant à devenir conséquente (50 secondes de temps de séjour pour l'alkylation avec ces débits correspond à un tube de 10 mètres), nous avons choisi de baisser le débit des pousse-seringues, l'objectif étant de permettre un temps de séjour plus long dans les tubes réactionnels. Nous avons envisagé également l'étude de températures plus hautes pour l'étape d'alkylation ainsi que l'ajout de cosolvant pour accélérer l'étape d'alkylation (Tableau 47).



Entrée	D2 (mL.min <sup>-1</sup> )	t <sup>R1</sup>	t <sup>R2</sup>	T <sup>2</sup> (°C)	Colsolvant	Concentration LDA	Conv (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	1	37.7	67.3	-78	/	0.8 M	58	58
2	1	37.7	67.3	-50	/	0.8 M	41	64
3	1	37.7	67.3	-30	/	0.8 M	60	50
4	1.2	36.2	65.4	-78	DME	1.0 M	T.P. <sup>b</sup>	/
5	1.2	36.2	65.4	-78	DMPU	1.0 M	55	62
6	1.2	36.2	65.4	-50	DMPU	1.0 M	84	58
7	1.2	36.2	65.4	-30	DMPU	1.0 M	>99	59

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN <sup>b</sup> T.P. = Trop de Pression, le test aboutit au colmatage du système

**Tableau 47.** Optimisation de l'alkylation de l'oxazolidinone **211**

Les tests sont concluants et permettent de synthétiser, dans les meilleures conditions, le produit **219** avec une conversion totale et un excès énantiomérique de 59 % (entrée 7).

L'augmentation de la température d'alkylation pour la réaction d'alkylation sans cosolvant (entrées 2-3) n'influe pas sur le résultat. En revanche, l'augmentation de la température pour la réaction avec cosolvant (entrées 6-7) n'influe pas sur l'excès énantiomérique, mais augmente la conversion de la réaction jusqu'à la conversion totale à -30 °C avec du DMPU comme cosolvant (entrée 7).

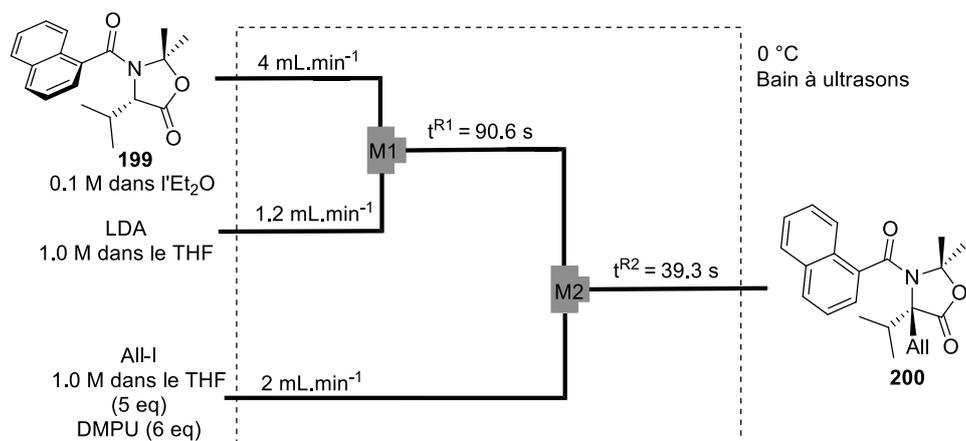
Ces tests montrent que le projet d'alkylation d'oxazolidinones opérant par mémoire de chiralité en chimie microfluidique est viable, et qu'il est possible d'obtenir de bons résultats grâce à cette stratégie.

Avant de continuer l'optimisation de l'alkylation avec l'oxazolidinone **211** et d'étudier d'autres agents alkylants, nous avons choisi d'optimiser l'alkylation de l'oxazolidinone **199** dérivée de la valine.

#### II.2.2.2. Série Valine

Pour l'oxazolidinone **199** dérivée de la valine, nous avons constaté, pendant les tests en ballon réactionnel, que le solvant jouait un rôle important sur l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, l'éther diéthylique est un meilleur solvant pour l'énantiosélectivité. Cependant, les sels inorganiques et la base sont moins solubles dans ce solvant et les tests effectués à basse température ont abouti systématiquement au colmatage du système. Nous avons donc, tout comme pour l'oxazolidinone **211**, envisagé l'utilisation d'un bain à ultrasons pour pallier ce

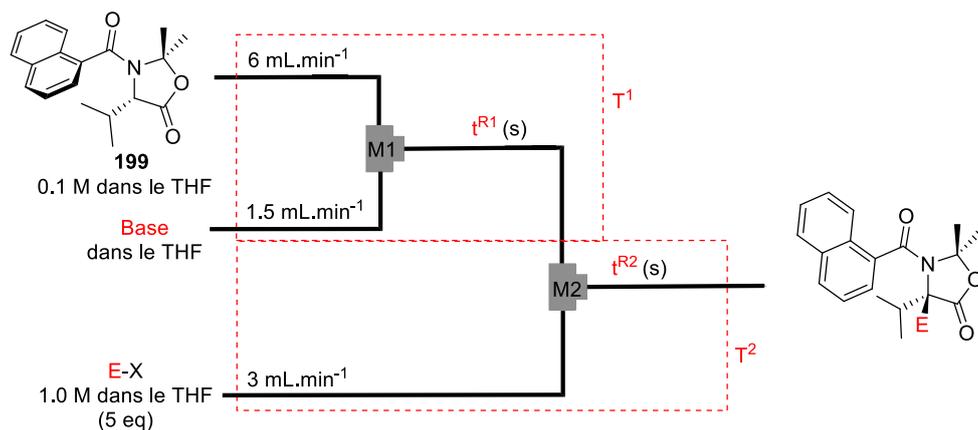
problème. Après l'observation du colmatage du système lors de la sonication du tube d'alkylation, nous avons entrepris de sonifier tout le système (Schéma 93).



**Schéma 93.** Sonication de l'alkylation de l'oxazolidinone **199** dans l'éther diéthylique

La sonication aboutit au colmatage du système. Il est impossible d'utiliser de l'éther diéthylique comme solvant pour solubiliser l'oxazolidinone **199**.

Nous avons donc effectué le reste du travail d'optimisation dans le THF (Tableau 48).



Entrée	$t^{R1}$	$t^{R2}$	T <sup>1</sup> (°C)	T <sup>2</sup> (°C)	Base	E-X	Produit	Conv (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	6.54	9.23	-78	-78	LDA (1.5 M)	MeOTf	<b>200</b>	T.P.	/
2	6.54	46.2	-78	-78	LDA (1.5 M)	MeOTf	<b>200</b>	T.P.	/
3	13.1	9.23	-78	-78	LDA (1.5 M)	MeOTf	<b>200</b>	T.P.	/
4	13.1	46.2	-78	-78	LDA (1.5 M)	MeOTf	<b>200</b>	T.P.	/
5	6.28	8.97	-78	-78	LDA (0.8 M)	MeOTf	<b>200</b>	8	N.D.
6	6.28	44.8	-78	-78	LDA (0.8 M)	MeOTf	<b>200</b>	9	N.D.
7	12.6	8.97	-78	-78	LDA (0.8 M)	MeOTf	<b>200</b>	9	N.D.
8	12.6	44.8	-78	-78	LDA (0.8 M)	MeOTf	<b>200</b>	12	N.D.
9	25.1	18.0	-50	-50	KHMDS (1.0 M)	MeOTf	<b>200</b>	52	13
10	25.1	18.0	-70	-70	KHMDS (1.0 M)	MeOTf	<b>200</b>	23	N.D.
11	25.1	44.9	-78	-78	KHMDS (1.0 M)	MeOTf	<b>200</b>	60	3
12	25.1	44.9	-50	-30	KHMDS (1.0 M)	MeOTf	<b>200</b>	T.P.	/
13	25.1	44.9	-50	0	KHMDS (1.0 M)	MeOTf	<b>200</b>	T.P.	/
14	25.1	44.9	-78	0	LTMP (0.8 M)	MeOTf	<b>200</b>	74	0
15	25.1	44.9	-50	0	LTMP (0.8 M)	MeOTf	<b>200</b>	>99	0
16	25.1	44.9	-30	0	LTMP (0.8 M)	MeOTf	<b>200</b>	>99	0
17	25.1	44.9	-30	0	LTMP (0.8 M)	MeOTf	<b>200</b>	>99	0
18	25.1	44.9	t.a.	t.a.	LTMP (0.8 M)	All-I	<b>202</b>	95	0
19	25.1	44.9	-50	-30	LTMP (0.8 M)	All-I	<b>202</b>	59	0
20	25.1	44.9	-50	0	LTMP (0.8 M)	All-I	<b>202</b>	96	0
21	25.1	44.9	-50	t.a.	LTMP (0.8 M)	All-I	<b>202</b>	97	0

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN avec un étalon interne <sup>b</sup> T.P. = Trop de Pression, le test aboutit au colmatage du système

**Tableau 48.** Optimisation de l'alkylation opérant par mémoire de chiralité de l'oxazolidinone **199** en chimie microfluidique

Nous avons souhaité commencer le travail d'optimisation en effectuant un test croisé, tout comme avec l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine. Nous avons vu précédemment que le triflate de méthyle est un bon agent alkylant, et dans le cas de l'oxazolidinone **199**, un produit chiral est formé. Nous savons, de plus, qu'en ballon réactionnel, la déprotonation de l'oxazolidinone **199** est plus difficile que la déprotonation de l'oxazolidinone **211**. Nous avons donc tenté d'augmenter la concentration de la base pour accélérer la vitesse de déprotonation.

Cependant, les premiers tests (entrées 1-4) aboutissent tous au colmatage du système en raison de la concentration trop grande du LDA. Il n'est pas possible d'effectuer la réaction avec une concentration de plus de 1.0 M dans le THF à basse température sans risquer de colmater le système.

Nous avons alors effectué les mêmes tests mais avec du LDA concentré à 0.8 M (entrées 5-8). Cette fois-ci, aucun colmatage du système n'est observé.

Cependant les conversions sont assez décevantes. Il y a très peu de différence entre l'allongement de la déprotonation (entrées 6, 8) ou celle de l'alkylation (entrées 7, 8) dans le cadre de ce test. Il a été relevé précédemment que le triflate de méthyle est un très bon agent alkylant, capable de convertir 61 % de l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine en 9 s. Pour le test avec l'oxazolidinone **199** dérivée de la valine, une alkylation de 45 s (entrée 8) aboutit à une conversion de seulement 12 %.

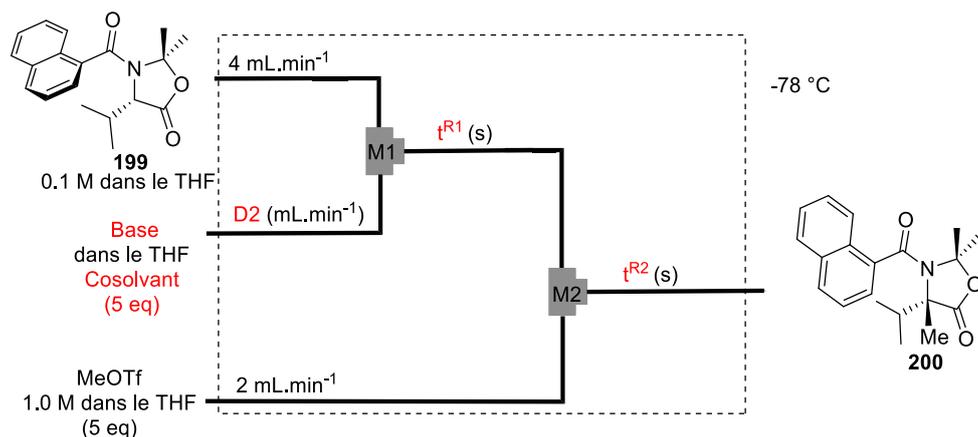
Ces résultats suggèrent fortement que la déprotonation est l'étape limitante de cette réaction.

Nous avons alors choisi d'augmenter le temps de séjour de la déprotonation. Nous avons souhaité également étudier la déprotonation avec le KHMDS. Comme mentionné précédemment, le potassium est un mauvais contre-ion pour la solubilité du sel, cependant le triflate rend le sel plus soluble qu'un halogène dans les solvants organiques. Plusieurs tests ont pu être lancés, permettant de collecter le produit en sortie du système (entrées 9-11). Cependant, même si la conversion est meilleure, l'énantiosélectivité est mauvaise. De plus, certaines de ces réactions conduisent au colmatage du système (entrées 12-13) après son équilibration. Même s'il a été possible de collecter le produit dans ces conditions, ces dernières ne sont pas stables et peuvent aboutir au colmatage du système dans le cadre d'expériences plus longues. Il n'est par conséquent pas possible d'utiliser le KHMDS comme base.

Nous avons alors choisi de remplacer le KHMDS par le LTMP comme base, ce dernier étant plus basique d'un point dans l'échelle de pKa par rapport au LDA. Nous avons effectué la réaction à différentes températures de déprotonation, différentes températures d'alkylation et avec différents électrophiles.

La déprotonation est beaucoup plus efficace en termes de conversion avec le LTMP. En effet, à -50 °C avec un temps de séjour de 25 s (entrée 15), il est possible, dans certains cas, d'obtenir une conversion totale. Avec l'iodure d'allyle, il est nécessaire d'effectuer l'alkylation à 0 °C avec un temps de séjour de 50 s (entrée 20) pour obtenir une conversion totale. Avec le même temps de séjour et une température plus faible, la conversion chute (entrée 19).

L'énantiosélectivité est nulle dans tous les cas malheureusement. Nous nous sommes alors interrogés sur la raison de résultat : est-ce la montée en température, la base, les deux paramètres simultanément ou d'autres paramètres qui inhibent l'énantiosélectivité? Nous avons donc poursuivi le travail d'optimisation en effectuant une synthèse avec le LTMP à basse température (Tableau 49).



Entrée	D2	t <sup>R1</sup>	t <sup>R2</sup>	Base	Cosolvant	Conv (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	1.0	37.7	67.3	LTMP (0.8 M)	/	72	0
2	1.0	37.7	67.3	LDA (0.8 M)	/	37	74
3	1.2	90.6	65.4	LDA (1.0 M)	/	51	51
4	1.2	90.6	65.4	LDA (1.0 M)	DME	T.P. <sup>b</sup>	/
5	1.2	154	98.2	LDA (1.0 M)	/	T.P. <sup>b</sup>	/
6	1.2	181	98.2	LDA (1.0 M)	/	T.P. <sup>b</sup>	/

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN avec un étalon interne <sup>b</sup> T.P. = Trop de Pression, le test aboutit au colmatage du système

**Tableau 49.** Suite de l'optimisation de l'alkylation de l'oxazolidinone **199**

Le test avec le LTMP à -78 °C (entrée 1) prouve que ce n'est pas la température qui est néfaste pour l'énantiosélectivité de la réaction mais la base. Le LTMP est une bonne base (entrée 1) pour la conversion en permettant une déprotonation efficace en beaucoup moins de temps que le LDA (entrée 2), mais inhibe toute l'énantiosélectivité de la réaction.

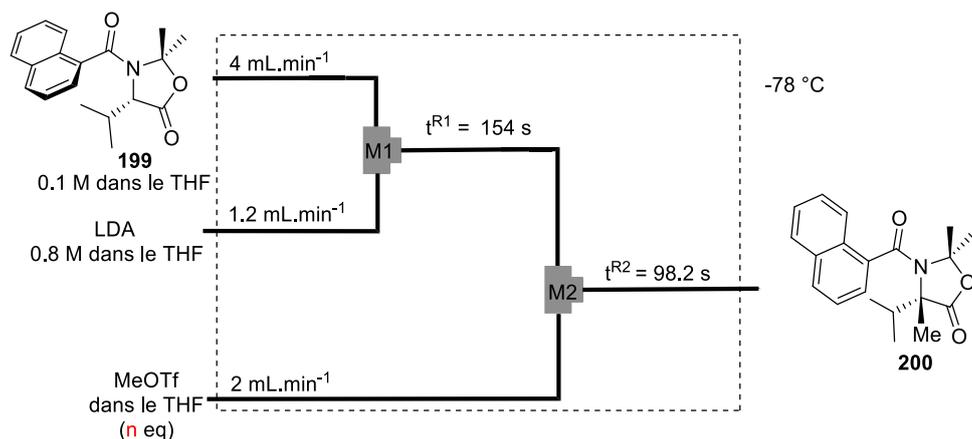
Avec le LDA, la conversion est beaucoup plus faible. Elle passe de 72 % à 37 %. Cependant l'énantiosélectivité de la réaction n'est pas inhibée et l'excès énantiomérique est de 74 %.

L'augmentation du temps de séjour de 38 s (entrée 2) à 91 s (entrée 3) pour la déprotonation augmente la conversion jusqu'à 51 %. Cependant il est nécessaire d'augmenter encore le temps de séjour ou d'accélérer la déprotonation pour obtenir une bonne conversion.

Pour pouvoir accélérer la réaction, il a été envisagé d'ajouter un cosolvant dans le premier tube réactionnel (entrée 4) et ainsi d'activer la déprotonation, mais le test aboutit au colmatage du système.

L'augmentation du temps de séjour de la déprotonation rend le système instable avec une base d'une concentration de 1.0 M (entrées 5-6), et aboutit au colmatage du système.

Se rapprochant de bonnes conditions pour la conversion et l'excès énantiomérique de la réaction, nous avons opté, à partir de ce moment, pour la collecte de plusieurs lots de produits par expérience, dans un souci de reproductibilité et compte tenu du fait que les tubes réactionnels commencent à être très longs. Avec les débits choisis, un temps de déprotonation de 154 secondes correspond à une longueur de tube de 17 mètres et un temps d'alkylation de 98.2 s correspond à une longueur de tube de 15 mètres. Chaque lot de produit sera collecté pendant 1 minute à des temps de réactions différents et après l'équilibration du système. Cette option permet de s'assurer que le système est bien en équilibre, et nous offre la possibilité d'étudier la stabilité de la réaction avec le temps (Tableau 50).



Entrée	n	Temps de réaction : conv (%) <sup>a</sup> / (ee (%))				
		5 mins	6 mins	7 mins	8 mins	9 mins
1	5	36 / (10)	71 / (18)	48 / (33)	84 / (49)	89 / (51)
2	10	85 / (33)	85 / (70)	85 / (59)	85 / (59)	85 / (59)

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN avec un étalon interne <sup>b</sup> T.P. = Trop de Pression, le test aboutit au colmatage du système

**Tableau 50.** Suivi de la méthylation de l'oxazolidinone **199** en chimie microfluidique

On peut constater tout d'abord que les conditions requises pour la synthèse avec une bonne conversion et une relativement bonne énantiosélectivité du produit méthylié de l'oxazolidinone **200** sont ainsi obtenues.

Un plus grand excès d'électrophile (entrée 2) permet une meilleure stabilité de la réaction et un très bon équilibre est obtenu à 7 minutes de réaction avec des résultats constants sur les collectes suivantes.

Même si les résultats de ces tests sont très encourageants, la longueur de déprotonation est très grande et l'excès énantiomérique, bien que correct, se révèle plus faible qu'en ballon réactionnel. Nous avons donc choisi de poursuivre plus en détail l'analyse de l'alkylation de l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine. De plus, les optimisations effectuées avec l'oxazolidinone **199** ont été faites avec le triflate de méthyle. Ce dernier étant beaucoup plus réactif que des électrophiles tels que le bromure de benzyle ou l'iodure d'allyle, il est possible que les excès énantiomériques obtenus avec l'oxazolidinone **199** dérivée de la valine soient plus faibles avec ce genre d'électrophiles, un temps de réaction plus long laissant plus de temps à la chiralité axiale pour racémiser.

### II.3. Etude de l'alkylation en série alanine

Une fois les conditions d'alkylation de l'oxazolidinone **211** avec une bonne conversion et une énantiosélectivité correcte trouvées, nous avons choisi d'engager une grande quantité d'oxazolidinone **211** (plus d'un gramme) par test afin de pouvoir collecter le produit à différents temps de réaction et ainsi étudier plus en détail la stabilité et la reproductibilité de la réaction, tout comme les derniers tests d'optimisation de l'alkylation de l'oxazolidinone **199**. De plus, nous avons subdivisé les connexions entre le 1<sup>er</sup> tube réactionnel et le 2<sup>ème</sup> mélangeur en forme de T avec des longueurs précises pour mesurer plus exactement le temps durant lequel le mélange réactionnel sera à t.a. et en combien de temps il sera à la

température du deuxième bain avant de rentrer dans le 2<sup>ème</sup> mélangeur en forme de T. En effet, lorsque l'on veut faire une réaction avec une température différente pour la déprotonation et l'alkylation, il est obligatoire qu'une partie du 1<sup>er</sup> tube réactionnel sorte du premier bain thermique afin de rejoindre le deuxième bain thermique, et ensuite, de rentrer dans le 2<sup>ème</sup> mélangeur en forme de T. Pour plus de reproductibilité et de précision dans notre système, ces temps seront précisément mesurés.

### II.3.1. Etude de la réaction

A ce stade du projet, nous avons essayé de reproduire en France les derniers résultats obtenus au Japon sur le travail d'optimisation de l'alkylation de l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine, sans succès. Nous avons tenté de reproduire la synthèse à de nombreuses reprises, cependant le système était constamment colmaté.

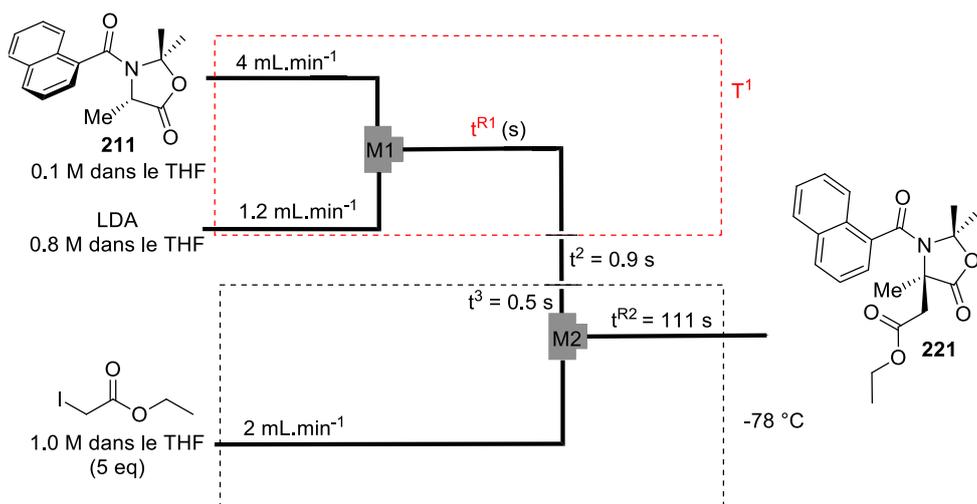
Après près d'une vingtaine de synthèses effectuées dans le but de reproduire la réaction ou de comprendre l'origine du problème, plusieurs hypothèses viables ont été énoncées. En effet, le système utilisé en France n'est pas totalement identique à celui utilisé au Japon. L'acier inoxydable n'a pas les mêmes propriétés physiques, notamment au niveau de la flexibilité, un de nos poussoirs-seringues est différent de ceux employés au Japon, la base était provenait d'un fournisseur au Japon alors qu'en France je la préparais fraîchement...

Il s'est avéré que le problème provenait de la concentration de la base ainsi que de l'utilisation de cosolvant dans le premier tube réactionnel, ce qui réduit la solubilité de la base et induit une précipitation de cette dernière et donc un colmatage du système.

Une fois ce constat établi, nous avons persisté dans l'optimisation et l'étude de la réaction d'alkylation de l'oxazolidinone **211** en chimie microfluidique.

#### *II.3.1.1. Etude de la déprotonation*

Nous avons, en premier lieu, étudié la déprotonation de l'oxazolidinone **211** avec différents temps de séjour et à différentes températures (Tableau 51).



Entrée	$t^{R1}$	$T^1$ (°C)	Temps de réaction : conv (%) <sup>a</sup> / (ee (%))				
			5 mins	6 mins	7 mins	8 mins	9 mins
1	7.66	-55	79 / (82)	80 / (78)	85 / (74)	86 / (74)	85 / (75)
2	16.7	-65	71 / (78)	73 / (76)	73 / (77)	72 / (79)	/
3	34.8	-50	>99 / (50)	>99 / (59)	>99 / (57)	>99 / (80)	/
4	34.8	-55	73 / (72)	95 / (72)	91 / (76)	91 / (80)	91 / (66)
5	34.8	-60	75 / (68)	81 / (74)	81 / (73)	63 / (72)	/
6	34.8	-78	62 / (77)	64 / (78)	59 / (78)	59 / (78)	59 / (78)

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN <sup>b</sup> T.P. = Trop de Pression, le test aboutit au colmatage du système

**Tableau 51.** Etude de la température et du temps de séjour de la déprotonation

Le produit souhaité est formé avec d'excellentes conversions et une bonne énantiosélectivité. Il est constaté que l'énantiosélectivité dépend peu du temps de séjour ainsi que de la température de la réaction, mis à part à -50 °C (entrée 3) où l'énantiosélectivité est moins bonne.

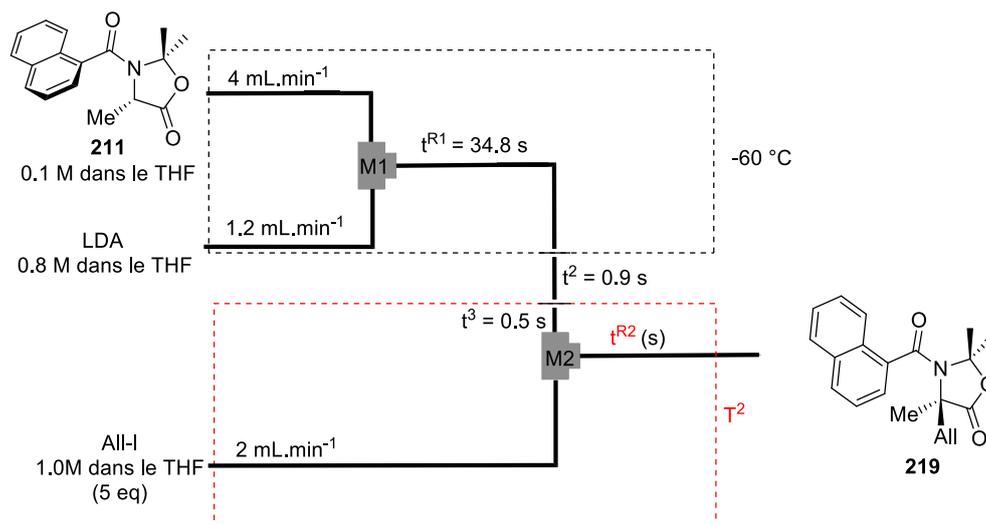
En effet, un temps de séjour plus court que 36 s ou une température inférieure à -55 °C (entrées 2, 4, 5, 6) influe peu sur l'énantiosélectivité de la réaction. En revanche, cela influe sur la conversion de la réaction.

Les réactions sont relativement stables avec des résultats proches pour chaque collecte. Comme l'excès énantiomérique est moins bon à -50 °C, nous avons fait le choix par la suite de fixer les conditions de déprotonation à 36 s avec une température de -60 °C (entrée 5), de peur d'une remontée de température et d'une baisse de l'énantiosélectivité, -55 °C étant trop proche de -50 °C.

Avec les débits choisis, un temps de déprotonation de 34.8 secondes correspond à une longueur de tube de 4 mètres et un temps d'alkylation de 111 s correspond à une longueur de tube de 17 mètres. Nous avons ensuite étudié l'étape d'alkylation.

### II.3.1.2. Etude de l'alkylation

Pour ce faire, nous avons étudié l'alkylation de l'oxazolidinone **211** à différentes températures et avec différents temps de séjour pour l'alkylation (Tableau 52).



Entrée	$t^{R2}$	$T^2$ (°C)	Temps de réaction : conv (%) <sup>a</sup> / (ee (%))				
			5 mins	6 mins	7 mins	8 mins	9 mins
1	111	-78	45 / (51)	37 / (51)	35 / (45)	31 / (52)	/
2	131	-55	38 / (48)	39 / (50)	52 / (48)	54 / (50)	69 / (45)
3	131	-30	86 / (20)	>99 / (17)	>99 / (18)	>99 / (15)	>99 / (14)
4	163	-78	T.P. <sup>b</sup>	/	/	/	/

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN <sup>b</sup> T.P. = Trop de Pression, le test aboutit au colmatage du système

**Tableau 52.** Etude de la température et du temps de séjour de l'alkylation

L'alkylation avec l'iodure d'allyle requiert un temps de séjour plus élevé que le temps de séjour nécessaire pour obtenir une bonne conversion avec l'iodoacétate d'éthyle. Cependant, si de bonnes conditions sont trouvées pour obtenir une bonne conversion avec l'iodure d'allyle, ces conditions pourront être appliquées pour tous les autres agents alkylants plus réactifs que ce dernier avec de bons résultats.

Cependant, ces bonnes conditions n'ont pas été atteintes compte tenu des résultats obtenus pour le moment. En effet, l'augmentation de la température au-dessus de -55 °C (entrée 3), tout comme pour la déprotonation, est néfaste pour l'énantiosélectivité de la réaction. On peut donc en conclure que la chiralité axiale de l'oxazolidinone **211** est stable à une température inférieure à -50 °C avec un temps de séjour de l'ordre de 2-3 minutes mais n'est plus stable au-delà.

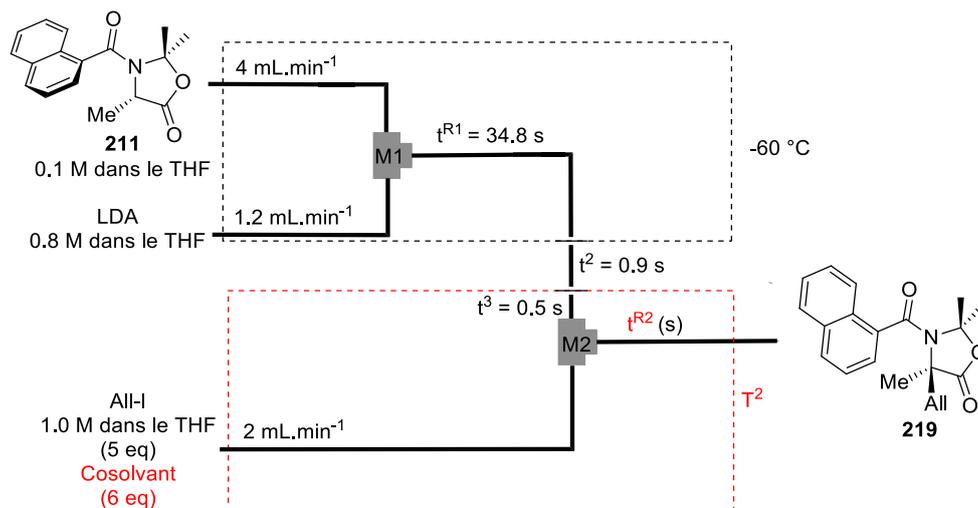
La conversion totale n'est obtenue qu'à une température de -30 °C avec un temps de séjour de 131 s (entrée 3), cependant cette température induit une baisse de l'énantiosélectivité. Un temps de séjour de 131 s à -55 °C (entrée 2) permet d'avoir une conversion de l'ordre de 50 %. L'augmentation du temps de séjour par l'augmentation de la longueur du tube réactionnel n'est pas possible (entrée 4). Le système est trop grand et donc la perte de charge est trop élevée, les pousse-seringues se mettent en sécurité à cause de la pression trop grande générée par le système. Cette réaction a été effectuée deux fois pour confirmer le résultat. Un temps de séjour de 163 secondes avec ces débits correspond à une longueur de tube de 20 mètres.

La conversion totale sans perte d'énantiosélectivité n'est donc pas atteinte dans ces conditions. Cependant, il est possible que nous puissions atteindre la conversion totale en

utilisant des cosolvants pour accélérer l'alkylation. Nous avons vu précédemment que l'incorporation de cosolvants dans le premier tube réactionnel induit un colmatage du système, toutefois si le cosolvant est placé avec l'agent alkylant, nous ne devrions pas être confrontés à ce problème.

### II.3.1.3. Etude de l'effet de cosolvant

Nous avons donc testé cette hypothèse au travers de différentes réactions (Tableau 53).



Entrée	$t^{R2}$	$T^2$ (°C)	Cosolvant	Temps de réaction : conv (%) <sup>a</sup> / (ee (%))				
				5 mins	6 mins	7 mins	8 mins	9 mins
1	111	-78	/	45 / (51)	37 / (51)	35 / (45)	31 / (52)	/
2	131	-78	DMPU	61 / (33)	56 / (45)	56 / (49)	52 / (48)	63 / (46)
3	131	-55	/	38 / (48)	39 / (50)	52 / (48)	54 / (50)	69 / (45)
4	131	-55	DMPU	95 / (52)	>99 / (52)	>99 / (51)	>99 / (52)	/
5	131	-30	/	86 / (20)	>99 / (17)	>99 / (18)	>99 / (15)	>99 / (14)

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN

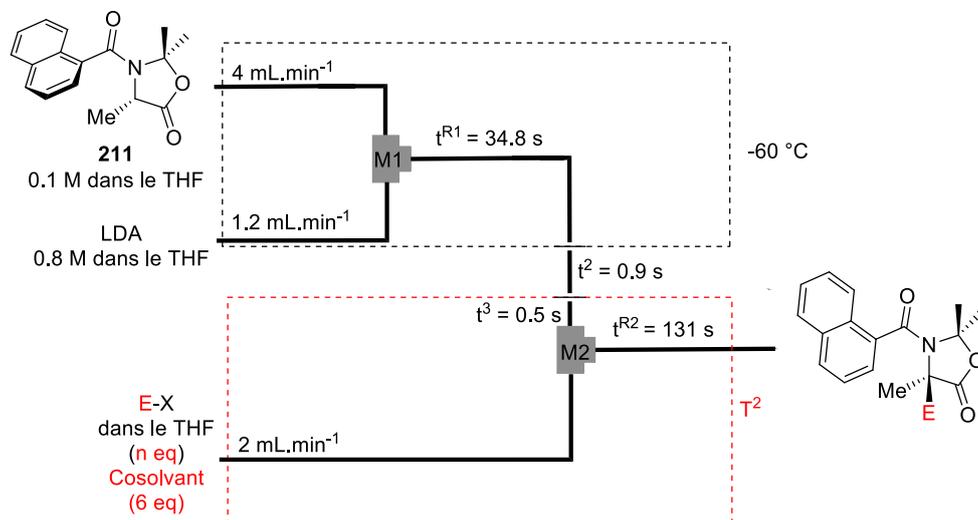
**Tableau 53.** Effet des cosolvants sur la réaction

Les cosolvants accélèrent la réaction d'alkylation. Il peut être constaté que la conversion est meilleure à -78 °C avec l'ajout de DMPU (entrée 2) dans la solution contenant l'agent alkylant. La conversion totale, sans perte d'énantiosélectivité, est obtenue à -55 °C avec le cosolvant (entrée 4). Le cosolvant n'influe pas sur l'énantiosélectivité, mais uniquement sur la conversion.

Conscients d'avoir trouvé de bonnes conditions permettant l'obtention d'une conversion totale sans perte de l'énantiosélectivité de la réaction avec l'iodure d'allyle, nous avons souhaité étendre la réaction à d'autres électrophiles.

### II.3.2. Extension et exemplification

Pour chaque réaction, une fraction d'une minute a été collectée puis purifiée afin d'obtenir un rendement isolé (Tableau 54).



Entrée	E-X	T <sup>2</sup> (°C)	Cosolvant	Produit	Rdt (%)	ee (%)	ed (%)
1	All-I (1.0 M, 5 eq)	-60	DMPU	<b>219</b>	74	57	/
2	BnBr (2.0 M, 10 eq)	-60	DMPU	<b>220</b>	68	75	/
3	BnI (2.0 M, 10 eq)	-78	/	<b>220</b>	33 <sup>a</sup>	46	/
4	PhCHO (2.0 M, 10 eq)	-60	DMPU	<b>238</b>	42	67/90	74
5	EtOTf (2.0 M, 10 eq)	-78	/	<b>544</b>	0	/	/
6	PhNCO (2.5 M, 15 eq)	-78	/	<b>544</b>	T.P. <sup>b</sup>	/	/
7	PhNCO (2.0 M, 10 eq)	-78	/	<b>544</b>	T.P. <sup>b</sup>	/	/
8	PhNCO (1.17 M, 7 eq)	-78	/	<b>544</b>	T.P. <sup>b</sup>	/	/
9	PhNCO (1.0 M, 5 eq)	-78	/	<b>544</b>	T.P. <sup>b</sup>	/	/

<sup>a</sup> conversion déterminée par spectroscopie RMN <sup>b</sup> T.P. = Trop de Pression, le test aboutit au colmatage du système

**Tableau 54.** Extension de la réaction d'alkylation énantiosélective de l'oxazolidinone **211** par chimie microfluidique

Les produits d'alkylation sont obtenus avec de bons rendements et des excès énantiomériques corrects. Le produit de benzilylation est obtenu avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique (entrée 2). Le produit d'aldolisation avec le benzaldéhyde est obtenu avec une bonne diastéréosélectivité et énantiosélectivité, mais un rendement moyen (entrée 4).

En effet, la réaction d'aldolisation est un peu lente, plus lente que les réactions d'alkylation. La conversion n'est pas totale à la fin de la réaction. De plus, il a été décrit dans les travaux antérieurs que la concentration était un paramètre important pour l'aldolisation, or, les concentrations en chimie microfluidique sont plus faibles qu'en ballon réactionnel.

Il est surprenant de constater que le bromure de benzyle (entrée 3) donne un meilleur résultat que l'iodure de benzyle, autant pour la conversion que pour l'excès énantiomérique. Cela peut s'expliquer par le fait que plusieurs tests ont été effectués avec l'iodure de benzyle, certains aboutissant au colmatage du système. Peut-être l'iodure de benzyle n'est-il pas assez stable, ou produit des sous-réactions, avec la base par exemple, induisant une instabilité du système.

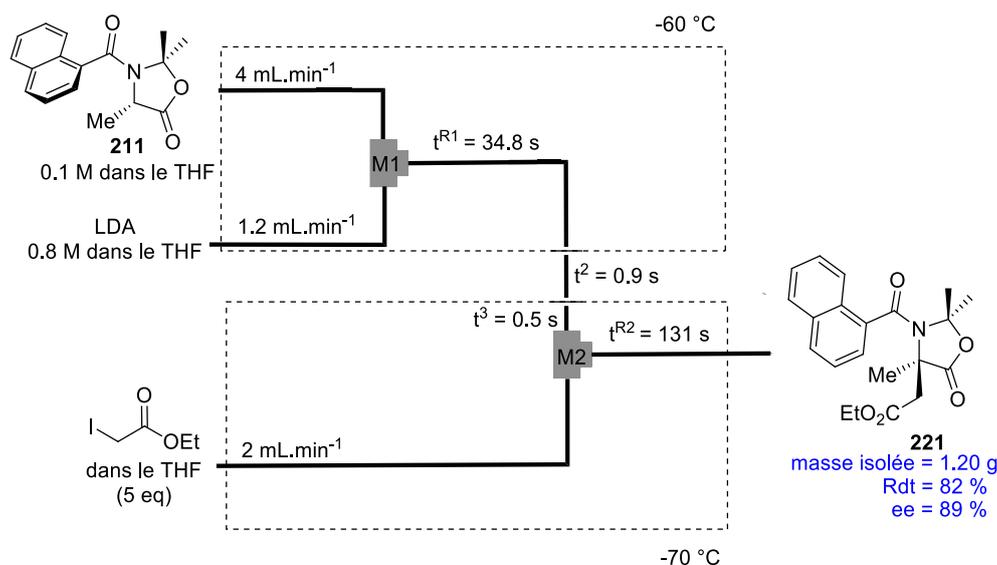
L'alkylation avec le triflate d'éthyle (entrée 5) ne permet pas d'obtenir le produit souhaité. Nous avons pu observer un changement de couleur du triflate d'éthyle lors de la solubilisation de ce dernier dans le THF avant même son injection dans le système. Il est possible que ce dernier ne soit pas stable en solution à température ambiante dans le THF et se dégrade avant même de réagir. Un test en solubilisant le triflate d'éthyle dans l'éther diéthylique a été effectué, mais malheureusement le même résultat est obtenu.

Le phénylisocyanate est connu comme étant un bon agent alkylant. Nous avons essayé de le faire réagir à différentes concentrations (entrées 6-9), mais le test aboutit toujours au colmatage du deuxième tube réactionnel. Après quelques tests effectués en ballon réactionnel, nous avons pu constater que la base réagit avec le phénylisocyanate et forme un précipité insoluble dans le THF à basse température, très certainement à l'origine du colmatage du système.

Les résultats obtenues en chimie microfluidique sont plus dépendant de la nature de l'électrophile que dans les conditions optimales en ballon réactionnel. Deux hypothèses permettent d'expliquer cela :

- Les énolates de lithium auraient une stabilité conformationnelle plus basse que les énolates de potassium, ce qui rendrait la racémisation plus rapide.
- Les énolates de lithium sont moins réactif que les énolates de potassium. Les énolates que nous formerons auraient le temps de racémiser avant de réagir, notamment avec les électrophiles moins réactif, tandis que les énolates de potassium réagiraient plus vite que la racémisation, quel que soit l'électrophile utilisé.

Pour prouver que la méthodologie développée par nos soins peut être utilisée pour la synthèse de quantités non-négligeables de produit, nous avons effectué le test avec l'iodoacétate d'éthyle avec une unique collecte d'une grande quantité de produit. Dans ce but, la réaction a été collectée pendant 9 minutes dans un unique récipient (Schéma 94).



**Schéma 94.** Synthèse sur grande échelle du produit **221**

Le test de synthèse à l'échelle du gramme du produit **221** est très positif et nous avons réussi en une seule collecte à obtenir 1.20 g de produit après purification sur colonne, avec un très bon excès énantionérique de 89 %. C'est la première fois dans le laboratoire que nous effectuons avec succès une synthèse opérant par mémoire de chiralité à cette échelle. Il est possible de synthétiser des quantités encore plus importantes, mais cela requiert l'acquisition de nouvelles seringues étanches d'une quantité de 200 mL ou de 500 mL, alors que nous ne possédons que des seringues d'une quantité de 50 mL. Un des grands attraits de la chimie en flux continu est la possibilité de faire tourner la réaction plus longtemps avec de plus grandes seringues permettant d'augmenter l'échelle sans changer pour autant le système d'où l'obtention de résultats similaires lors de la montée en échelle.

Il est à noter que l'enrichissement énantionérique par recristallisation et l'hydrolyse de l'oxazolidinone **221** menant à l'acide  $\alpha$ -aminé quaternaire correspondant a été décrit au cours de travaux antérieurs.<sup>[58]</sup>

En outre, les derniers résultats et l'extension de réaction réalisés en France, prouvent que cette chimie, ainsi que le système que nous avons utilisé dans l'équipe du Professeur Yoshida, sont transposables et facilement réalisables par tout chimiste intéressé par l'adaptation de certains de leurs travaux en chimie microfluidique.

### III. Conclusion

Les travaux menés dans le laboratoire de Kyoto ainsi que ceux de l'université Paris-Sud ont permis de prouver qu'il est possible d'effectuer des réactions opérant par mémoire de chiralité en chimie des flux continus, plus précisément en chimie microfluidique.

Les temps de réactions relativement longs par rapport à ceux habituellement étudiés par l'équipe du Professeur Yoshida nous permettent difficilement de qualifier de 'Chimie Flash' la méthodologie que nous avons développée. Néanmoins, les temps de réactions en chimie microfluidique restent plus faibles que ceux décrits en ballons réactionnels. Quand une réaction en ballon réactionnel dure aux alentours de 15 minutes, le temps de séjour avec la méthodologie que nous avons développée est de l'ordre de 3 minutes.

Nous avons réussi à synthétiser des oxazolidinones quaternaires avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques. Même si les meilleurs résultats obtenus ne sont pas aussi bons que les résultats obtenus en ballon réactionnel, les résultats optimisés de cette dernière méthodologie requièrent une cannulation à froid pour éviter la racémisation et pour un bon contrôle thermique de la réaction, ce qui rend techniquement difficile une grande montée en échelle de la réaction. Nous avons prouvé qu'il était possible d'obtenir de bons résultats sur plus grande échelle en chimie microfluidique.

Nous avons également une idée plus précise de la stabilité de la chiralité axiale en fonction de la température, car nous avons pu comparer l'effet de la température de déprotonation ainsi que celle de l'alkylation indépendamment, ce qui est relativement difficile à faire en ballon réactionnel en raison de la racémisation relativement rapide, à l'échelle de la minute, de la chiralité axiale des oxazolidinones avec lesquelles nous travaillons. La chiralité axiale est stable à une température de -55 °C pour un temps de séjour de l'ordre de 3 minutes. Descendre ce temps de séjour ou la température n'améliore pas l'excès énantiomérique donc ne semble pas plus stabiliser la chiralité axiale. En revanche, l'augmentation de la température à plus de -55 °C est néfaste pour l'excès énantiomérique, et donc la chiralité axiale est moins stable à cette température.

De plus, nous avons réussi à augmenter la température des conditions optimales de réaction par mémoire de chiralité avec les oxazolidinones **211** et **199**. En ballon réactionnel, la température doit être à -78 °C, la température de la base doit être également bien contrôlée ainsi que son ajout pour éviter de remonter la température en raison de la nature exothermique de la déprotonation. C'est pourquoi les conditions optimales en ballon réactionnel passent par une cannulation à froid de la base, là où en chimie microfluidique nous sommes capables d'obtenir de bons résultats reproductibles, stables dans le temps et qui peuvent être montés en échelle avec des températures de l'ordre de -55 à -70 °C.

Nous avons également, au cours de ce projet, été capables d'effectuer un transfert de connaissance ainsi qu'une adaptation dans un autre laboratoire en réussissant à effectuer les réactions avec des résultats reproductibles au Japon ainsi qu'en France, où nous avons monté par nous-mêmes le système, en nous fondant sur mes connaissances acquises au cours de mes séjours à l'université de Kyoto.

Les perspectives de ces travaux portent, maintenant que le concept a été prouvé et qu'un système viable a pu être transposé en France, sur la poursuite de l'exploration du champ des molécules synthétisables pouvant s'appuyer sur la méthodologie développée au cours de cette thèse. En effet, je n'ai malheureusement pas eu le temps durant ces trois années d'explorer un champ d'application très vaste. Toutefois, les résultats obtenus lors de

l'alkylation de l'oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine ainsi que les résultats encourageants et pour l'oxazolidinone **199** dérivée de la valine peuvent servir de base référentielle dans l'étude plus poussée du champ d'application et des limites de l'extension de cette méthodologie.

Surtout, j'espère que le fait de prouver qu'il est possible d'effectuer des réactions par mémoire de chiralité en chimie des flux continus, et plus précisément en chimie microfluidique, pourra susciter l'intérêt des équipes de recherches n'ayant encore jamais envisagé de telles perspectives auparavant et initier des idées innovantes dans l'avenir de la recherche en chimie organique en général.

# **Conclusion Générale**

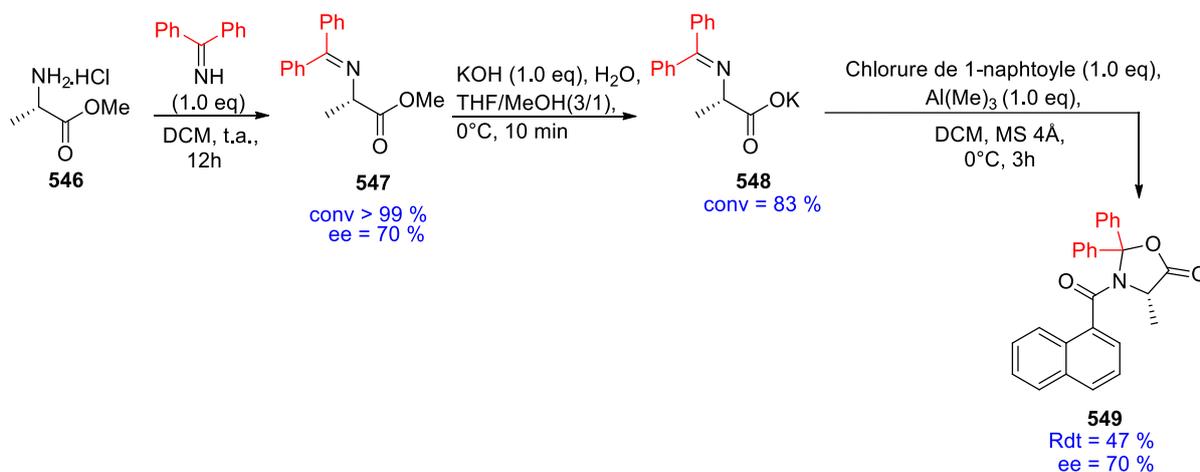


Au cours de ces travaux de thèse, nous avons réussi à valider les deux projets que nous voulions étudier avant mon arrivée dans le laboratoire.

Il a été prouvé qu'il était possible d'effectuer des hétérocouplages oxydants d'énolates opérant par mémoire de chiralité menant à la synthèse de nouvelles oxazolidinones quaternaires énantiorenrichies avec des acétyles d'hétérocycles aromatiques avec des rendements corrects et de bonnes stéréosélectivités. Nous avons également décrit le premier hétérocouplage oxydant d'énolates énantiosélectif.

Il a été également prouvé qu'il était possible d'adapter les travaux antérieurs du laboratoire sur l'alkylation opérant par mémoire de chiralité en chimie microfluidique permettant la synthèse sécurisée et en grande quantité d'oxazolidinone quaternaires énantiorenrichies pouvant être, par la suite, déprotégées en acides  $\alpha$ -aminés quaternaires.

Un projet plus modeste a également été mené, visant à l'amélioration générale des réactions opérant par mémoire de chiralité développées par notre laboratoire en étudiant la synthèse de nouvelles oxazolidinones tertiaires. En effet, l'oxazolidinone **549** ciblée possède un fort potentiel dans les méthodologies de synthèse que nous avons développé grâce aux deux phényles qui encombrant encore plus la molécule en général ainsi que la rotation des conformères. L'oxazolidinone **549**, théoriquement, posséderait donc une chiralité axiale plus stable que les oxazolidinones précédemment utilisées. Pour effectuer la synthèse de cette molécule, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse (Schéma 95). Celle-ci s'inspire d'une voie de synthèse décrite dans notre laboratoire dans un projet de chiralité gelé<sup>[111]</sup>. Elle a été appliquée pour la synthèse d'oxazolidinones dérivées de la glycine, et donc achirales.

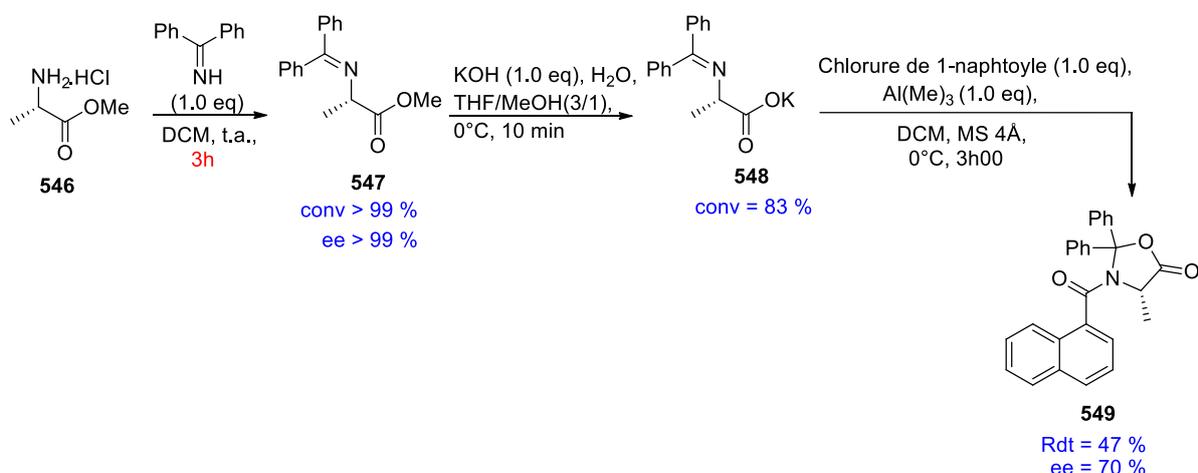


### Schéma 95. Synthèse de l'oxazolidinone **549**

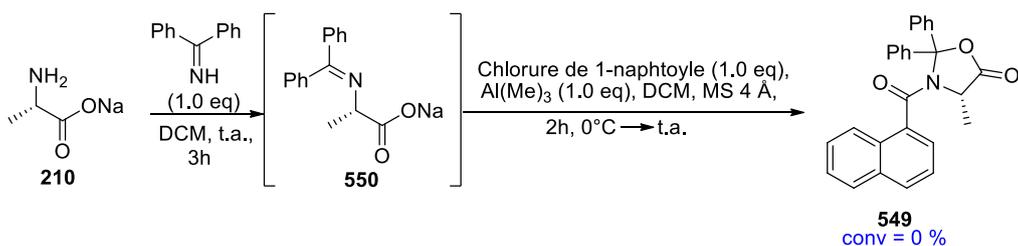
L'oxazolidinone **561** est obtenue avec un rendement de 47 % en trois étapes avec une purification. Cependant, nous avons pu constater que l'excès énantiomérique de l'oxazolidinone n'est que de 70 %. Il y a donc une racémisation durant la voie de synthèse.

<sup>[111]</sup> Mai, T. T.; Viswambaran, B.; Gori, D.; Guillot, R.; Naubron, J. -V.; Kouklovsky, C.; Alezra, V. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5787

Comme il n'est envisageable d'engager cette nouvelle oxazolidinone **549** dans des réactions opérant par mémoire de chiralité uniquement si une voie de synthèse efficace sans racémisation est décrite, nous avons voulu savoir à quelle étape la racémisation provenait. En mesurant l'excès énantiomérique de la première étape de la synthèse, il a pu être constaté que l'excès énantiomérique du produit **549** formé est de 70 %. Une racémisation survient donc dès la première étape de la réaction. Après un travail d'optimisation, il a pu être constaté que la réaction atteignait la conversion totale en seulement 3h et qu'il n'y a pas de racémisation dans ce cas. Les deux étapes de synthèse suivantes ont été effectuées sur l'imine **547** énantiopure mais malheureusement l'oxazolidinone **549** obtenue en fin de synthèse a également un excès énantiomérique de 70 %. Cela suggère qu'une racémisation survient également lors de l'étape de saponification ou pendant la cyclisation. Il est très probable qu'elle survienne lors de la saponification, à cause du milieu basique requis (Schéma 96).



Nous avons envisagé ensuite de former l'imine directement sur le sel de l'alanine **210** pour, en une étape, effectuer la cyclisation de la réaction (Schéma 97).

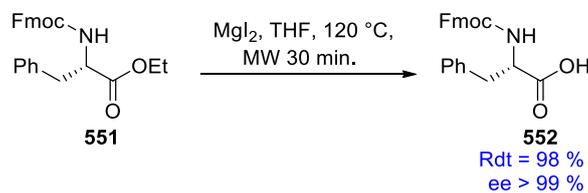


Malheureusement cette stratégie ne permet pas de former l'oxazolidinone **549**.

Une autre stratégie a été alors envisagée. En revenant sur l'ancienne voie de synthèse, une déprotection de l'ester en micro-onde permettrait de s'affranchir de l'utilisation de base<sup>[112]</sup>. Parrot et coll. ont décrit une méthode de déprotection de l'ester aminé **551** dans des conditions douces (Schéma 9

<sup>[112]</sup> Berthet, M.; Davanier, F.; Dujardin, G.; Martinez, J.; Parrot, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11014

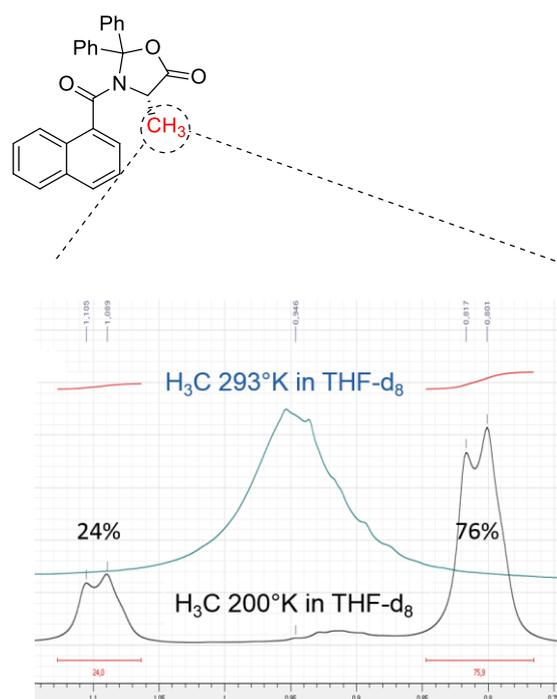
Une autre stratégie a été alors envisagée. En revenant sur l'ancienne voie de synthèse, une déprotection de l'ester en micro-onde permettrait de s'affranchir de l'utilisation de base<sup>[113]</sup>. Parrot et coll. ont décrit une méthode de déprotection de l'ester aminé **551** dans des conditions douces (Schéma 98).



**Schéma 98.** Déprotection de l'ester en microondes par l'équipe de Parrot

Nous avons envisagé d'appliquer cette méthodologie à la voie de synthèse que nous avons décrite pour éviter la racémisation durant la synthèse de l'oxazolidinone **549**, mais nous nous sommes concentré sur les deux projets principaux de cette thèse et nous n'avons pas eu le temps de l'essayer avant la fin de ma thèse.

Cependant, nous avons un peu étudié l'oxazolidinone **549** obtenue, même si cette dernière n'a pas été obtenue énantio pure. Nous avons étudié le spectre RMN du proton de l'oxazolidinone **549** à basse température dans le THF- $d_8$  (Figure 28).



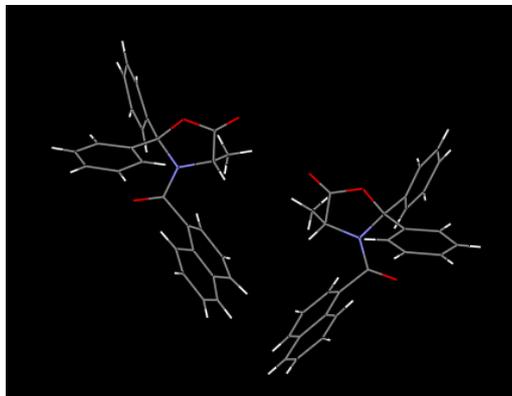
**Figure 28.** Etude de la RMN à froid du signal du méthyle de l'oxazolidinone **549**

On peut voir qu'à basse température (-73 °C) le signal du méthyle de l'oxazolidinone **549** est divisé en deux signaux, un majoritaire à 76 %, et un minoritaire à 24 %. L'hypothèse reposant sur le fait que les deux phényles ont de grandes chances de bloquer complètement la rotation de la liaison N-CO et qu'uniquement deux conformères seraient observables s'avère juste.

<sup>[113]</sup> Berthet, M.; Davanier, F.; Dujardin, G.; Martinez, J.; Parrot, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11014

L'autre oxazolidinone **211** dérivée de l'alanine possède 4 conformères à cette température. Si l'oxazolidinone **549** pouvait être obtenue énantiopure, il y a des chances qu'elle soit un bon candidat pour effectuer des réactions opérant par mémoire de chiralité efficaces.

La structure de l'oxazolidinone **549** a été confirmée par diffraction des rayons X (Figure 29).



**Figure 29.** Structure cristallographique de l'oxazolidinone **549**

Durant ces trois ans de thèse, deux nouveaux projets ont été menés à bien. Cependant, je n'ai malheureusement pas eu le temps d'explorer plus en détail les applications et limitations que peuvent avoir les méthodologies que j'ai développées.

Les perspectives de ces travaux sont :

- Pour le projet d'hétérocouplage oxydant d'énolates, la description d'une voie de déprotection des oxazolidinones formés pour accéder aux nouveaux  $\alpha$ -acides aminés quaternaires énantiométriques correspondant. Il est possible également de se baser sur ces travaux afin de décrire un plus vaste nombre d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires comportant des hétérocycles aromatiques par cette stratégie. Ces molécules peuvent peut-être posséder des propriétés biologiques et peuvent être introduites dans certains peptides, ce qui pourrait leur procurer des propriétés intéressantes.
- Pour le projet d'alkylation par chimie microfluidique, il est envisageable de finir l'optimisation de l'alkylation de l'oxazolidinone **199** dérivé de la valine, ainsi que de continuer à explorer les molécules synthétisables à partir de l'oxazolidinone **211** dérivé de l'alanine avec notre système. Il peut être envisagé de synthétiser sur grande échelle des acides  $\alpha$ -aminés quaternaires possédant des propriétés biologiques intéressantes telle que la (S)-MéthylDOPA **1** en s'inspirant des travaux précédents du laboratoire.

Enfin, ces deux stratégies pourraient être améliorées par l'utilisation de la nouvelle oxazolidinone **561** obtenue si une voie de réaction permettant de l'obtenir énantiopure est décrite.

# **Partie Expérimentale**



# Experimental Section

## *Table of content*

<b>General informations</b> .....	S1
<b>I. Oxazolidinones synthesis</b> .....	S2
<b>II. Oxidative heterocoupling of enolates</b> .....	S4
<i>II 1. Heteroaromatic synthesis</i> .....	S4
<i>II 2. Heterocoupling with oxazolidinone <b>211</b> derived from alanine</i> .....	S11
<i>II 3. Heterocoupling with oxazolidinone <b>199</b> derived from valine</i> .....	S28
<b>III. Alkylation in microflow device</b> .....	S31
<i>III 1. System devices</i> .....	S31
<i>III 2. Alkylation of oxazolidinone <b>211</b> derived from alanine</i> .....	S33
<i>III 3. Alkylation of oxazolidinone <b>199</b> derived from valine</i> .....	S38
<b>III. New oxazolidinone <b>549</b></b> .....	S39
<b>IV. References</b> .....	S40

## General information

Unless otherwise stated, all reactions were conducted in dried (under vacuum) flask and under an atmosphere of dry argon gas. DMPU and TMEDA were distilled over CaH<sub>2</sub> under argon. THF was distilled over sodium/benzophenone under argon. Acetone was purchased with water < 50 ppm. All other reagents were used as received. Potassium bis(trimethylsilyl)amide was used as commercial THF solution (1.0 M). Flash chromatography was performed on 60M silica (0,040-0,063 mm).

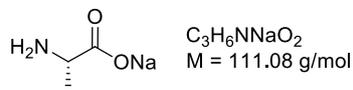
Infrared spectra were recorded on ATER-FT-IR spectrophotometer. <sup>1</sup>H NMR spectra were measured at 250, 300, or 360 MHz using CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O or DMSO-d<sub>6</sub> as solvent. Chemical shifts are reported in δ units to 0.01 ppm precision with coupling constants reported to 0.1 Hz precision using residual solvent as an internal reference. Multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, q = quadruplet, bs = broad singlet. <sup>13</sup>C NMR spectra were measured at 62.5, 75 or 90 MHz using CDCl<sub>3</sub> as solvent. Chemical shifts are reported in δ units to 0.1 ppm precision using residual solvent as an internal reference. Mass spectra were measured on a MAT95S Finnigan-Thermo spectrometer at the Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux (ICMMO) Mass Spectrometry Laboratory. HPLC analyses were conducted on Dionex instrument (Ultimate 3000) in our laboratory. This instrument is principally composed of gradient pump, Peltier effect column oven and Diodes array detector. HPLC conditions were determined by injection of racemic. All enantiomeric excesses were determined by normal phase HPLC analyses with four different chiral stationary phase columns:

- Column Chiralpack AD-H (250 mm x 4.6 mm id); particules size : 5 μm
- Column Régis Type 'Pirkle', (S,S) Whelk-O 1 (250 mm x 4.6 mm id); particules size : 5 μm
- Column Chiralpack IC (250 mm x 4.6 mm id); particules size : 5 μm
- Column Chiralpack IF-3 (250 mm x 4.6 mm id); particules size : 5 μm

Note: all the experimental procedures listed below are applied to both racemic and enantiomerically pure material. Only the preparations of chiral compounds are reported. For all the compounds, there exist at least two conformers and these conformers are reported for the <sup>1</sup>H NMR as major (M) and the minor (m). For simplicity, this notation is excluded for the aromatic carbons for carbon interpretation.

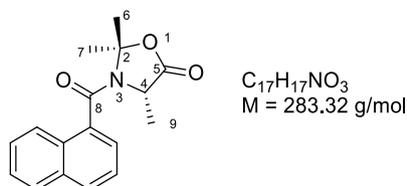
## I. Oxazolidinones synthesis

Preparation of sodium (*S*)-2-aminopropanoate **210** :



To a solution of (L)-alanine **423** (1 equiv., 78.57 mmol, 7 g) in distilled water (12 mL) at 0°C was slowly added NaOH (1 equiv., 78.57 mmol, 3.14 g). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h. After evaporation of the solvent, (*S*)-2-aminopropanoate **210** (8.43 g, Yield=99 %) was obtained as a white powder and directly engaged into the next reaction.

Preparation of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** :



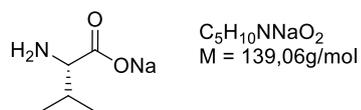
To a suspension of sodium (*S*)-2-aminopropanoate **210** (1 equiv., 54.02 mmol, 6.00 g) and molecular sieves 3 Å (activated in oven and then under high vacuum) in dry acetone (150 mL) at 0 °C under argon was slowly added trimethylaluminum (1 equiv., 54.02 mmol, 27 mL of a 2.0 M solution in pentane). The reaction mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C and 15 h at room temperature. 1-naphthoyl chloride (1.1 equiv., 59.59 mmol, 9 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The final mixture was filtered on silica and washed with 500 mL of a Petroleum ether/AcOEt mixture (20/80). After solvent evaporation, the crude product was obtained (10.120 g) and purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt : 80/20 + 1 % NEt<sub>3</sub>) and (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (6.000 g, Yield= 51 %, ee>99 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 95/05, 1 mL/min, T=25 °C, λ=281 nm; retention time of racemic (min.) : 28.4 (*S*), 31.3 (*R*).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 0.96 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 2.00 (bs, 3H, H<sub>6</sub> or H<sub>7</sub>), 2.05 (bs, 3H, H<sub>6</sub> or H<sub>7</sub>), 4.19 (bs, 1H, H<sub>4</sub>), 7.46-7.59 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.80-7.94 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>).

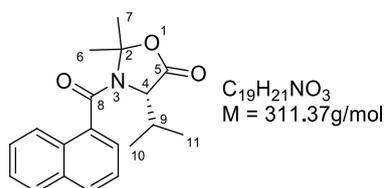
These data were similar to those reported in the literature <sup>[1]</sup>.

Preparation of sodium (*S*)-2-amino-3-methylbutanoate **197** :



To a solution of (*L*)-valine **196** (1 equiv., 51,21 mmol, 6 g) in distilled water (10 mL) at 0°C was slowly added NaOH (1 equiv., 51,21 mmol, 2.05 g). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h. After evaporation of the solvent, (*S*)-2-amino-3-methylbutanoate **197** (7.09g, Yield=99 %) was obtained as a white powder and directly engaged into the next reaction.

Preparation of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin-5-one **199** :



To a suspension of sodium (*S*)-2-amino-3-methylbutanoate **197** (1 equiv., 43.13 mmol, ) and molecular sieves 3 Å (activated in oven and under vacuum) in dry acetone (153 mL) at 0°C under argon was slowly added  $BF_3 \cdot OEt_2$  (0.05 equiv., 2.16 mmol, 0.3 mL). The reaction mixture was stirred for 10 minutes at 0°C and 15h at room temperature. 1-naphthoyl chloride (1.1 equiv., 7.2 mL, ) was added and the reaction mixture was stirred for 2h at room temperature. The final mixture was filtrated and washed with AcOEt (200 mL). After solvent evaporation, the crude product (10.121 g) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 90/10 + 1 %  $NEt_3$ ). The (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **199** (9,82 g, Yield=53 %, ee>99 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 95/05, 1 mL/min, T=25 °C,  $\lambda=281$  nm; retention time of racemic (min.) : 28.4 (*S*), 31.3 (*R*).

**$^1H$ -NMR** (360MHz, 298K,  $CDCl_3$ ) : ( $\delta$ , ppm) : 0.59 (bs, 3H,  $H_{10}$  or  $H_{11}$ ), 0.81 (bs, 3H,  $H_{10}$  or  $H_{11}$ ), 1.23 (s, 1H,  $H_9$ ), 2.00 (bs, 3H,  $H_6$  or  $H_7$ ) 2.06 (bs, 3H,  $H_6$  or  $H_7$ ), 4.24 (bs, 1H,  $H_4$ ), 7.42-7.46 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.54-7.62 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.85-7.90 (m, 3H,  $H_{ar}$ ).

These data were similar to those reported in the literature <sup>[1]</sup>.

## II. Oxidative heterocoupling of enolates

### II 1. Heteroaromatic synthesis

Preparation of 2,2,2-trifluoro-1-(3-methyl-1*H*-indol-1-yl)ethanone **438** :

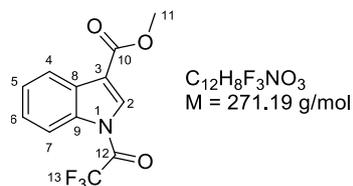


To a solution of 3-methyl-1*H*-indole (1 equiv., 3.82 mmol, 500 mg) dissolved in anhydrous THF (20 mL) was slowly added BuLi (1.1 equiv., 4.20 mmol, 4.2 mL of a 1.0 M solution in hexane) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Then trifluoroacetic anhydride (1.1 equiv., 4.20 mmol, 0.6 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and extracted with AcOEt (2x50 mL). Organic layers were combined, dried with MgSO<sub>4</sub> and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was obtained (4.32 g). After flash chromatography (heptane/AcOEt : 90/10) 2,2,2-trifluoro-1-(3-methyl-1*H*-indol-1-yl)ethanone **438** (790 mg, Yield=95 %) was obtained as a white powder and directly engaged into the next step.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 2.33 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 7.26 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.39-7.48 (m, 2H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 7.55 (dd, *J* = 7.2Hz, 2.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub> or H<sub>7</sub>), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub> or H<sub>7</sub>).

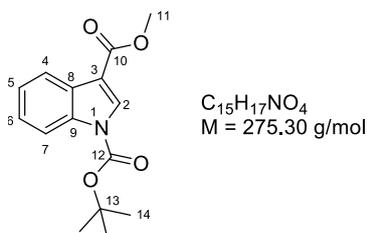
These data were similar to those reported in the literature [2].

Preparation of methyl 1-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1*H*-indole-3-carboxylate **439** :



To a solution of methyl 1*H*-indole-3-carboxylate (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) dissolved in anhydrous THF (10 mL) was slowly added NaH (1.2 equiv., 0.35 mmol, 15 mg of NaH in oil) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Then trifluoroacetic anhydride (1.5 equiv., 0.43 mmol, 0.06 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and extracted with AcOEt (2x50 mL). Organic layers were combined, dried with MgSO<sub>4</sub> and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was obtained and directly engaged into the next reaction.

Preparation of 1-*tert*-butyl 3-methyl 1*H*-indole-1,3-dicarboxylate **440** :

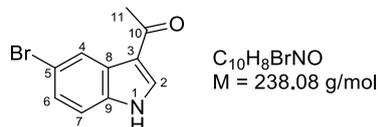


To a solution of methyl 1*H*-indole-3-carboxylate (1 equiv., 2.85 mmol, 500 mg) dissolved in anhydrous THF (20 mL) was slowly added NaH (1.5 equiv., 4.28 mmol, 171 mg of NaH in oil) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Then di-*tert*-butyl dicarbonate (1.5 equiv., 4.28 mmol, 934 mg) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and extracted with AcOEt (2x50 mL). Organic layers were combined, dried with MgSO<sub>4</sub> and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was obtained. After flash chromatography (heptane/AcOEt : 90/10) 1-*tert*-butyl 3-methyl 1*H*-indole-1,3-dicarboxylate **440** (620 mg, Yield=93 %) was obtained as a white powder.

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 1.67 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 3.92 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 7.28-7.39 (m, 2H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 8.12-8.18 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>7</sub>), 8.25 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

These data were similar to those reported in the literature [3].

Preparation of 1-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)ethanone **458** :

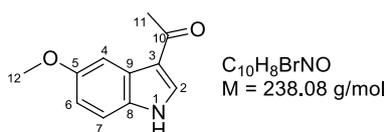


To a solution of 5-bromo-1*H*-indole (1 equiv., 5.13 mmol 1.00 g) dissolved in anhydrous DCM (40 mL) was slowly added SnCl<sub>4</sub> (1.2 equiv., 6.16 mmol, 6.2 mL of a 1.0 M solution in DCM) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Then acetic anhydride (1 equiv., 5.13 mmol, 0.5 mL) and MeNO<sub>2</sub> (10 mL) were added successively. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. The reaction was quenched with cold water (20 mL) and filtered. The filtrate was extracted with AcOEt (2x100 mL). Organic layers were combined, dried with MgSO<sub>4</sub> and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was obtained (4.32 g). After flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 50/50) 1-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)ethanone **458** (1.15 g, Yield=95 %) was obtained as a white powder.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 2.03 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 6.83-5.92 (m, 2H, H<sub>6</sub> and H<sub>7</sub>), 7.70 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.89 (bs, 1H, H<sub>2</sub>).

These data were similar to those reported in the literature [4].

#### Preparation of 1-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanone **459** :

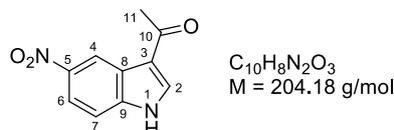


To a solution of 5-methoxy-1*H*-indole (1 equiv., 6.79 mmol, 1.00 g) dissolved in anhydrous DCM (30 mL) was slowly added  $Me_2AlCl$  (2.0 equiv., 13.58 mmol, 13.6 mL of a 1.0 M solution in pentane) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Acetyl chloride (2.0 equiv., 13.6 mmol, 1.36 mL of a 1.0 M solution in DCM) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. The reaction was quenched with  $NaHCO_3$  until pH 7. The aqueous layer was extracted with AcOEt (2x100 mL). Organic layers were combined, dried with  $MgSO_4$  and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was obtained (4.32 g). After flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 50/50) 1-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanone **459** (913 mg, Yield=71 %) was obtained as a white powder.

**$^1H$ -NMR** (250 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 2.52 (s, 3H,  $H_{11}$ ), 3.87 (s, 3H,  $H_{12}$ ), 6.91 (dd,  $J = 8.7\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ , 1H,  $H_6$ ), 7.27 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H,  $H_7$ ), 7.80 (d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 1H,  $H_2$  or  $H_4$ ), 7.88 (d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 1H,  $H_2$  or  $H_4$ ), 8.54 (bs, 1H,  $H_1$ ).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[5]</sup>.

#### Preparation of 1-(5-nitro-1*H*-indol-3-yl)ethanone **460** :

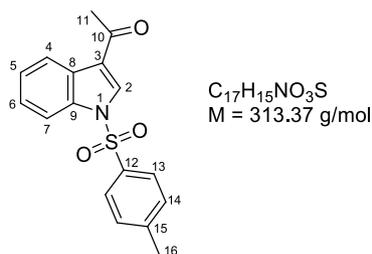


To a solution of 5-nitro-1*H*-indole (1 equiv., 6.17 mmol, 1.00 g) dissolved in anhydrous DCM (30 mL) was added acetyl chloride (1.2 equiv., 7.40 mmol, 7.4 mL of a 1.0 M solution in DCM) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes.  $SnCl_4$  (1.1 equiv., 6.79 mmol, 6.8 mL of a 1.0 M solution in DCM) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. The reaction was quenched with  $NaHCO_3$  until pH 9. The aqueous layer was extracted with AcOEt (2x100 mL). Organic layers were combined, dried with  $MgSO_4$  and filtered. After evaporation of the solvents, the crude product was obtained (1.74 g). After flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 50/50) 1-(5-nitro-1*H*-indol-3-yl)ethanone **460** (937 mg, Yield=74 %) was obtained as a yellow powder.

**$^1H$ -NMR** (250 MHz, 298 K,  $DMSO-d_6$ ) : 2.48 (s, 3H,  $H_{11}$ ), 7.63 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H,  $H_6$  or  $H_7$ ), 8.07-8.11 (m, 1H,  $H_6$  or  $H_7$ ), 8.55 (s, 1H,  $H_2$ ), 8.99 (s, 1H,  $H_4$ ) 12.4 (bs, 1H,  $H_1$ ).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[6]</sup>.

Preparation of 1-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethanone **452** :

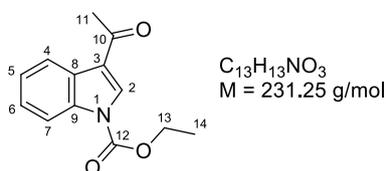


To a solution of 1-(1*H*-indol-3-yl)ethanone (1 equiv., 9.42 mmol, 1.50 g) and 4-dimethylaminopyridine (0.05 equiv., 0.45 mmol, 58 mg) dissolved in anhydrous DCM was added tosyl chloride (1.1 equiv., 10.36 mmol, 1.975 g) followed by triethylamine (1.5 equiv., 14.13 mmol, 2.0 mL). The reaction was stirred for 20 h at room temperature. After evaporation of the solvent, the condensed product was dissolved in AcOEt and washed with distilled water and brine. The organic layers were combined, dried with  $MgSO_4$  and filtered. After evaporation and flash chromatography (Petroleum ether/AcOEt : 90/10) the pure product 1-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethanone **452** (2.64 g, Yield=89 %) was obtained as a white powder.

**$^1H$ -NMR** (360 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 2.35 (s, 3H,  $H_{16}$ ), 2.58 (s, 3H,  $H_{11}$ ) 7.27 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H,  $H_{14}$ ), 7.31-7.39 (m, 2H,  $H_5$  and  $H_6$ ), 7.84 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H,  $H_{13}$ ), 7.93 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H,  $H_4$  or  $H_7$ ), 8.24 (s, 1H,  $H_2$ ), 8.34 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H,  $H_4$  or  $H_7$ ).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[8]</sup>.

Preparation of ethyl 3-acetyl-1*H*-indole-1-carboxylate **454** :



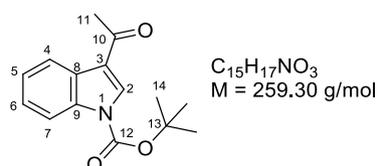
To 1-(1*H*-indol-3-yl)ethanone (1 equiv., 9.42 mmol, 1.50 g) was slowly added a solution of ethyl 1*H*-pyrazole-1-carboxylate (1.1 equiv., 10.37 mmol, 1.453 g) in anhydrous acetonitrile (25 mL). This was followed by addition of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.2 equiv., 1.88 mmol, 287 mg). The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. The reaction was quenched with an aqueous solution of HCl 1.0M (10 mL). The aqueous layer was extracted three times with AcOEt (50 mL). The organic layers were combined, dried with  $MgSO_4$  and filtered. After evaporation, the crude product (3.21 g) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 90/10). Ethyl 3-acetyl-1*H*-indole-1-carboxylate **454** (1.31 g, Yield=60 %) was obtained as a white powder.

**$^1H$ -NMR** (360 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 1.50 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H,  $H_{14}$ ), 2.55 (s, 3H,  $H_{11}$ ) 4.54 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H,  $H_{13}$ ), 7.34-7.38 (m, 2H,  $H_5$  and  $H_6$ ), 8.13 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H,  $H_4$  or  $H_7$ ), 8.20 (s, 1H,  $H_2$ ), 8.35 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H,  $H_4$  or  $H_7$ ).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[9]</sup>.

**Method PG:** To a solution of substituted 3-acetylindole (1 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (0.1 equiv.) in anhydrous acetonitrile ( $c = 70 \text{ g/L}$ ) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (2 equiv.). The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. After evaporation of the solvent, the condensed mixture was dissolved in DCM, and washed with distilled water then brine. The organic layer was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under vacuum to give the crude product.

Preparation of *tert*-butyl 3-acetyl-1*H*-indole-1-carboxylate **453** :

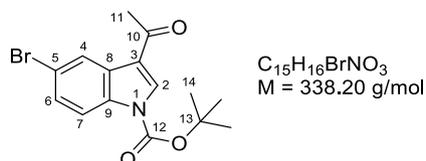


*Compound 453* was prepared according to procedure PG : 1-(1*H*-indol-3-yl)ethanone (1 equiv., 4.40 mmol, 700 mg) in presence of 4-dimethylaminopyridine (0.1 equiv., 0.44 mmol, 54 mg) and di-*tert*-butyl dicarbonate (2 equiv., 8.8 mmol, 1.92 g) gave the crude product (2.03 g). After flash chromatography (Petroleum ether/AcOEt : 90/10) *tert*-butyl 3-acetyl-5-nitro-1*H*-indole-1-carboxylate **453** (935 mg, Yield=82 %) was obtained as a white powder.

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 1.69 (s, 9H,  $\text{H}_{14}$ ), 2.54 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 7.30-7.39 (m, 2H,  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 8.07-8.11 (m, 1H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_7$ ), 8.20 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 8.33-8.37 (m, 1H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_7$ ).

These results were similar to those reported in the literature [7].

Preparation of *tert*-butyl 3-acetyl-5-bromo-1*H*-indole-1-carboxylate **461** :

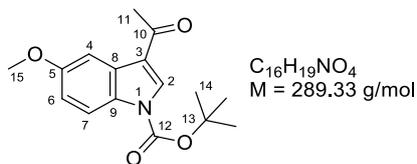


*Compound 461* was prepared according to procedure PG : 1-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)ethanone (1 equiv., 9.17 mmol, 2.165 g) **458** in presence of 4-dimethylaminopyridine (0.3 equiv., 2.75 mmol, 825 mg) and di-*tert*-butyl dicarbonate (2 equiv., 18.34 mmol, 4.003 g) gave the crude product (3.107 g). After flash chromatography (Petroleum ether/AcOEt : 90/10) *tert*-butyl 3-acetyl-5-bromo-1*H*-indole-1-carboxylate **461** (2.972 g, Yield=96 %) was obtained as a white powder.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 1.68 (s, 9H,  $\text{H}_{14}$ ), 2.53 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 7.44 (dd,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2.1Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.96 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 8.16 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 8.51 (d,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ).

These data were similar to those reported in the literature [7].

Preparation of *tert*-butyl 3-acetyl-5-methoxy-1*H*-indole-1-carboxylate **462** :



*Compound 462* was prepared according to procedure PG: 1-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethanone **459** (1 equiv., 4.23 mmol, 800mg) in presence of 4-dimethylaminopyridine (0.1 equiv., 0.42 mmol, 52mg) and di-*tert*-butyl dicarbonate (2 equiv., 8.46 mmol, 1.845 g) gave the crude product (1.117 g). After flash chromatography (Petroleum ether/AcOEt : 90/10) *tert*-butyl 3-acetyl-5-methoxy-1*H*-indole-1-carboxylate **462** (916 mg, Yield=66 %) was obtained as a white powder.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 1.66 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 2.48 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3.83 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 6.91 (dd, *J* = 9.1Hz, 2.7Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.80 (d, *J* = 2.7Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.95 (d, *J* = 9.1Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.11 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

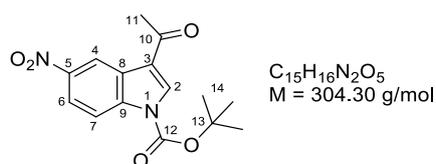
**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 27.6 (C<sub>11</sub>), 28.1 (C<sub>14</sub>), 55.7 (C<sub>15</sub>), 85.3 (C<sub>13</sub>), 104.4 (C<sub>4</sub>), 114.9 (C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 115.7 (C<sub>7</sub> or C<sub>8</sub>), 120.3 (C<sub>3</sub>), 128.4 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 130.1 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>), 132.7 (C<sub>2</sub>), 149.1 (C<sub>12</sub>), 157.2 (C<sub>5</sub>), 194.0 (C<sub>10</sub>).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1642, 1662, 1744, 1790, 2852, 2932, 2983.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub> : 312.1206; found : 312.1196.

**Melting point** : 124-126 °C.

Preparation of *tert*-butyl 3-acetyl-5-nitro-1*H*-indole-1-carboxylate **463** :



*Compound 463* was prepared according to procedure PG: 1-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)ethanone (1 equiv., 3.77 mmol, 770 mg) **460** in presence of 4-dimethylaminopyridine (0.1 equiv., 0.38 mmol, 46 mg) and di-*tert*-butyl dicarbonate (2 equiv., 7.54 mmol, 1.646 g) gave the crude product (832 mg). After flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 90/10) *tert*-butyl 3-acetyl-5-nitro-1*H*-indole-1-carboxylate **463** (721 mg, Yield=63 %) was obtained as a white powder.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 1.73 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 2.57 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 8.22 (s, 2H, H<sub>6</sub> and H<sub>7</sub>), 8.29 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 9.22 (s, 1H, H<sub>4</sub>).

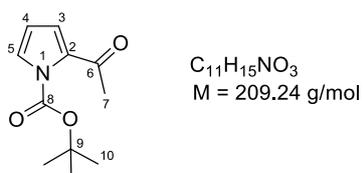
$^{13}\text{C-NMR}$  (62.5 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 27.8 ( $\text{C}_{11}$ ), 28.2 ( $\text{C}_{14}$ ), 87.1 ( $\text{C}_{13}$ ), 115.4 ( $\text{C}_7$  or  $\text{C}_6$ ), 119.1 ( $\text{C}_7$  or  $\text{C}_6$ ), 120.8 ( $\text{C}_2$ ), 127.4 ( $\text{C}_3$ ), 134.5 ( $\text{C}_4$ ), 138.6 ( $\text{C}_8$  or  $\text{C}_9$ ), 145.0 ( $\text{C}_8$  or  $\text{C}_9$ ), 148.4 ( $\text{C}_5$ ), 193.1 ( $\text{C}_{10}$ ). ( $\text{C}_{12}$  is not visible).

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1667, 1764, 2868, 2932, 2986, 3091, 3110, 3131.

**HRMS (electrospray,  $\text{Na}^+$ )** : Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_5$  : 327.0951; found : 327.0989.

**Melting point** : 284-286  $^\circ\text{C}$ .

Preparation of *tert*-butyl 2-acetyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate **464** :



*Compound 464* was prepared according to procedure PG: 1-(1*H*-pyrrol-2-yl)ethanone (1 equiv., 9.16 mmol, 1.000 g) in presence of 4-dimethylaminopyridine (0.1 equiv., 0.916 mmol, 112 mg) and di-*tert*-butyl dicarbonate (3 equiv., 27.48 mmol, 5.997 g) gave the crude product (2.203 g). *tert*-butyl 2-acetyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate **464** (1.825 g, Yield= 95 %) was obtained as white crystals after flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 90/10).

$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 1.53 (s, 9H,  $\text{H}_{10}$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{H}_7$ ), 6.13 (t,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.82 (dd,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1.3Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.28 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[10]</sup>.

## *II 2. Heterocoupling with oxazolidinone 211 derived from alanine*

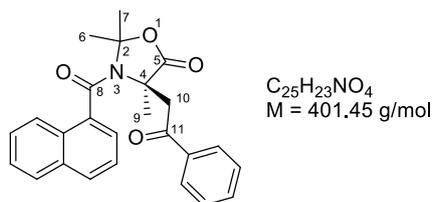
### **Method A (Preparation of the two enolates in the same flask) :**

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one (1 equiv.) and the acetylated coupling partner in anhydrous THF (1.1 mL) was added a pre-cooled solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide at low temperature (-78 °C or -85 °C). The reaction mixture was stirred for 3 minutes and an addition of a pre-cooled solution of copper (II) 2-ethylhexanoate in anhydrous THF (2.0 mL) was performed. The reaction mixture was stirred for t min. at low temperature. Then the reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL) and NH<sub>4</sub>OH (0.5 mL). After extraction with DCM (3x20 mL), the combined organic layers were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and the crude product was obtained.

### **Method B (Preparation of the two enolates in different flasks) :**

To a solution of the acetylated coupling partner in anhydrous THF (1.0 mL) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min at -78 °C. To solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one (1 equiv.) in anhydrous THF (0.6 mL) at -78 °C was added a pre-cooled solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (3 equiv.) and, just after, was added the solution containing the acetylated coupling partner for 3 minutes at -78 °C. After addition of a pre-cooled solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv.) in anhydrous THF (2.0 mL), the reaction mixture was stirred for t min. at -78°C. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL) and NH<sub>4</sub>OH (0.5 mL). After extraction with DCM (3x20 mL), the combined organic layers were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and the crude product was obtained.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **426** :



*Compound 426 was prepared according to method A :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and distilled acetophenone (4 equiv., 0.72 mmol, 0.08 mL) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (10 equiv., 1.08 mmol, 1.1 mL of a 1.0 M solution in THF) at  $-78^{\circ}C$ . After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (6 equiv., 1.08 mmol, 373 mg), the reaction mixture was stirred for 30 minutes at  $-78^{\circ}C$ . The crude product (162 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **426** (38 mg, Yield=53 %, ee=64 %) was obtained as a white powder.

*Compound 426 was prepared according to method B :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and distilled acetophenone (3 equiv., 0.53 mmol, 0.06 mL) in presence of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.76 mmol, 1.8 mL of a 1.0 M solution in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 30 minutes. The crude product (132 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **426** (34 mg, Yield=37 %, ee=64 %) was obtained as a white powder.

*Alkylation test :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) in distilled THF was slowly introduced KHMDS solution (1.1 equiv., 0.2 mmol, 0.2 mL of 1.0 M solution in THF) at  $-78^{\circ}C$ . After 3 minutes, a precooled solution of bromoacetophenone (5 equiv., 0.88 mmol, 176 mg) in THF was added. The reaction mixture was stirred at  $-78^{\circ}C$  for 10 minutes. Then the reaction was quenched with  $NH_4Cl$  (0.5 mL). After extraction with DCM (3x20 mL), the combined organic layers were dried with  $MgSO_4$ , filtered, evaporated and the crude product (132 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **426** (7 mg, Yield=10 %, ee=60 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min,  $T=25^{\circ}C$ ,  $\lambda=223$  nm, retention time of racemic (min.) : 18.17 (Major), 20.91.

**$^1H$ -NMR** (360 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 65/35) : 1.14 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_9$ , m), 1.65 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_9$ , M), 1.76 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_9$ , m), 1.97 (s,

3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.10 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.36 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.43 (d, *J* = 19.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.81 (d, *J* = 19.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.46 (d, *J* = 18.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 5.21 (d, *J* = 18.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.71-7.13 (m, 6H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.30-8.13 (m, 18H, H<sub>ar</sub>, M and m).

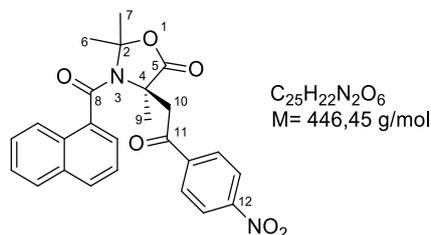
<sup>13</sup>C-NMR (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 23.9 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.5 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.5 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 30.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 45.1 (C<sub>10</sub>, m), 45.3 (C<sub>10</sub>, M), 59.6 (C<sub>4</sub>, M), 62.6 (C<sub>4</sub>, m), 97.2 (C<sub>2</sub>, m), 99.2 (C<sub>2</sub>, M), 123.5 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 125.4 (C<sub>ar</sub>), 126.7 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 128.1 (C<sub>ar</sub>), 128.3 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.0 (C<sub>ar</sub>), 129.1 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 133.1 (C<sub>ar</sub>), 133.2 (C<sub>ar</sub>), 134.1 (C<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 135.1 (C<sub>ar</sub>), 167.6 (C<sub>8</sub>, M), 168.6 (C<sub>8</sub>, m), 174.0 (C<sub>5</sub>, m), 174.4 (C<sub>5</sub>, M), 194.6 (C<sub>11</sub>, M), 197.6 (C<sub>11</sub>, m).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1596, 1621, 1684, 1787 2942, 2987, 3053.

HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>) : Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub> : 424.1523; found : 424.1542.

Melting point : 74-76 °C.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl)oxazolidin-5-one **444** :



*Compound 444 was prepared according to method A :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(4-nitrophenyl)ethanone (4 equiv., 0.72 mmol, 117 mg) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (6 equiv., 1.08 mmol, 1.1 mL of a 1.0 M solution in THF) at -85 °C. After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (6 equiv., 1.08 mmol, 373 mg), the reaction mixture was stirred for 30 minutes at -85 °C. The crude product (172 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl)oxazolidin-5-one **444** (57 mg, Yield=77 %, ee=32 %) was obtained as a pale yellow powder.

*Compound 444 was prepared according to method B :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(4-nitrophenyl)ethanone (4 equiv., 0.72 mmol, 117 mg) in presence of potassium bis(trimethylsilyl)amide (8 equiv., 1.40 mmol, 1.40 mL of a 1.0 M solution in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (5 equiv., 0.88 mmol, 320 mg). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (168 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-(4-nitrophenyl)-2-

oxoethyl)oxazolidin-5-one **444** (43 mg, Yield=58 %, ee=45 %) was obtained as a pale yellow powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 85/15, 1 mL/min, T=35 °C,  $\lambda$ =240 nm, retention time of racemic (min.) : 39.11, 43.52 (Major).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 74/26) : 1.16 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.66 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.76 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.95 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.09 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.32 (d,  $J$  = 19.2 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.34 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.83 (d,  $J$  = 19.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.53 (d,  $J$  = 18.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 5.17 (d,  $J$  = 18.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.74-7.15 (m, 5H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.26-8.35 (m, 17H, H<sub>ar</sub>, M and m).

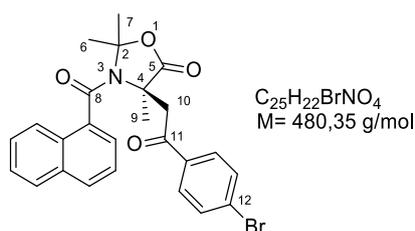
**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 24.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.4(C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 45.4 (C<sub>10</sub>, M), 45.7 (C<sub>10</sub>, m), 59.4 (C<sub>4</sub>, M), 62.3 (C<sub>4</sub>, m), 97.4 (C<sub>2</sub>, m), 99.3 (C<sub>2</sub>, M), 123.4 (C<sub>ar</sub>), 123.6 (C<sub>ar</sub>), 123.8 (C<sub>ar</sub>), 124.1 (C<sub>ar</sub>), 124.2 (C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 124.9 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 126.7 (C<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 129.5 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 130.3 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 134.1 (C<sub>ar</sub>), 139.1 (C<sub>ar</sub>), 140.6 (C<sub>ar</sub>), 150.2 (C<sub>12</sub>, M), 150.9 (C<sub>12</sub>, m), 167.4 (C<sub>8</sub>, M), 168.8 (C<sub>8</sub>, m), 173.5 (C<sub>5</sub>, m), 173.9 (C<sub>5</sub>, M), 193.0 (C<sub>11</sub>, M), 196.2 (C<sub>11</sub>, m).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1603, 1631, 1689, 1788, 2860, 2876, 2930, 3054, 3078, 3109.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> : 469.1370; found : 469.1363.

**Melting point** : 89-91 °C.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **445** :



*Compound 445 was prepared according to method A :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(4-bromo)ethanone (4 equiv., 0.72 mmol, 141 mg) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (6 equiv., 1.08 mmol, 1.1 mL of a 1.0 M solution in THF) at -85°C. After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (6 equiv., 1.08 mmol, 373 mg), the reaction mixture was stirred for 10 minutes at -85°C. The crude product (166 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl)oxazolidin-5-one **445** (51 mg, Yield=60 %, ee=41 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Whelk, hexane/ethanol : 85/15, 1 mL/min, T=30 °C,  $\lambda$ = 222 nm, retention time of racemic (min.) : 32.34, 48.73 (Major).

**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 66/44) : 1.17 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 1.67 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 1.77 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 1.97 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 2.08 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 2.35 (d,  $J$  = 18.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ , M), 2.35 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 2.82 (d,  $J$  = 18.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ , m), 3.51 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ , M), 5.19 (d,  $J$  = 17.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ , m), 6.82-7.15 (m, 6H,  $\text{H}_{ar}$ , M and m), 7.31-8.03 (m, 16H,  $\text{H}_{ar}$ , M and m).

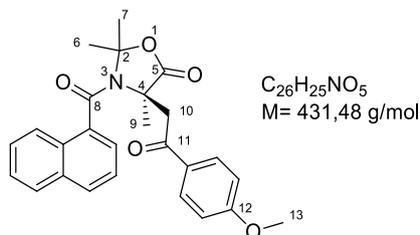
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (250MHz, 330K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 23.8 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 25.0 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 27.3 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 28.2 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 29.7 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 30.6 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 45.0 ( $\text{C}_{10}$ , M and m), 59.4 ( $\text{C}_4$ , M), 62.3 ( $\text{C}_4$ , m), 97.3 ( $\text{C}_2$ , m), 99.2 ( $\text{C}_2$ , M), 123.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 124.3( $\text{C}_{ar}$ ), 124.6( $\text{C}_{ar}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{ar}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{ar}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{ar}$ ), 131.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 131.6 ( $\text{C}_{ar}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 132.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 134.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 135.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 167.5 ( $\text{C}_8$ , M), 168.0 ( $\text{C}_8$ , m), 173.8 ( $\text{C}_5$ , m), 174.2 ( $\text{C}_5$ , m), 193.6 ( $\text{C}_{11}$ , M), 196.5 ( $\text{C}_{11}$ , m).

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 1585, 1639, 1685, 1723, 1788, 2852, 2870 2923.

**HRMS (electrospray,  $\text{Na}^+$ )** : Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrNNaO}_4$  : 502.0624; found : 502.0624

**Melting point** : 52-54 °C.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **447** :



*Compound 447 was prepared according to method A :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(4-(methoxy)phenyl)ethanone (4 equiv., 0.72 mmol, 106 mg) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (6 equiv., 1.08 mmol, 1.1 mL of a 1.0 M solution in THF) at -78 °C. After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (6 equiv., 1.08 mmol, 373 mg), the reaction mixture was stirred for 10 minutes at -78°C. The crude product (183 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)oxazolidin-5-one **447** (44 mg, Yield=56 %, ee=68 %) was obtained as a white powder.

*Compound 447 was prepared according to method B :*

To a solution of (S)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(4-(methoxy)phenyl)ethanone (3 equiv., 0.53 mmol, 138 mg) in presence of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.25 mmol, 1.25 mL of a 1.0 M solution in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (136 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)oxazolidin-5-one **447** (29 mg, Yield=38 %, ee=74 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min, T=25 °C,  $\lambda$ =222 nm, retention time of racemic (min.) : 31.28 (Major), 38.39.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 66/34) : 1.11 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.63 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.74 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.96 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.09 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.34 (d,  $J$  = 19.0Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.35 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.77 (d,  $J$  = 19.0Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.40 (d,  $J$  = 17.6Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 3.79 (s, 3H, H<sub>13</sub>, m), 3.87 (s, 3H, H<sub>13</sub>, M), 5.19 (d,  $J$  = 17.6Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.57 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H, H<sub>ar</sub>, M), 6.76-7.13 (m, 8H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.31-7.63 (m, 6H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.76-7.99 (m, 6H, H<sub>ar</sub>, M and m), 8.10 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H, H<sub>ar</sub>, m).

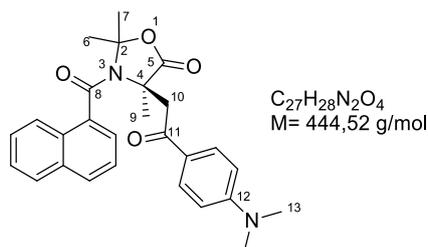
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 23.9 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.5 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 30.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 44.7 (C<sub>10</sub>, m), 45.1 (C<sub>10</sub>, M), 55.6 (C<sub>13</sub>, m), 55.7 (C<sub>13</sub>, M), 59.7 (C<sub>4</sub>, M), 62.7 (C<sub>4</sub>, m), 97.1 (C<sub>2</sub>, m), 99.1 (C<sub>2</sub>, M), 113.4 (C<sub>ar</sub>), 114.1 (C<sub>ar</sub>), 114.2 (C<sub>ar</sub>), 123.5 (C<sub>ar</sub>), 124.2 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 125.4 (C<sub>ar</sub>), 126.7 (C<sub>ar</sub>), 126.8 (C<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>ar</sub>), 128.0 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.4 (C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 130.0 (C<sub>ar</sub>), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 130.6 (C<sub>ar</sub>), 131.0 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 163.5 (C<sub>12</sub>, m), 164.2 (C<sub>12</sub>, M), 167.6 (C<sub>8</sub>, M), 168.5 (C<sub>8</sub>, m), 174.1 (C<sub>5</sub>, m), 174.5 (C<sub>5</sub>, M), 193.1 (C<sub>11</sub>, M), 195.8 (C<sub>11</sub>, m).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1600, 1637, 1674, 1788, 2851, 2937, 2983, 3052.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>5</sub> : 454.1625; found : 454.1607.

**Melting point** : 62-64 °C.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-oxoethyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **449** :



*Compound 449 was prepared according to method A :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(4-(dimethylamino)phenyl)ethanone (4 equiv., 0.72 mmol, 115 mg) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (6 equiv., 1.08 mmol, 1.1 mL of a solution 1.0 M in THF) at -78°C. After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (6 equiv., 1.08 mmol, 373 mg), the reaction mixture was stirred for 30 minutes at -78°C. The crude product (183 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-(4-dimethylaminophenyl)-2-oxoethyl)oxazolidin-5-one **449** (44 mg, Yield=56 %, ee=71 %) was obtained as a pale green powder.

*Coumpound 449 was prepared according to method B :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(4-(dimethylamino)phenyl)ethanone (3 equiv., 0.53 mmol, 86 mg), in presence of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.25 mmol, 1.25 mL of a 1.0 M solution in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (113 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-(4-dimethylaminophenyl)-2-oxoethyl)oxazolidin-5-one **449** (18 mg, Yield = 23%, ee = 44%) was obtained as a pale green powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min, T=25 °C, λ=222 nm, retention time of racemic (min.) : 40.39 (Major), 48.57.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, 330K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : (conformer ratio : 58/42) : 1.09 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.61 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.72 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.97 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.08 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.35 (d, *J* = 18.6Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.35 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.75 (d, *J* = 18.6Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.96 (s, 6H, H<sub>13</sub>, m), 3.04 (s, 6H, H<sub>13</sub>, M), 3.34 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 5.11 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.20-7.20 (m, 8H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.31-8.04 (m, 14H, H<sub>ar</sub>, M and m).

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.5 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 23.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 40.0 (C<sub>13</sub>, M and m), 44.0 (C<sub>10</sub>, m), 44.7 (C<sub>10</sub>, M), 59.6 (C<sub>4</sub>, M), 62.7 (C<sub>4</sub>, m), 96.7 (C<sub>2</sub>, M), 98.7 (C<sub>2</sub>, m), 110.2 (C<sub>ar</sub>), 110.7 (C<sub>ar</sub>), 110.8 (C<sub>ar</sub>), 111.1 (C<sub>ar</sub>), 123.3 (C<sub>ar</sub>), 124.7 (C<sub>ar</sub>), 125.2 (C<sub>ar</sub>),

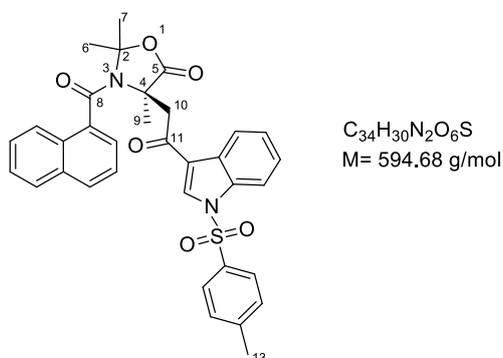
125.4 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 126.6 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 128.0 (C<sub>ar</sub>), 128.3 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 129.0 (C<sub>ar</sub>), 129.4 (C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 130.3 (C<sub>ar</sub>), 130.5 (C<sub>ar</sub>), 130.7 (C<sub>ar</sub>), 132.8 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 133.4 (C<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 134.8 (C<sub>ar</sub>), 153.2 (C<sub>12</sub>, m), 153.8 (C<sub>12</sub>, M), 167.6 (C<sub>8</sub>, m), 168.2 (C<sub>8</sub>, M), 174.2 (C<sub>5</sub>, M), 174.5 (C<sub>5</sub>, m), 192.2 (C<sub>11</sub>, M), 194.7 (C<sub>11</sub>, m).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1596, 1636, 1663, 1789, 2336, 2362, 2852, 2920, 2985.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> : 467.1941; found : 467.1925.

**Melting point** : 111-113 °C.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)oxazolidin-5-one **455** :



*Compound 455 was prepared according to method B :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)ethanone **452** (4 equiv., 0.72 mmol, 222 mg), in presence of potassium bis(trimethylsilyl)amide (10 equiv., 1.76 mmol, 1.80 mL of a 1.0 M solution in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 30 minutes. The crude product (119 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30) and preparative layer chromatography (Petroleum ether/ AcOEt : 70/30). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)oxazolidin-5-one **455** (12 mg, Yield = 12%, ee = 60%) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min, T=20 °C, λ=240 nm, retention time of racemic (min.) : 22.13, 34.81 (Major).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : (conformer ratio : 56/44) : 0.96 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.67 (s, 6H, H<sub>13</sub>, M and H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.92 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.04 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.06 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.11 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.34 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.35 (s, 3H, H<sub>13</sub>, m), 2.86 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 4.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H H<sub>10</sub>, m), 6.39-6.91 (m, 6H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.29-8.57 (m, 26H, H<sub>ar</sub>, M and m).

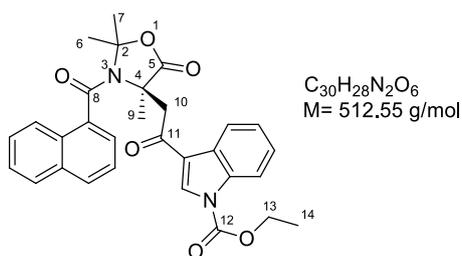
**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 19.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>13</sub>, m), 21.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>13</sub>, m), 21.9 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>13</sub>, M), 23.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>13</sub>, M), 25.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>13</sub>, m), 27.5 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>13</sub>, M), 28.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>13</sub>, m), 30.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub> or C<sub>13</sub>, M), 46.0 (C<sub>10</sub>, m), 46.6 (C<sub>10</sub>, M), 59.6 (C<sub>4</sub>, m), 63.6 (C<sub>4</sub>, M), 96.9 (C<sub>2</sub>, m), 99.2 (C<sub>2</sub>, M), 112.9 (C<sub>ar</sub>), 113.4 (C<sub>ar</sub>), 120.7 (C<sub>ar</sub>), 123.0 (C<sub>ar</sub>), 123.2 (C<sub>ar</sub>), 123.6 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 124.9 (C<sub>ar</sub>), 125.1 (C<sub>ar</sub>), 125.4 (C<sub>ar</sub>), 125.8 (C<sub>ar</sub>), 126.2 (C<sub>ar</sub>), 126.4 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 130.0 (C<sub>ar</sub>), 130.4 (C<sub>ar</sub>), 130.5 (C<sub>ar</sub>), 132.9 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 134.2 (C<sub>ar</sub>), 134.3 (C<sub>ar</sub>), 134.6 (C<sub>ar</sub>), 135.3 (C<sub>ar</sub>), 135.5 (C<sub>ar</sub>), 145.4 (C<sub>ar</sub>), 146.2 (C<sub>ar</sub>), 167.7 (C<sub>8</sub>, m), 168.6 (C<sub>8</sub>, M), 173.8 (C<sub>5</sub>, M), 174.3 (C<sub>5</sub>, m), 189.8 (C<sub>11</sub>, m), 193.4 (C<sub>11</sub>, M).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1508, 1537, 1595, 1637, 1658, 1790, 2861, 2941, 2986, 3056, 3132.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>S : 617.1717; found : 617.1711.

**Melting point** : 113-115 °C.

Preparation of ethyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-1H-indole-1-carboxylate **457** :



*Compound 457 was prepared according to method A :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and ethyl 3-acetyl-1H-indole-1-carboxylate **454** (4 equiv., 0.72 mmol, 164 mg) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (10 equiv., 1.76 mmol, 1.80 mL of a 1.0 M solution in THF) at -78 °C. After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg), the reaction mixture was stirred for 30 minutes at -78 °C. The crude product (203 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30). Ethyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-1H-indole-1-carboxylate **457** (15 mg, Yield = 16%, ee = 91%) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack IC, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min, T=25 °C, λ=222 nm, retention time of racemic (min.) : 36.62 (Major), 41.06.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : (conformer ratio : 57/43) : 1.13 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.45 (t, *J* = 6.8Hz, 3H, H<sub>14</sub>, m), 1.54 (t, *J* = 6.8Hz, 3H, H<sub>14</sub>, M), 1.67 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.74 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.97 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.10 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.15 (d, *J* = 18.3Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.35 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.86 (d, *J* = 18.3Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.49 (d, *J* = 16.5Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 4.47-4.61 (m, 2H, H<sub>13</sub>,

M), 4.98 (d,  $J = 16.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.39 (q,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H, H<sub>13</sub>, m), 6.65-6.72 (m, 2H, H<sub>ar</sub>, M and m), 6.99-7.27 (m, 2H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.30-8.48 (m, 20H, H<sub>ar</sub>, M and m).

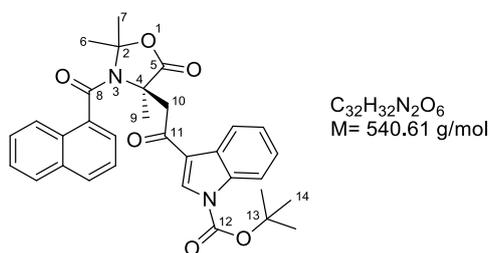
<sup>13</sup>C-NMR (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 14.5 (C<sub>14</sub>, m), 14.7 (C<sub>14</sub>, M), 23.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 45.9 (C<sub>10</sub>, M), 46.3 (C<sub>10</sub>, m), 59.6 (C<sub>4</sub>, M), 62.9 (C<sub>4</sub>, m), 64.2 (C<sub>13</sub>, m), 64.5 (C<sub>13</sub>, M), 97.1 (C<sub>2</sub>, m), 99.0 (C<sub>2</sub>, M), 114.8 (C<sub>ar</sub>), 115.2 (C<sub>ar</sub>), 115.3 (C<sub>ar</sub>), 119.0 (C<sub>ar</sub>), 119.9 (C<sub>ar</sub>), 122.8 (C<sub>ar</sub>), 123.0 (C<sub>ar</sub>), 123.1 (C<sub>ar</sub>), 124.2 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 124.8 (C<sub>ar</sub>), 124.9 (C<sub>ar</sub>), 125.0 (C<sub>ar</sub>), 125.2 (C<sub>ar</sub>), 125.9 (C<sub>ar</sub>), 126.0 (C<sub>ar</sub>), 126.4 (C<sub>ar</sub>), 126.4 (C<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.4 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 130.0 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 130.5 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 133.2 (C<sub>ar</sub>), 133.5 (C<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 134.6 (C<sub>ar</sub>), 134.9 (C<sub>ar</sub>), 136.0 (C<sub>ar</sub>), 150.1 (C<sub>12</sub>, M), 150.4 (C<sub>12</sub>, m), 167.5 (C<sub>8</sub>, M), 168.7 (C<sub>8</sub>, m), 174.0 (C<sub>5</sub>, M), 174.3 (C<sub>5</sub>, m), 190.1 (C<sub>11</sub>, M), 193.2 (C<sub>11</sub>, m).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1596, 1640, 1674, 1748, 1789, 2881, 2941, 2982, 3063.

HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>) : Calculated for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> : 535.1840; found : 535.1821.

Melting point : 93-95 °C.

Preparation of *tert*-butyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-1H-indole-1-carboxylate **456** :



*Compound 456* was prepared according to method A :

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and *tert*-butyl 3-acetyl-1H-indole-1-carboxylate **453** (3 equiv., 0.53 mmol, 138 mg) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (10 equiv., 1.76 mmol, 1.8 M of a 1.0 M solution in THF) at -78 °C. After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg), the reaction mixture was stirred for 10 minutes at -78 °C. The crude product (280 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30). *tert*-butyl 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **456** (44 mg, Yield=46 %, ee=87 %) was obtained as a white powder.

*Compound 456* was prepared according to method B :

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and *tert*-butyl 3-acetyl-1H-indole-1-carboxylate **453** (3 equiv., 0.53 mmol, 138 mg), in presence of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.25 mmol, 1.25 mL of a 1.0 M solution in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The

reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (232 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **456** (61 mg, Yield = 64%, ee = 82%) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack IC, hexane/ethanol : 95/05, 1 mL/min, T=25 °C,  $\lambda$ =220 nm, retention time of racemic (min.) : 47.77, 54.66 (Major).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 55/45) : 1.20 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.67 (s, 12H, H<sub>14</sub>, m and H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.72 (s, 9H, H<sub>14</sub>, M), 1.74 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m) 1.97 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.10 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.14 (d,  $J$  = 18.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.35 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.85 (d,  $J$  = 18.2Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.45 (d,  $J$  = 16.9Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 4.97 (d,  $J$  = 16.9Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m) 6.35-6.74 (m, 3H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.09 (d,  $J$  = 8.9Hz, 1H, M and m), 7.29-8.21 (m, 18H, H<sub>ar</sub>, M and m), 8.34-8.56 (m, 2H, H<sub>ar</sub>, M and m).

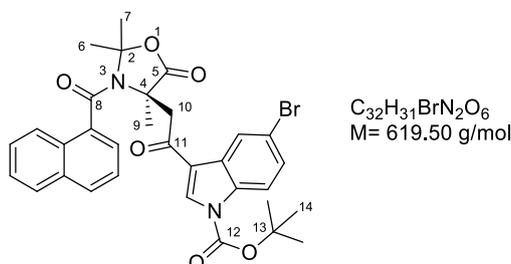
**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 23.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.5 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.4 (C<sub>14</sub>, m), 28.4 (C<sub>14</sub>, M), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 45.9 (C<sub>10</sub>, M), 46.3 (C<sub>10</sub>, m), 59.6 (C<sub>4</sub>, M), 62.8 (C<sub>4</sub>, m), 85.3 (C<sub>13</sub>, M), 85.8 (C<sub>13</sub>, m), 97.1 (C<sub>2</sub>, m), 99.0 (C<sub>2</sub>, M), 114.8 (C<sub>ar</sub>), 115.3 (C<sub>ar</sub>), 115.3 (C<sub>ar</sub>), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 119.3 (C<sub>ar</sub>), 122.8 (C<sub>ar</sub>), 123.0 (C<sub>ar</sub>), 123.1 (C<sub>ar</sub>), 124.2(C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 124.7 (C<sub>ar</sub>), 124.8 (C<sub>ar</sub>), 125.0 (C<sub>ar</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>), 125.7 (C<sub>ar</sub>), 126.0 (C<sub>ar</sub>), 126.6 (C<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 130.0 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 130.8 (C<sub>ar</sub>), 132.9 (C<sub>ar</sub>), 133.4 (C<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 134.7 (C<sub>ar</sub>), 134.9 (C<sub>ar</sub>), 148.7 (C<sub>12</sub>, m), 149.0 (C<sub>12</sub>, M), 167.5 (C<sub>8</sub>, M), 168.6 (C<sub>8</sub>, m), 174.0 (C<sub>5</sub>, m), 174.3 (C<sub>5</sub>, M), 190.1 (C<sub>11</sub>, M), 193.3 (C<sub>11</sub>, m).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1642, 1665, 1745, 1790, 2878, 2934, 2985, 3061.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> : 563.2153; found : 563.2136.

**Melting point** : 128-130 °C.

Preparation of *tert*-butyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-5-bromo-1*H*-indole-1-carboxylate **468** :



*Compound 468* was prepared according method B :

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and *tert*-butyl 3-acetyl-5-bromo-1*H*-indole-1-carboxylate **461** (3 equiv., 0.53 mmol,

178mg), in presence of a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.25 mmol, 1.25 mL of a solution 1.0 M in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (295 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30). *tert*-butyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-5-bromo-1*H*-indole-1-carboxylate **468** (47 mg, Yield=43 %, ee=80 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack IF-3, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min, T=25 °C,  $\lambda$ =282 nm, retention time of racemic (min.) : 26.08 (Major), 34.37.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 59/41) : 1.17 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.67 (s, 12H, H<sub>14</sub>, M and H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.72 (s, 9H, H<sub>14</sub>, m), 1.75 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.96 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.10 (d, *J* = 18.5Hz, 1H, H<sub>10</sub> M), 2.10 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.35 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.81 (d, *J* = 18.5 Hz, H<sub>10</sub>, 1H, M), 3.49 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 4.92 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.45-6.75 (m, 3H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.06-7.13 (m, 1H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.28-8.08 (m, 16H, H<sub>ar</sub>, M and m), 8.32-8.70 (m, 2H, H<sub>ar</sub>, M and m).

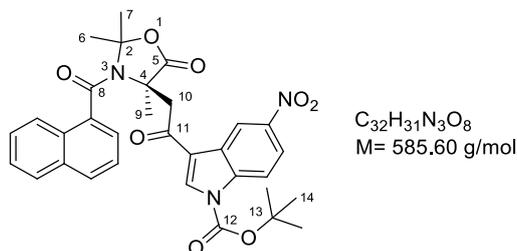
**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 23.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.5 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.4 (C<sub>14</sub>, M and m), 28.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 45.9 (C<sub>10</sub>, M), 46.4 (C<sub>10</sub>, m), 59.6 (C<sub>4</sub>, M), 62.7 (C<sub>4</sub>, m), 85.9 (C<sub>13</sub>, M), 86.4 (C<sub>13</sub>, m), 97.2 (C<sub>2</sub>, m), 99.1 (C<sub>2</sub>, M), 116.3 (C<sub>ar</sub>), 116.7 (C<sub>ar</sub>), 116.9 (C<sub>ar</sub>), 117.7 (C<sub>ar</sub>), 118.3 (C<sub>ar</sub>), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 123.2 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.7 (C<sub>ar</sub>), 125.1 (C<sub>ar</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>), 125.4 (C<sub>ar</sub>), 125.5 (C<sub>ar</sub>), 126.0 (C<sub>ar</sub>), 126.8 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.4 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 128.3 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.0 (C<sub>ar</sub>), 129.1 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 131.4 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 133.3 (C<sub>ar</sub>), 133.6 (C<sub>ar</sub>), 133.7 (C<sub>ar</sub>), 133.9 (C<sub>ar</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>), 134.6 (C<sub>ar</sub>), 134.7 (C<sub>ar</sub>), 148.3 (C<sub>12</sub>, m), 148.6 (C<sub>12</sub>, M), 167.5 (C<sub>8</sub>, M), 168.7 (C<sub>8</sub>, m), 173.9 (C<sub>5</sub>, m), 174.2 (C<sub>5</sub>, M), 189.9 (C<sub>11</sub>, M), 192.8 (C<sub>11</sub>, m).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1544, 1643, 1667, 1749, 1790, 2850, 2862, 2984, 3068, 3139.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> : 641.1258; found : 641.1244.

**Melting point** : 124-126 °C.

Preparation of *tert*-butyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-5-nitro-1*H*-indole-1-carboxylate **470** :



**Compound 470** was prepared according to method A :

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and *tert*-butyl 3-acetyl-5-nitro-1*H*-indole-1-carboxylate **463** (3 equiv., 0.53 mmol, 178 mg) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (10 equiv., 1.76 mmol, 1.8 M of a 1.0 M solution in THF) at -78 °C. After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg), the reaction mixture was stirred for 10 minutes at -78 °C. The crude product (269 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30) and preparative layer chromatography (Petroleum ether/ AcOEt : 70/30). *tert*-butyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-5-nitro-1*H*-indole-1-carboxylate **470** (25 mg, Yield = 24%, ee = 94%) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack IF-3, hexane/ethanol : 85/15, 1 mL/min, T=25 °C,  $\lambda$ = 267 nm, retention time of racemic : 34.68 (Major), 53.38.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) : ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 58/42) : 1.20 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.73 (m, 24H, H<sub>14</sub>, M and H<sub>14</sub>, m and H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m and H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.97 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.11 (d, *J* = 17.5Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 2.11 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.36 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.86 (d, *J* = 17.5Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.55 (d, *J* = 17.5Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 4.96 (d, *J* = 17.5Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.44-6.71 (m, 3H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.09-7.16 (m, 1H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.26-8.51 (m, 16H, H<sub>ar</sub>, M and m), 9.04-9.42 (m, 2H, H<sub>ar</sub>, M and m).

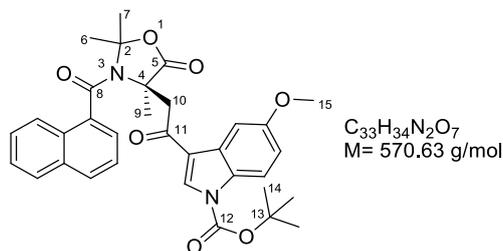
**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) : ( $\delta$ , ppm) : 23.9 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.5 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.3 (C<sub>14</sub>, m), 28.5 (C<sub>14</sub>, M), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 45.9 (C<sub>10</sub>, M), 46.5 (C<sub>10</sub>, m), 59.5 (C<sub>4</sub>, M), 62.5 (C<sub>4</sub>, m), 87.0 (C<sub>13</sub>, m), 87.4 (C<sub>13</sub>, M), 97.4 (C<sub>2</sub>, m), 99.3 (C<sub>2</sub>, M), 115.3 (C<sub>ar</sub>), 115.8 (C<sub>ar</sub>), 115.9 (C<sub>ar</sub>), 116.0 (C<sub>ar</sub>), 118.6 (C<sub>ar</sub>), 119.1 (C<sub>ar</sub>), 119.1 (C<sub>ar</sub>), 119.3 (C<sub>ar</sub>), 119.3 (C<sub>ar</sub>), 119.5 (C<sub>ar</sub>), 121.1 (C<sub>ar</sub>), 121.4 (C<sub>ar</sub>), 123.3 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.9 (C<sub>ar</sub>), 125.1 (C<sub>ar</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>), 125.9 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 132.8 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 134.6 (C<sub>ar</sub>), 135.4 (C<sub>ar</sub>), 148.8 (C<sub>12</sub>, m), 149.1 (C<sub>12</sub>, M), 167.6 (C<sub>8</sub>, M), 168.7 (C<sub>8</sub>, m), 174.0 (C<sub>5</sub>, m), 174.3 (C<sub>5</sub>, M), 190.1 (C<sub>11</sub>, M), 193.1 (C<sub>11</sub>, m).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1545, 1642, 1665, 1745, 1790, 2878, 2934, 2985, 3061.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>8</sub> : 608.2003; found : 608.1992.

**Melting point** : 193-195 °C.

Preparation of *tert*-butyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-5-methoxy-1*H*-indole-1-carboxylate **469** :



*Compound 469* was prepared according to method A :

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and *tert*-butyl 3-acetyl-5-methoxy-1*H*-indole-1-carboxylate **462** (3 equiv., 0.53 mmol, 153 mg) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (10 equiv., 1.76 mmol, 1.80 mL of a 1.0 M solution in THF) at -78 °C. After the addition of a solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg), the reaction mixture was stirred for 10 minutes at -78 °C. The crude product (221 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30). *tert*-butyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-5-nitro-1*H*-indole-1-carboxylate **469** (57 mg, Yield=57 %, ee=88 %) was obtained as a white powder. This reaction has been performed in 2 mmol scale synthesis (Yield = 57%, ee = 88%, mass of pure product collected : 647 mg).

*Compound 469* was prepared according to method B :

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and *tert*-butyl 3-acetyl-5-methoxy-1*H*-indole-1-carboxylate **462** (3 equiv., 0.53 mmol, 153 mg), in presence of a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.25 mmol, 1.25 mL of a solution 1.0 M in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (223 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30). *tert*-butyl 3-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-5-methoxy-1*H*-indole-1-carboxylate **469** (82 mg, Yield=82 %, ee=81 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack IF-3, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min, T=25 °C, λ=283 nm, retention time of racemic (min.) : 29.59 (Major), 33.44.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : (conformer ratio : 59/41) : 1.14 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.65 (s, 9H, H<sub>14</sub>, m), 1.67 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.72 (s, 9H, H<sub>14</sub>, M), 1.75 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.97 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.10 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.13 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.34 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.83 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.47 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 3.87 (s, 3H, H<sub>15</sub>, M), 3.89 (s, 3H, H<sub>15</sub>, m), 4.96 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.42-6.51 (m, 3H, H<sub>ar</sub>, M and m), 6.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>, M), 6.92-7.11 (m, 3H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.24-7.44 (m, 3H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>, m), 7.60-8.39 (m, 11H, H<sub>ar</sub>, M and m).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 23.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.2 (C<sub>14</sub>, m), 28.3 (C<sub>14</sub>, M), 28.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or

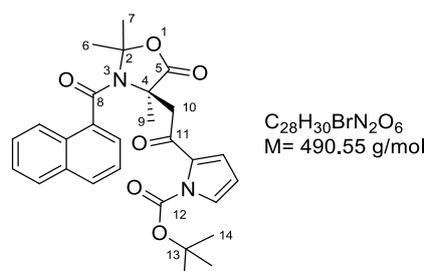
C<sub>9</sub>, M), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 45.8 (C<sub>10</sub>, M), 46.2 (C<sub>10</sub>, m), 56.0 (C<sub>15</sub>, M and m), 59.6 (C<sub>4</sub>, M), 62.8 (C<sub>4</sub>, m), 85.2 (C<sub>13</sub>, M), 85.7 (C<sub>13</sub>, m), 97.0 (C<sub>2</sub>, m), 99.0 (C<sub>2</sub>, M), 104.6 (C<sub>ar</sub>), 104.7 (C<sub>ar</sub>), 114.9 (C<sub>ar</sub>), 115.3 (C<sub>ar</sub>), 116.0 (C<sub>ar</sub>), 116.1 (C<sub>ar</sub>), 118.2 (C<sub>ar</sub>), 119.0 (C<sub>ar</sub>), 123.1 (C<sub>ar</sub>), 124.1 (C<sub>ar</sub>), 124.2 (C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 124.9 (C<sub>ar</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>), 126.0 (C<sub>ar</sub>), 126.6 (C<sub>ar</sub>), 127.0 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 128.1 (C<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.5 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 130.0 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 130.5 (C<sub>ar</sub>), 131.0 (C<sub>ar</sub>), 132.9 (C<sub>ar</sub>), 133.2 (C<sub>ar</sub>), 133.6 (C<sub>ar</sub>), 133.7 (C<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 134.7 (C<sub>ar</sub>), 148.6 (C<sub>ar</sub>), 148.9 (C<sub>ar</sub>), 157.3 (C<sub>12</sub>, m), 157.5 (C<sub>12</sub>, M), 167.5 (C<sub>8</sub>, M), 168.6 (C<sub>8</sub>, m), 174.0 (C<sub>5</sub>, m), 174.4 (C<sub>5</sub>, M), 190.1 (C<sub>11</sub>, M), 193.2 (C<sub>11</sub>, m).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1542, 1642, 1662, 1744, 1790, 2852, 2932, 2983.

HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>) : Calculated for C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> : 571.2439; found : 571.2426.

Melting point : 125-127 °C.

Preparation of *tert*-butyl 2-(2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetyl)-1*H*-pyrrole-1-carboxylate **472** :



Compound **472** was prepared according to method B :

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and *tert*-butyl 2-acetyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate **464** (3 equiv., 0.53 mmol, 111 mg), in presence of a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.25 mmol, 1.25 mL of a solution 1.0 M in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (197 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30) and preparative layer chromatography (Petroleum ether/AcOEt : 70/30). *tert*-butyl 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-(thiophen-3-yl)ethyl)oxazolidin-5-one **472** (18 mg, Yield=21 %, ee=82 %) was obtained as a white powder.

HPLC analysis : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min, T=25 °C, λ=222 nm, retention time of racemic (min.) : 21.57, 28.20 (Major).

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : (conformer ratio : 57/43) : 1.07 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.53-1.58 (m, 18H, H<sub>14</sub>, M and m), 1.62 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.71 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.92 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.07 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.23 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.35 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.79 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 3.33 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 4.88 (d, *J* = 17.5 Hz, H<sub>10</sub>, 1H, m), 5.13-5.15 (m, 1H, H<sub>ar</sub>, m), 5.47 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>, m), 6.15-6.18 (m, 1H, H<sub>ar</sub>, M), 6.20 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H,

H<sub>ar</sub>, M), 6.96-7.19 (m, 3H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.35-7.55 (m, 8H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.73-7.93 (m, 5H, H<sub>ar</sub>, M and m).

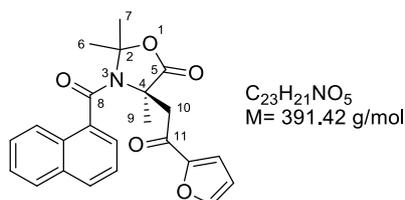
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 23.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.1 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.5 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.7 (C<sub>14</sub>, m), 27.7 (C<sub>14</sub>, M), 28.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 30.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 45.9 (C<sub>10</sub>, m), 46.9 (C<sub>10</sub>, M), 59.5 (C<sub>4</sub>, m), 62.7 (C<sub>4</sub>, M), 85.6 (C<sub>13</sub>, m), 85.6 (C<sub>13</sub>, M), 97.0 (C<sub>2</sub>, m), 99.1 (C<sub>2</sub>, M), 109.9 (C<sub>ar</sub>), 110.6 (C<sub>ar</sub>), 121.3 (C<sub>ar</sub>), 122.8 (C<sub>ar</sub>), 123.6 (C<sub>ar</sub>), 124.2 (C<sub>ar</sub>), 124.4 (C<sub>ar</sub>), 125.1 (C<sub>ar</sub>), 125.2 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 126.1 (C<sub>ar</sub>), 126.7 (C<sub>ar</sub>), 126.8 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.6 (C<sub>ar</sub>), 128.0 (C<sub>ar</sub>), 128.3 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 130.0 (C<sub>ar</sub>), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 131.0 (C<sub>ar</sub>), 133.1 (C<sub>ar</sub>), 133.2 (C<sub>ar</sub>), 133.3 (C<sub>ar</sub>), 134.5 (C<sub>ar</sub>), 134.7 (C<sub>ar</sub>), 149.1 (C<sub>12</sub>, m), 149.3 (C<sub>12</sub>, M), 167.7 (C<sub>8</sub>, m), 168.7 (C<sub>8</sub>, M), 173.8 (C<sub>5</sub>, M), 174.2 (C<sub>5</sub>, m), 183.4 (C<sub>11</sub>, m), 187.3 (C<sub>11</sub>, M).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1596, 1640, 1674, 1748, 1789, 2881, 2940, 2982, 3063.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> : 513.1996; found : 513.1983

**Melting point** : 51-53 °C.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-(2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **473** :



**Compound 473** was prepared according to method B :

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(furan-2-yl)ethanone **466** (3 equiv., 0.53 mmol, 58 mg), in presence of a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.25 mmol, 1.25 mL of a solution 1.0 M in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (197 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30). 3-(1-naphthoyl)-4-(2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **473** (27 mg, Yield=43 %, ee=75 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1mL/min, T=25 °C, λ=222 nm, retention time of racemic (min.) : 25.03 (Major), 29.57.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : (conformer ratio : 69/31) : 1.13 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.62 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.73 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.94 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.07 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.18 (d, *J* = 19.6Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.31 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.75 (d, *J* = 19.6Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.40 (d, *J* = 17.7Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 4.95 (d, *J* = 17.7Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.21-6.58 (m, 3H, H<sub>ar</sub>, M and m), 6.91-7.21 (m, 4H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.35-7.90 (m, 13H, H<sub>ar</sub>, M and m).

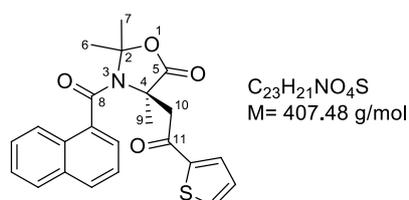
**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 23.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 30.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 44.6 (C<sub>10</sub>, m), 44.9 (C<sub>10</sub>, M), 59.0 (C<sub>4</sub>, M), 62.2 (C<sub>4</sub>, m), 97.0 (C<sub>2</sub>, m), 99.0 (C<sub>2</sub>, M), 112.0 (C<sub>ar</sub>), 112.6 (C<sub>ar</sub>), 116.5 (C<sub>ar</sub>), 118.5 (C<sub>ar</sub>), 123.4 (C<sub>ar</sub>), 124.1 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.4 (C<sub>ar</sub>), 124.9 (C<sub>ar</sub>), 125.2 (C<sub>ar</sub>), 126.5 (C<sub>ar</sub>), 126.6 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.4 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 133.1 (C<sub>ar</sub>), 134.1 (C<sub>ar</sub>), 146.0 (C<sub>ar</sub>), 147.3 (C<sub>ar</sub>), 150.9 (C<sub>ar</sub>), 151.8 (C<sub>ar</sub>), 167.5 (C<sub>8</sub>, M), 168.4 (C<sub>8</sub>, m), 173.5 (C<sub>5</sub>, m), 173.9 (C<sub>5</sub>, M), 183.4 (C<sub>11</sub>, M), 185.7 (C<sub>11</sub>, m).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1467, 1508, 1571, 1640, 1673, 1788, 2939, 2985, 3059, 3134.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>5</sub> : 414.1312; found : 414.1301.

**Melting point** : 64-66 °C.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)oxazolidin-5-one **474** :



*Compound 474 was prepared according to method B :*

To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **211** (1 equiv., 0.18 mmol, 50 mg) and 1-(thiophen-3-yl)ethanone **467** (3 equiv., 0.53 mmol, 57 μL), in presence of a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (7 equiv., 1.25 mmol, 1.25 mL of a solution 1.0 M in THF) was added copper (II) 2-ethylhexanoate (4 equiv., 0.71 mmol, 256 mg). The reaction mixture was stirred for 10 minutes. The crude product (98 mg) was purified by flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 70/30). 3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-4-(2-oxo-2-(thiophen-3-yl)ethyl)oxazolidin-5-one **474** (42 mg, Yield=58 %, ee=72 %) was obtained as a white powder.

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min, T=20 °C, λ= 280 nm, retention time of racemic (min.) : 27.16 (Major), 32.11.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) (conformer ratio : 70/30) : 1.10 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.64 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 1.73 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 1.95 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m or H<sub>9</sub>, m), 2.08 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.21 (d, *J* = 18.7Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 2.33 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M or H<sub>9</sub>, M), 2.85 (d, *J* = 18.7Hz, 1H, H<sub>10</sub>, M), 3.46 (d, *J* = 17.3Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 5.05 (d, *J* = 17.3Hz, 1H, H<sub>10</sub>, m), 6.38-6.71 (m, 1H, H<sub>ar</sub>, M and m), 6.87-7.19 (m, 4H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.35-7.97 (m, 15H, H<sub>ar</sub>, M and m).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 23.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 25.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 27.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, m), 27.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 28.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>, M), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub> or C<sub>9</sub>,

m), 44.5 (C<sub>10</sub>, M), 45.5 (C<sub>10</sub>, m), 59.5 (C<sub>4</sub>, m), 62.6 (C<sub>4</sub>, M), 97.1 (C<sub>2</sub>, M), 99.1 (C<sub>2</sub>, m), 123.4 (C<sub>ar</sub>), 123.8 (C<sub>ar</sub>), 124.0 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.4 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 125.0 (C<sub>ar</sub>), 125.3 (C<sub>ar</sub>), 126.7 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.7 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 131.3 (C<sub>ar</sub>), 133.0 (C<sub>ar</sub>), 133.2 (C<sub>ar</sub>), 133.7 (C<sub>ar</sub>), 134.3 (C<sub>ar</sub>), 134.6 (C<sub>ar</sub>), 134.9 (C<sub>ar</sub>), 135.1 (C<sub>ar</sub>), 142.1 (C<sub>ar</sub>), 143.4 (C<sub>ar</sub>), 167.6 (C<sub>8</sub>, M), 168.6 (C<sub>8</sub>, m), 173.7 (C<sub>5</sub>, m), 174.0 (C<sub>5</sub>, M), 187.5 (C<sub>11</sub>, M), 190.1 (C<sub>11</sub>, m).

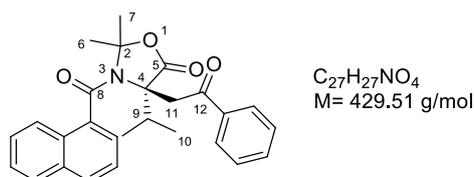
**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1508, 1641, 1658, 1787, 2862, 2933, 2992, 3054, 3090, 3118.

**HRMS (electrospray, Na<sup>+</sup>)** : Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>4</sub>S : 430.1083; found : 430.1073.

**Melting point** : 84-86 °C.

### II 3. Heterocoupling with oxazolidinone **199** derived from valine

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **441** :



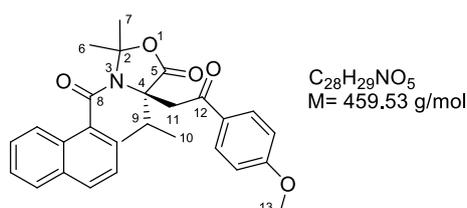
To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin-5-one **199** (1 equiv., 0.32 mmol, 100 mg) and distilled acetophenone (4 equiv., 1.29 mmol, 0.16mL) dissolved in anhydrous THF (1.1mL) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (6 equiv., 1.93 mmol, 1.93 mL of a solution 1.0 M in THF) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 8 minutes. A precooled solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (6 equiv., 1.93 mmol, 674 mg) dissolved in anhydrous THF (4mL) was added. The reaction was stirred at -78°C for 10 minutes. The reaction mixture was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL). After extraction with DCM (3x20 mL), the combined organic layers were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and the crude product (97 mg) was obtained. 3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **441** (54 mg, Yield=39 %, ee=16 %) was obtained after flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20).

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1mL/min, T=25 °C, λ=222 nm, retention time of racemic : 16.1 (Major), 20.6.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : (conformer ratio : 70/30) : 1.16 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m, or H<sub>7</sub>, m), 1.24 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M, or H<sub>7</sub>, M), 1.27-1.35 (m, 12H, H<sub>10</sub>, M and H<sub>10</sub>, m), 1.58 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m), 1.73 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M), 2.86 (m, 2H, H<sub>9</sub>, M and m), 3.46 (d, *J* = 17.0Hz, 1H, H<sub>11</sub>, M), 3.59 (d, *J* = 16.4Hz, 1H, H<sub>11</sub>, m), 4.99 (d, *J* = 16.4Hz, 1H, H<sub>11</sub>, m), 5.19 (d, *J* = 17.0Hz, 1H, H<sub>11</sub>, M), 6.65-7.12 (m, 4H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.26-8.18 (m, 20H, H<sub>ar</sub>, M and m).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 18.4 (C<sub>10</sub>, m), 18.6 (C<sub>10</sub>, M), 18.8 (C<sub>10</sub>, M), 19.3 (C<sub>10</sub>, m), 28.8 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>, M), 28.9 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>, m), 29.9 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>, m), 30.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>, M), 33.1 (C<sub>9</sub>, m), 35.7 (C<sub>9</sub>, M), 41.4 (C<sub>11</sub>, M and m), 69.3 (C<sub>4</sub>, m), 69.5 (C<sub>4</sub>, M), 96.8 (C<sub>2</sub>, m), 97.0 (C<sub>2</sub>, M), 124.0 (C<sub>ar</sub>), 124.3 (C<sub>ar</sub>), 124.6 (C<sub>ar</sub>), 125.0 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 126.6 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 127.4 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>), 129.0 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 133.5 (C<sub>ar</sub>), 133.8 (C<sub>ar</sub>), 167.8 (C<sub>8</sub>, m) 169.7 (C<sub>8</sub>, M), 172.0 (C<sub>5</sub>, M), 172.2 (C<sub>5</sub>, m), 196.0 (C<sub>11</sub>, M), 196.8 (C<sub>11</sub>, m).

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-4-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-one **442** :



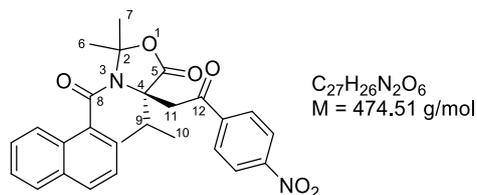
To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyloxazolidin-5-one **199** (1 equiv., 0.32 mmol, 100 mg) and 1-(4-methoxyphenyl)ethanone (4 equiv., 1.29 mmol, 193 mg) dissolved in anhydrous ether (1.2 mL) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (6 equiv., 1.93 mmol, 1.93 mL of a solution 1.0 M in THF) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 8 minutes. A precooled solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (6 equiv., 1.93 mmol, 674 mg) dissolved in anhydrous THF (4mL) was added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 10 minutes. The reaction mixture was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL). After extraction with DCM (3x20 mL), the combined organic layers were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and the crude product (271 mg) was obtained. 3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **442** (47 mg, Yield=41 %, ee=14 %) was obtained after flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20).

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1mL/min, T=25 °C, λ=222 nm, retention time of racemic : 18.3 (Major), 24.8.

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : (conformer ratio : 71/29) : 1.18 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m, or H<sub>7</sub>, m), 1.30 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M, or H<sub>7</sub>, M), 1.29-1.37 (m, 12H, H<sub>10</sub>, M and H<sub>10</sub>, m), 1.62 (s, 3H, H<sub>6</sub>, m or H<sub>7</sub>, m), 1.71 (s, 3H, H<sub>6</sub>, M or H<sub>7</sub>, M), 2.86 (m, 2H, H<sub>9</sub>, M and m), 3.52 (d, *J* = 17.0Hz, 1H, H<sub>11</sub>, M), 3.59 (d, *J* = 16.4Hz, 1H, H<sub>11</sub>, m), 3.85 (H<sub>13</sub>, M), 3.88 (H<sub>13</sub>, m), 4.91 (d, *J* = 16.4Hz, 1H, H<sub>11</sub>, m), 5.14 (d, *J* = 17.0Hz, 1H, H<sub>11</sub>, M) 6.71-7.14 (m, 4H, H<sub>ar</sub>, M and m), 7.27-8.28 (m, 18H, H<sub>ar</sub>, M and m).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm) : 18.1 (C<sub>10</sub>, m), 18.7 (C<sub>10</sub>, M), 18.9 (C<sub>10</sub>, M), 19.1 (C<sub>10</sub>, m), 29.0 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>, M), 29.2 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>, m), 30.3 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>, m), 30.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>, M), 34.1 (C<sub>9</sub>, m), 35.8 (C<sub>9</sub>, M), 42.4 (C<sub>11</sub>, M and m), 56.2 (C<sub>13</sub>, M), 56.7 (C<sub>13</sub>, m) 70.3 (C<sub>4</sub>, m), 70.6 (C<sub>4</sub>, M), 98.2 (C<sub>2</sub>, m), 98.4 (C<sub>2</sub>, M), 125.0 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 127.3 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.9 (C<sub>ar</sub>), 129.2 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>), 130.1 (C<sub>ar</sub>), 130.4 (C<sub>ar</sub>), 130.6 (C<sub>ar</sub>), 130.9 (C<sub>ar</sub>), 138.5 (C<sub>ar</sub>), 139.8 (C<sub>ar</sub>), 168.2 (C<sub>8</sub>, m) 170.0 (C<sub>8</sub>, M), 172.6 (C<sub>5</sub>, M), 174.2 (C<sub>5</sub>, m), 198.0 (C<sub>11</sub>, M), 198.9 (C<sub>11</sub>, m).

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyl-4-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl)oxazolidin-5-one **443** :



To a solution of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-one **199** (1 equiv., 0.32 mmol, 100 mg) and 1-(4-nitrophenyl)ethanone (4 equiv., 1.29 mmol, 212 mg) dissolved in anhydrous THF (1.2 mL) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (6 equiv., 1.93 mmol, 1.93 mL of a solution 1.0 M in THF) at  $-78^{\circ}C$ . The reaction mixture was stirred at  $-78^{\circ}C$  for 8 minutes. A precooled solution of copper (II) 2-ethylhexanoate (6 equiv., 1.93 mmol, 674 mg) dissolved in anhydrous THF (4 mL) was added. The reaction mixture was stirred at  $-78^{\circ}C$  for 10 minutes. The reaction mixture was quenched with  $NH_4Cl$  (0.5 mL). After extraction with DCM (3x20 mL), the combined organic layers were dried with  $MgSO_4$ , filtered, evaporated and the crude product (299 mg) was obtained. 3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)oxazolidin-5-one **443** (79 mg, Yield=57 %, ee=5 %) was obtained after flash chromatography (Cyclohexane/AcOEt : 80/20).

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1mL/min,  $T=25^{\circ}C$ ,  $\lambda=$  nm, retention time of racemic : 20.98, 26.91 (Major).

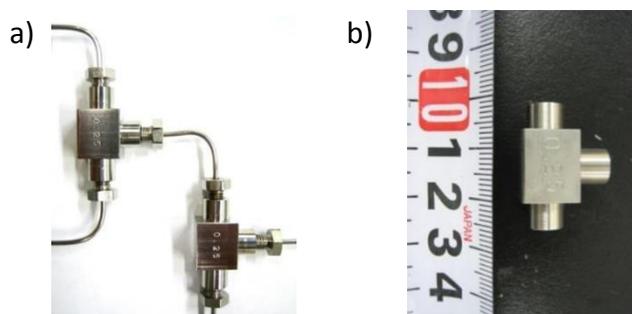
**$^1H$ -NMR** (360 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ): ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 68/32) : 1.20 (s, 3H,  $H_6$ , m, or  $H_7$ , m), 1.23-1.36 (m, 15H,  $H_{10}$ , M and m and  $H_6$ , M, or  $H_7$ , M), 1.62 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m), 1.77 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M), 2.64-2.73 (m, 2H,  $H_9$ , M and m), 3.46 (d,  $J = 17.2$ Hz, 1H,  $H_{11}$ , M), 3.59 (d,  $J = 16.7$ Hz, 1H,  $H_{11}$ , m), 5.00 (d,  $J = 16.7$ Hz, 1H,  $H_{11}$ , m), 5.19 (d,  $J = 17.2$ Hz, 1H,  $H_{11}$ , M) 6.69-7.20 (m, 4H,  $H_{ar}$ , M and m), 7.44-8.38 (m, 18H,  $H_{ar}$ , M and m).

**$^{13}C$ -NMR** (90 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 17.2 ( $C_{10}$ , m), 18.2 ( $C_{10}$ , M), 18.4 ( $C_{10}$ , M), 19.3 ( $C_{10}$ , m), 27.9 ( $C_6$  or  $C_7$ , M), 28.4 ( $C_6$  or  $C_7$ , m), 29.1 ( $C_6$  or  $C_7$ , m), 30.5 ( $C_6$  or  $C_7$ , M), 33.1 ( $C_9$ , m), 34.1 ( $C_9$ , M), 43.5 ( $C_{11}$ , M and m), 71.3 ( $C_4$ , m), 72.2 ( $C_4$ , M), 100.1 ( $C_2$ , m), 100.4 ( $C_2$ , M), 124.9 ( $C_{ar}$ ), 126.2 ( $C_{ar}$ ), 126.6 ( $C_{ar}$ ), 127.2 ( $C_{ar}$ ), 127.8 ( $C_{ar}$ ), 128.4 ( $C_{ar}$ ), 128.8 ( $C_{ar}$ ), 129.1 ( $C_{ar}$ ), 129.4 ( $C_{ar}$ ), 130.1 ( $C_{ar}$ ), 131.3 ( $C_{ar}$ ), 131.4 ( $C_{ar}$ ), 131.8 ( $C_{ar}$ ), 132.2 ( $C_{ar}$ ), 140.5 ( $C_{ar}$ ), 140.8 ( $C_{ar}$ ), 167.1 ( $C_8$ , m) 168.2 ( $C_8$ , M), 174.3 ( $C_5$ , M), 174.7 ( $C_5$ , m), 196.2 ( $C_{11}$ , M), 196.4 ( $C_{11}$ , m).

### III. Alkylation in microflow device

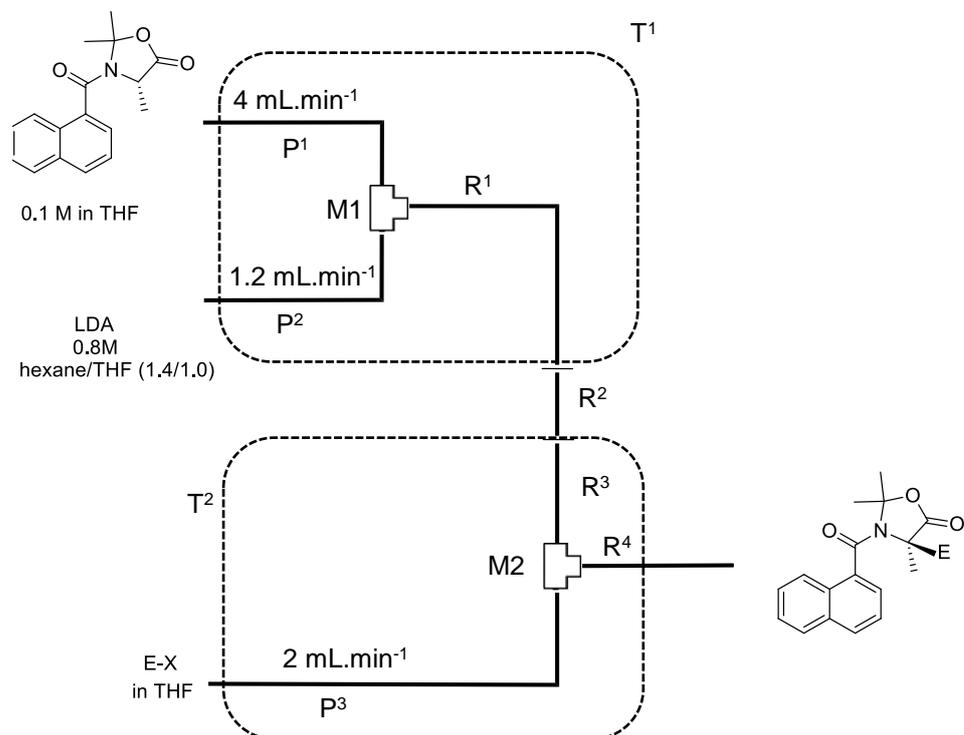
#### III 1. System device

Devices: Stainless steel (SUS316) microtube reactors with inner diameters of 1000  $\mu\text{m}$  were purchased from GL Science and were cut into appropriate lengths. Stainless steel (SUS304) T-shaped micromixers (Figure S1) with inner diameters 500  $\mu\text{m}$  were manufactured by Sanko Seiki Co. The micromixers and microtube reactors were connected with stainless steel fittings (GL Science, 1/16" O.U.W) to construct the microreaction system.



**Figure S1.** Photo of flow microreactors. a) modular-type flow microreactor assembly including two micromixers and microtube reactors. b) T-shaped micromixer

Reaction procedure : The microfluidic system (Figure S2) was dipped in dry ice/acetone bath to control the temperature. The reagents were continuously injected to the microfluidic system using a syringe pumps (Harvard Model PHD 2000), equipped with gastight syringes (50 mL, inner diameter: 27.6 mm) purchased from SGE Analytical Science. After a steady state was reached, the product solution was collected for 1 min unless otherwise noted.

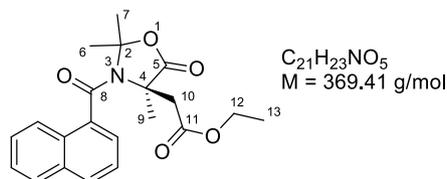


**Figure S2.** Microflow system and parameters

A microfluidic system consisting of two T-shaped micromixers (M1 and M2), four microtubes reactors ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$ ) and three tubes pre-temperature-retaining units (1000  $\mu\text{m}$  of inner diameter ( $\phi$ ) and 100 cm of length ( $L$ )) were used at temperature  $T^1$  for  $P^1$  and  $P^2$  and  $T^2$  for  $P^3$ . A solution of (S)-3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one (**1**; 0.10 M in THF) and a solution of lithium diisopropylamine (0.80 M in hexane/THF (1.4/1.0)) were individually introduced to M1 ( $\phi$ :500  $\mu\text{m}$ ) by syringe pumps. The resulting solution was passed through  $R^1$  (various sizes,  $\phi$ : 1000  $\mu\text{m}$ , temperature :  $T^1$ ),  $R^2$  (10 cm,  $\phi$ : 1000  $\mu\text{m}$ , temperature : room temperature),  $R^3$  (5 cm,  $\phi$ : 1000  $\mu\text{m}$ , temperature :  $T^2$ ) and was mixed with a solution of electrophile (various electrophiles and various concentration in THF) in M2 ( $\phi$ : 500  $\mu\text{m}$ ). The resulting solution was passed through  $R^4$  (various sizes,  $\phi$ : 1000  $\mu\text{m}$ , temperature :  $T^2$ ). The flow rates for the oxazolidinone, LDA and the electrophile were 4 mL/min, 1.2 mL/min and 2 mL/min respectively. After a steady state was reached, the product solution was collected for 1 min while being quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL). Then, DCM (6 mL) and brine (2 mL), were added, and then the organic phase was concentrated and analyzed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and HPLC stationary phase or purified as following procedures.

### III 2. Alkylation of oxazolidinone **199** derived from alanine

Preparation of ethyl 2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetate **221** :



The microreactors lengths  $R^1$  and  $R^4$  were 385 cm and 2000 cm respectively. Temperatures  $T^1$  and  $T^2$  were  $-60 \text{ }^\circ\text{C}$  and  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  respectively. After the addition of ethyl iodoethylacetate solution (1.0 M in THF, 5 eq), the residue was directly collected in a saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with DCM (2x20 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtration, the organic layer was concentrated under reduce pressure. Ethyl 2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetate **221** (125 mg, yield=85 %, ee=76 %) was obtained after flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 90/10). This synthesis was also performed on larger scale (4 mmol, 1.133 g) and ethyl 2-(3-(1-naphthoyl)-2,2,4-trimethyl-5-oxooxazolidin-4-yl)acetate **221** (1.195 g, yield=82 %, ee=89 %) was obtained as a white powder.

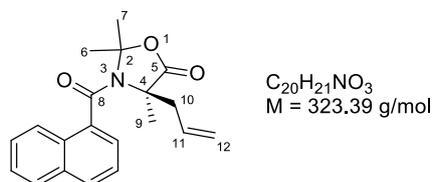
**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 98/02, 1 mL/min,  $T=10 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\lambda=222 \text{ nm}$ ; retention time of racemic : 65.90 min. and 88.85 min (Major).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : (conformer ratio : 59/41) 0.87 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{H}_{13}$ , M), 1.03 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 1.33 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H,  $\text{H}_{13}$ , m), 1.45 (d,  $J = 18.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ , m) 1.54 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 1.69 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 1.86 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 2.03 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M,  $\text{H}_9$ , M), 2.24 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M,  $\text{H}_9$ , M), 2.40 (d,  $J = 18.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ , M), 3.05 (d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ , M), 3.53-3.93 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$ , m), 4.14-4.35 (m, 3H,  $\text{H}_{12}$ , M and  $\text{H}_{10}$ , m), 7.37-7.73 (m, 10H,  $\text{H}_{ar}$ , M and m), 7.82-7.93 (m, 4H,  $\text{H}_{ar}$ , M and m).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 13.6 ( $\text{C}_{13}$ , m), 14.2 ( $\text{C}_{13}$ , M), 22.4 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 23.5 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 25.0 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 27.1 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 28.1 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 30.5 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 40.3 ( $\text{C}_{10}$ , M), 40.5 ( $\text{C}_{10}$ , m), 59.9 ( $\text{C}_{12}$  or  $\text{C}_4$ , m), 60.9 ( $\text{C}_{12}$  or  $\text{C}_4$ , M), 61.1 ( $\text{C}_{12}$  or  $\text{C}_4$ , M), 62.8 ( $\text{C}_{12}$  or  $\text{C}_4$ , m), 96.9 ( $\text{C}_2$ , m), 98.9 ( $\text{C}_2$ , M), 123.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 124.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 124.6 ( $\text{C}_{ar}$ ), 125.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 126.7 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.05 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{ar}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 167.7 ( $\text{C}_8$ , m), 166.4 ( $\text{C}_8$ , M), 166.9 ( $\text{C}_{11}$  M), 170.6 ( $\text{C}_{11}$ , m), 173.4 ( $\text{C}_5$ , m), 173.8 ( $\text{C}_5$ , M).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[1]</sup>.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-allyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **219** :



The microreactors lengths  $R^1$  and  $R^4$  were 385 cm and 2000 cm respectively. Temperatures  $T^1$  and  $T^2$  were both  $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ . After the addition of allyl iodide solution (1.0 M in THF/DMPU : 6.6/1.0, 5 eq), the residue was directly collected in a saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with DCM (2x20 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtration, the organic layer was concentrated under reduce pressure. 3-(1-naphthoyl)-4-allyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **219** (96 mg, Yield=74 %, ee=57 %) was obtained after flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 90/10) as a white powder.

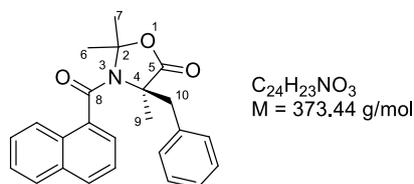
**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min,  $T=30 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\lambda=281 \text{ nm}$ ; retention time of racemic : 6.87 min. (Major) and 8.41 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) (4 conformers can be seen only in the methyl area. 3 conformers are described in this spectra. Conformers are described as : M,  $m_1$  and  $m_2$  with the respective ratio : 3.3/1.4/1) : 0.92 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 1.01 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $m_1$  or  $\text{H}_7$ ,  $m_1$  or  $\text{H}_9$ ,  $m_1$ ), 1.16 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $m_2$  or  $\text{H}_7$ ,  $m_2$  or  $\text{H}_9$ ,  $m_2$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $m_2$  or  $\text{H}_7$ ,  $m_2$  or  $\text{H}_9$ ,  $m_2$ ), 1.55 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $m_2$  or  $\text{H}_7$ ,  $m_2$  or  $\text{H}_9$ ,  $m_2$ ), 1.64 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $m_1$  or  $\text{H}_7$ ,  $m_1$  or  $\text{H}_9$ ,  $m_1$ ), 1.91 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $m_1$  or  $\text{H}_7$ ,  $m_1$  or  $\text{H}_9$ ,  $m_1$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 2.09 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 2.30-2.47 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ , M and  $\text{H}_{10}$ ,  $m_2$ ), 2.64-2.75 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ , M and  $\text{H}_{10}$ ,  $m_2$ ), 3.50-3.58 (m, 1H,  $\text{H}_{10}$ ,  $m_1$ ), 3.69-3.78 (m, 1H,  $\text{H}_{10}$ ,  $m_1$ ), 4.74 (d,  $J = 16.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ,  $m_2$ ), 5.02 (d,  $J = 10.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ,  $m_2$ ), 5.20-5.49 (m, 4H,  $\text{H}_{12}$ , M and  $\text{H}_{12}$ ,  $m_1$ ), 5.54-5.68 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ , m), 5.74-5.91 (m, 2H,  $\text{H}_{11}$ , M and  $\text{H}_{11}$ ,  $m_2$ ), 7.37-7.51 (m, 12H,  $\text{H}_{ar}$ , M and  $\text{H}_{ar}$ ,  $m_1$  and  $\text{H}_{ar}$ ,  $m_2$ ), 7.71-7.91 (m, 9H,  $\text{H}_{ar}$ , M and  $\text{H}_{ar}$ ,  $m_1$  and  $\text{H}_{ar}$ ,  $m_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (90 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 23.4 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 23.8 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 26.3 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 26.7 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 27.4 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 28.6 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 29.0 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 29.9 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 30.4 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 30.8 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ ), 40.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 42.8 ( $\text{C}_{10}$ ), 64.2 ( $\text{C}_4$ ), 96.3 ( $\text{C}_2$ ), 98.1 ( $\text{C}_2$ ), 120.7 ( $\text{C}_{ar}$ ), 121.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 123.7 ( $\text{C}_{ar}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 124.9 ( $\text{C}_{ar}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 125.7 ( $\text{C}_{ar}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{ar}$ ), 131.7 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 134.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 166.6 ( $\text{C}_8$ ), 173.8 ( $\text{C}_5$ ).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[1]</sup>.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-benzyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **220** :



The microreactors lengths  $R^1$  and  $R^4$  were 385 cm and 2000 cm respectively. Temperatures  $T^1$  and  $T^2$  were both  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ . After the addition of benzylbromide solution (2.0 M in THF/DMPU : 5.4/1.0, 10 eq), the residue was directly collected in a saturated  $NH_4Cl$  solution, extracted with DCM (2x20 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtration, the organic layer was concentrated under reduce pressure. 3-(1-naphthoyl)-4-benzyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **220** (101 mg, Yield=68 %, ee=75 %) was obtained after flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 90/10) as a white powder.

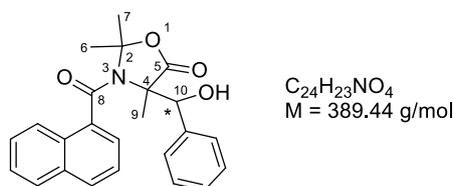
**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/ethanol : 90/10, 1 mL/min,  $T=20\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\lambda=222$  nm; retention time of racemic : 7.25 min. and 8.45 min. (Major).

**$^1H$ -NMR** (360 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ) ( $\delta$ , ppm) (conformer ratio : 78/22) : 0.49 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_9$ , m), 0.55 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_9$ , M), 1.04 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_9$ , M), 1.53 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_9$ , m), 2.05 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_9$ , m), 2.20 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_9$ , M), 3.35 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H,  $H_{10}$ , M), 3.48 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H,  $H_{10}$ , m), 4.09 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H,  $H_{10}$ , M), 4.13 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H,  $H_{10}$ , m), 7.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ , M), 7.39-7.62 (m, 18H,  $H_{ar}$ , M and  $H_{ar}$ , m), 7.79-7.92 (m, 5H,  $H_{ar}$ , M and  $H_{ar}$ , m).

**$^{13}C$ -NMR** (90 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 24.0 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , m), 24.2 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , M), 28.2 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , m), 28.4 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , M), 30.1 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , M), 30.7 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , m), 41.3 ( $C_{10}$ , M), 43.1 ( $C_{10}$ , m), 67.7 ( $C_4$ , m), 68.1 ( $C_4$ , m), 96.3 ( $C_2$ , m), 96.6 ( $C_2$ , M), 124.2 ( $C_{ar}$ ), 124.7 ( $C_{ar}$ ), 125.0 ( $C_{ar}$ ), 125.7 ( $C_{ar}$ ), 126.1 ( $C_{ar}$ ), 126.6 ( $C_{ar}$ ), 126.7 ( $C_{ar}$ ), 127.5 ( $C_{ar}$ ), 127.8 ( $C_{ar}$ ), 128.4 ( $C_{ar}$ ), 128.7 ( $C_{ar}$ ), 128.9 ( $C_{ar}$ ), 129.9 ( $C_{ar}$ ), 130.4 ( $C_{ar}$ ), 130.6 ( $C_{ar}$ ), 133.4 ( $C_{ar}$ ), 134.2 ( $C_{ar}$ ), 137.1 ( $C_{ar}$ ), 168.3 ( $C_8$ , M), 168.5 ( $C_8$ , m), 143.7 ( $C_5$ , M), 174.0 ( $C_5$ , m).

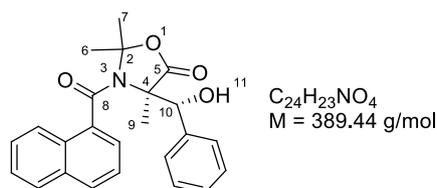
These data were similar to those reported in the literature<sup>[1]</sup>.

Preparation of 3-(1-naphthoyl)-4-(hydroxy(phenyl)methyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one  
**555** :



The microreactors lengths  $R^1$  and  $R^4$  were 385 cm and 2000 cm respectively. Temperatures  $T^1$  and  $T^2$  were both  $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ . After the addition of benzaldehyde solution (2.0 M in THF/DMPU : 5.4/1, 10 eq), the residue is directly collected in a saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with DCM (2x20 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtration, the organic layer was concentrated under reduce pressure. The crude product in a mixture of diastereoisomer 6.3/1 (ed = 74%) was obtained, purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 90/10) and diastereoisomers was separated allowing the obtention of pure desired products **238** (65 mg, Yield=42 %).

(*R*)-3-(1-naphthoyl)-4-((*R*)-hydroxy(phenyl)methyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one :



Major diastereoisomer (58 mg, Yield=37 %, ee=67 %)

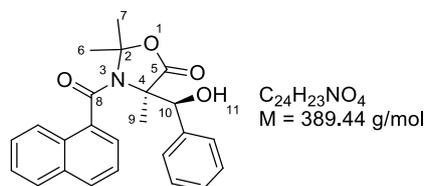
**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/isopropanol : 95/05, 1 mL/min,  $T=25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\lambda=222 \text{ nm}$ ; retention time of racemic : 23.5 min (Major) and 43.5 min.

**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm): (conformer ratio : 77/23) : 0.41 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 0.48 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 0.96 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 1.49 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 2.00 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , m or  $\text{H}_7$ , m or  $\text{H}_9$ , m), 2.18 (s, 3H,  $\text{H}_6$ , M or  $\text{H}_7$ , M or  $\text{H}_9$ , M), 5.29 (d,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ , M), 5.35 (d,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ , m), 6.48 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{11}$ , m), 6.55 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{11}$ , M), 7.08 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{ar}$ , M), 7.14 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{ar}$ , m), 7.29-7.64 (m, 16H,  $\text{H}_{ar}$ , M and  $\text{H}_{ar}$ , m), 7.78-7.89 (m, 6H,  $\text{H}_{ar}$ , M and  $\text{H}_{ar}$ , m).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz, 295 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 20.8 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 21.1 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 27.8 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 28.0 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 29.8 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , m), 30.5 ( $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_9$ , M), 72.7 ( $\text{C}_{10}$ , M and m), 77.6 ( $\text{C}_4$ , m), 78.4 ( $\text{C}_4$ , M), 96.5 ( $\text{C}_2$ , m), 96.6 ( $\text{C}_2$ , M), 124.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 124.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{ar}$ ), 125.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 125.7 ( $\text{C}_{ar}$ ), 126.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{ar}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{ar}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{ar}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 130.5 ( $\text{C}_{ar}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{ar}$ ), 133.4 ( $\text{C}_{ar}$ ), 140.8 ( $\text{C}_{ar}$ ), 141.0 ( $\text{C}_{ar}$ ), 170.6 ( $\text{C}_8$ , m), 171.0 ( $\text{C}_8$ , M), 172.0 ( $\text{C}_5$ , M), 172.6 ( $\text{C}_5$ , m).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[2]</sup>.

(*R*)-3-(1-naphthoyl)-4-((*S*)-hydroxy(phenyl)methyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one :



Minor diastereoisomer (7 mg, Yield=5 %, ee=49 %)

**HPLC analysis** : Column Chiralpack AD-H, hexane/isopropanol : 95/05, 1 mL/min, T=25 °C,  $\lambda$ =222 nm; retention time of racemic : 48.3 min. and 54.5 min. (Major).

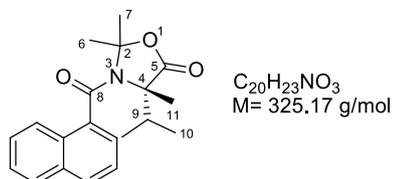
**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) (conformer ratio : 81/19) : 0.41 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_9$ , m), 0.48 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_9$ , M), 0.99 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_9$ , M), 1.48 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_9$ , m), 2.20 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_9$ , m), 2.34 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_9$ , M), 4.22 (bs, 2H,  $H_{10}$ , M and m), 5.92 (bs, 1H,  $H_{11}$ , M), 5.98 (bs, 1H,  $H_{11}$ , m), 7.13 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $H_{ar}$ , M and  $H_{ar}$ , m), 7.33-7.67 (m, 16H,  $H_{ar}$ , M and  $H_{ar}$ , m), 7.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H,  $H_{ar}$ , M and  $H_{ar}$ , m), 7.82-7.91 (m, 4H,  $H_{ar}$  M and  $H_{ar}$ , m).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz, 295 K,  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm) : 21.4 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , m), 21.6 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , M), 28.1 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , M), 29.9 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , m), 30.1 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , M), 30.7 ( $C_6$  or  $C_7$  or  $C_9$ , m), 68.3 ( $C_{10}$ , M), 75.4 ( $C_{10}$ , m), 76.5 ( $C_4$ , M), 77.3 ( $C_4$ , m), 97.0 ( $C_2$ , m), 97.3 ( $C_2$ , M), 124.2 ( $C_{ar}$ ), 124.7 ( $C_{ar}$ ), 124.8 ( $C_{ar}$ ), 125.7 ( $C_{ar}$ ), 125.8 ( $C_{ar}$ ), 126.7 ( $C_{ar}$ ), 126.8 ( $C_{ar}$ ), 127.1 ( $C_{ar}$ ), 127.6 ( $C_{ar}$ ), 128.0 ( $C_{ar}$ ), 128.5 ( $C_{ar}$ ), 128.8 ( $C_{ar}$ ), 129.1 ( $C_{ar}$ ), 129.2 ( $C_{ar}$ ), 130.2 ( $C_{ar}$ ), 130.3 ( $C_{ar}$ ), 133.4 ( $C_{ar}$ ), 133.7 ( $C_{ar}$ ), 140.3 ( $C_{ar}$ ), 140.5 ( $C_{ar}$ ), 168.6 ( $C_8$ , M), 169.0 ( $C_8$ , m), 173.9 ( $C_5$ , M), 174.2 ( $C_5$ , m).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[2]</sup>.

### III 2. Alkylation of oxazolidinone **199** derived from valine

Preparation of (*S*)-3-(1-naphthoyl)-4-isopropyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-5-one **200** :



The microreactors lengths  $R^1$  and  $R^4$  were 1700 cm and 1500 cm respectively. Temperatures  $T^1$  and  $T^2$  were both  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . After the addition of MeOTf solution (2.0 M in THF), the residue was directly collected in a saturated  $NH_4Cl$  solution, extracted with DCM (2x20 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate. After filtration, The organic layer was concentrated under reduce pressure. The crude product was obtained (conv=85 %, ee=59 %).

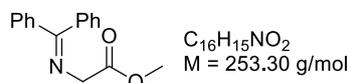
**HPLC analysis** : Column (*S,S*) Whelk hexane/ethanol : 85/15, 1 mL/min,  $T=25\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\lambda=254\text{ nm}$ ; retention time of racemic : 17.4 min. and 24.3 min. (Major).

**$^1\text{H-NMR}$**  (360 MHz, 298 K,  $CDCl_3$ ) ( $\delta$ , ppm) (conformer ratio : 64/36) : 0.7 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H,  $H_{10}$ , m), 0.83 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H,  $H_{10}$ , m), 0.95 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_{11}$ , m), 1.12 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H,  $H_{10}$ , M), 1.22 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H,  $H_{10}$ , M), 1.41 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_{11}$ , m), 1.62 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_{11}$ , M), 1.68 (s, 3H,  $H_6$ , m or  $H_7$ , m or  $H_{11}$ , m), 1.99 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_{11}$ , M), 2.14 (s, 3H,  $H_6$ , M or  $H_7$ , M or  $H_{11}$ , M), 3.42-3.51 (m, 2H,  $H_9$  M and  $H_9$  m), 7.32-7.55 (m, 8H,  $H_{ar}$  M and  $H_{ar}$ , m), 7.68-7.90 (m, 6H,  $H_{ar}$  M and  $H_{ar}$ , m).

These data were similar to those reported in the literature<sup>[1]</sup>.

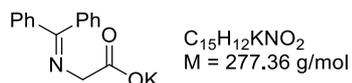
### III. New oxazolidinone 549

Preparation of methyl 2-((diphenylmethylene)amino)acetate **547** :



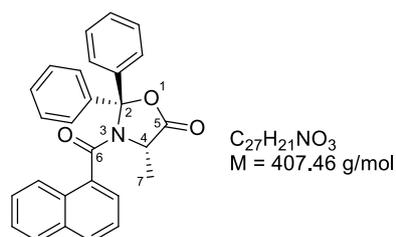
To a solution of methyl 2-aminoacetate hydrochloride (1 equiv., 14.33 mmol, 2.00 g) in anhydrous DCM (40 mL) was introduced benzophenone imine (1 equiv., 14.33 mmol, 2.4 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. After filtration and extraction with Et<sub>2</sub>O (2x20 mL), the combined organic layers were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, evaporated and the crude product was obtained as an oil and directly engaged into the next step.

Preparation of potassium 2-((diphenylmethylene)amino)acetate **548** :



To a solution of methyl 2-((diphenylmethylene)amino)acetate **547** (1 equiv., 2.34 mmol, 626 mg) in anhydrous THF/MeOH (6 mL/2 mL) was added, at 0 °C, KOH (1 equiv., 2.34 mmol, 131 mg) and one drop of distilled water. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C. After evaporation, the crude product was obtained as a white powder and directly engaged into the next step.

Preparation of (S)-3-(1-naphthoyl)-4-methyl-2,2-diphenyloxazolidin-5-one **549** :



To a suspension of potassium (S)-2-((diphenylmethylene)amino)propanoate **548** (1 equiv., 2.23 mmol, 650 mg) and molecular sieves 3 Å (activated in oven and then under high vacuum) in dry DCM (15 mL) at 0 °C under argon was slowly added trimethylaluminum (1 equiv., 2.23 mmol, 1.1 mL of a 2.0 M solution in pentane). The reaction mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C. 1-naphthoyl chloride (1.1 equiv., 2.45 mmol, 0.37 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The final mixture was filtered on silica and washed with 50 mL of a Petroleum ether/AcOEt mixture (20/80). After solvent evaporation, the crude product was obtained (1.930 g). (S)-3-(1-naphthoyl)-4-methyl-2,2-diphenyloxazolidin-5-one **549** (427 mg, Yield=47 %, ee=70 %) was obtained after flash chromatography (cyclohexane/AcOEt : 90/10 + 1 % NEt<sub>3</sub>) as a white powder.

**HPLC analysis** : Column (S,S) Whelk hexane/ethanol : 85/15, 1 mL/min, T=30 °C,  $\lambda$ =222 nm; retention time of racemic : 18.8 min. and 35.9 min. (Major).

**<sup>1</sup>H-NMR** (360 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 1.04 (bs, 3H, H<sub>7</sub>), 4.49 (bs, 1H, H<sub>4</sub>), 7.33-7.55 (m, 11H, H<sub>ar</sub>), 7.65-7.75 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.81-7.93 (m, 3H, H<sub>ar</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (90 MHz, 295 K, THF-d<sub>8</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 16.5 (C<sub>7</sub>), 52.5 (C<sub>4</sub>), 98.1 (C<sub>2</sub>), 122.9 (C<sub>ar</sub>), 124.5 (C<sub>ar</sub>), 125.2 (C<sub>ar</sub>), 125.6 (C<sub>ar</sub>), 126.1 (C<sub>ar</sub>), 126.5 (C<sub>ar</sub>), 126.5 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>ar</sub>), 131.8 (C<sub>ar</sub>), 137.9 (C<sub>ar</sub>), 122.9 (C<sub>ar</sub>), 164.7 (C<sub>6</sub>), 169.0 (C<sub>5</sub>)

## IV. References

- [1] Branca, M.; Pena, S.; Guillot, R.; Gori, D.; Alezra, V.; Kouklovsky, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10711
- [2] Beaud, R.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7492
- [3] Kise, N.; Sueyoshi, A.; Takeuchi, S. -I.; Sakurai, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2746
- [4] Kaliyaperumal, S. A.; Shyamapada, B.; Sharad, P. S.; Syam, K., U., K. *Synlett*, **2017**, *28*, 1057
- [5] De Luca, L.; Barreca, M. L.; Ferro, S.; Iraci, N.; Michiels, M.; Christ, F.; Debyser, Z.; Witvrouw, M.; Chimirri, A. A. *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2891
- [6] Venkatanarayana, M.; Dubey, P. K. *Lett. In Org. Chem.*, **2011**, *8*, 656
- [7] Veale, C. G. L.; Zoraghi, R.; Young, R. M.; Morrison, J. P.; Pretheeban, M.; Lobb, K. A.; Reiner, N. E.; Andersen, R. J.; Davies-Coleman, M. T. *J. Nat. Prod.*, **2015**, *78*(3), 355
- [8] Guangchang, L.; Xu B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*(10), 869
- [9] Wu, X.; Ting See, J. W.; Xu, K.; Hirao, H.; Roger, J.; Hierso, J-C.; Zhou, J. S. *Angew. Int. Ed. Chem.* **2014**, *53*, 13573
- [10] Bayindir, S.; Saracoglu, N. *RCS Advances* **2016**, *6*, 7295

**Titre :** Couplage oxydant d'énolates et chimie microfluidique : deux nouvelles approches pour la synthèse énantiosélective d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par Mémoire de Chiralité

**Mots clés :** Acides  $\alpha$ -aminés quaternaires, Synthèse asymétrique, Mémoire de chiralité, Couplage oxydant d'énolates, Chimie microfluidique.

**Résumé :** Les acides  $\alpha$ -aminés quaternaires permettent l'accès à des structures et dérivés peptidiques présentant des propriétés biologiques intéressantes. De nombreuses voies de synthèses asymétriques sont décrites dans la littérature. La voie de synthèse la plus utilisée est l'alkylation d'acides  $\alpha$ -aminés tertiaires. Dans les versions énantioselectives décrites, peu utilisent la chiralité initiale des acides  $\alpha$ -aminés tertiaires comme inducteurs de chiralité. La mémoire de chiralité est un des principes permettant l'accès à des acides  $\alpha$ -aminés quaternaires énantioenrichis avec, comme unique source de chiralité, la chiralité initiale centrale des acides  $\alpha$ -aminés tertiaires.

Les objectifs de cette thèse sont de développer de nouveaux procédés pour la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires par mémoire de chiralité.

Deux axes principaux ont été étudiés :

-Le couplage oxydant d'énolates par mémoire de chiralité permettant l'accès à de nouveaux acides  $\alpha$ -aminés quaternaires.

-L'alkylation par mémoire de chiralité dans des microréacteurs basés sur l'adaptation en flux continu des travaux antérieurs du laboratoire ce qui permet la synthèse reproductible d'une quantité plus importante d'acides  $\alpha$ -aminés quaternaires.

Ces deux axes ont été étudiés afin d'améliorer la stratégie de synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés par mémoire de chiralité précédemment développée au laboratoire.

**Title :** Oxidative coupling of enolates and microflow chemistry : two new approaches for the synthesis of quaternary  $\alpha$ -amino acids by Memory of Chirality

**Keywords :** Quaternary  $\alpha$ -amino acids, Asymmetric synthesis, Memory of Chirality, Oxidative coupling of enolates, Microfluidic chemistry.

**Abstract :** Quaternary  $\alpha$ -amino acids allow access to molecular structures and peptides derivatives with interesting biological activities. Many asymmetric synthesis are described in the literature. The most common one is the alkylation of tertiary  $\alpha$ -amino acids. Only few methods use the chirality of the starting material as a chiral inductor. Among them, Memory of Chirality is one strategy allowing the access to enantioenriched quaternary  $\alpha$ -amino acids using, as a unique source of chirality, the central initial chirality of tertiary  $\alpha$ -amino acids.

The objective of this PhD is the investigation of new methods for the quaternary  $\alpha$ -amino acid synthesis by Memory of Chirality.

Two main axes have been studied :

-Oxidative heterocoupling of enolates by Memory of Chirality that allow access to new enantioenriched quaternary  $\alpha$ -amino acids.

-Alkylation by Memory of Chirality using a microflow system with the objective to adapt in continuous flow the previous works performed in our laboratory. That would allow the reproductible and scalable synthesis of enantioenriched quaternary  $\alpha$ -amino acids.

This two axes enable the improvement of the synthesis of quaternary  $\alpha$ -amino acid synthesis by Memory of Chirality strategy previously developed in our laboratory

