



**HAL**  
open science

# L'alkylidène de l'acide de Meldrum comme plateforme utile en réaction multicomposés organocatalysée

Julien Annibaletto

► **To cite this version:**

Julien Annibaletto. L'alkylidène de l'acide de Meldrum comme plateforme utile en réaction multicomposés organocatalysée. Chimie organique. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMIR19 . tel-03420100v2

**HAL Id: tel-03420100**

**<https://theses.hal.science/tel-03420100v2>**

Submitted on 17 May 2022

**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.



Normandie Université

## THESE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité Chimie Organique**

**Préparée au sein de  
« L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen »**

### **L'alkylidène de l'acide de Meldrum comme plateforme utile en réaction multicomposés organocatalysée**

**Présentée et soutenue par  
Julien ANNIBALETTO**

**Thèse soutenue publiquement le 08 novembre 2019  
devant le jury composé de**

Pr. Giang VO-THANH	Professeur des Universités ICMMO, Université Paris-Saclay, Orsay	Rapporteur
Dr. Renata MARCIA DE FIGUEIREDO	Chargée de Recherche CNRS ICGM, ENSCM, Montpellier	Rapporteur
Dr. Gilles DUJARDIN	Directeur de Recherche CNRS IMMM, Université du Maine, Le Mans	Examineur
Dr. Jean-François BRIÈRE	Directeur de Recherche CNRS COBRA, Université et INSA de Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr. Sylvain OUDEYER	Maître de Conférences COBRA, Université de Rouen Normandie	Codirecteur de thèse
Dr. Vincent LEVACHER	Directeur de Recherche CNRS COBRA, Université et INSA de Rouen Normandie	Membre invité

**Thèse dirigée par Jean-François BRIÈRE et Sylvain OUDEYER, laboratoire COBRA**





Normandie Université

## THESE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité Chimie Organique**

**Préparée au sein de  
« L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen »**

### **L'alkylidène de l'acide de Meldrum comme plateforme utile en réaction multicomposés organocatalysée**

**Présentée et soutenue par  
Julien ANNIBALETTO**

**Thèse soutenue publiquement le 08 novembre 2019  
devant le jury composé de**

Pr. Giang VO-THANH	Professeur des Universités ICMMO, Université Paris-Saclay, Orsay	Rapporteur
Dr. Renata MARCIA DE FIGUEIREDO	Chargée de Recherche CNRS ICGM, ENSCM, Montpellier	Rapporteur
Dr. Gilles DUJARDIN	Directeur de Recherche CNRS IMMM, Université du Maine, Le Mans	Examineur
Dr. Jean-François BRIÈRE	Directeur de Recherche CNRS COBRA, Université et INSA de Rouen Normandie	Directeur de thèse
Dr. Sylvain OUDEYER	Maître de Conférences COBRA, Université de Rouen Normandie	Co-directeur de thèse
Dr. Vincent LEVACHER	Directeur de Recherche CNRS COBRA, Université et INSA de Rouen Normandie	Membre invité

**Thèse dirigée par Jean-François BRIÈRE et Sylvain OUDEYER, laboratoire COBRA**



## Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier les Dr. Giang Vo-Thanh, Renata Marcia de Figueiredo et Gilles Dujardin d'avoir accepté de consacrer de leur temps afin de participer à mon jury de thèse.

Je voudrais remercier les Dr. Jean-François Brière et Sylvain Oudeyer de m'avoir permis de réaliser cette thèse au sein de l'équipe Hétérocycles du laboratoire COBRA. Bien que le déroulement de ma thèse ait amené Jeff à être mon principal interlocuteur, j'ai eu la chance d'être encadré par un duo de choc. Je tiens particulièrement à vous exprimer ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordé tout au long de ces trois années. Votre encadrement assidu, votre capacité d'écoute et de conseil tout autant que votre patience m'ont permis de progresser et de m'épanouir durant cette thèse, dans la réussite comme dans la difficulté.

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe des permanents du troisième étage que j'ai eu la chance de côtoyer durant cette thèse et qui ont contribué à l'atmosphère positive de travail dans notre équipe, avec une pensée particulière pour notre chef d'équipe, le Dr. Vincent Levacher, pour sa bienveillance et ses conseils avisés.

Je tiens à adresser un immense merci à Tiatia et Emilie pour leur aide précieuse en analyse HPLC chirale tout autant que pour leur bonne humeur et leur écoute attentive. Bien entendu, j'ai également une pensée pour Camille ainsi que pour Matthieu, des mecs au top que je suis heureux d'avoir pu rencontrer durant mon passage au COBRA. J'ai également une pensée affectueuse pour Joëlle et Véro, qui ont su tolérer mes blagues vaseuses durant trois longues années et ont tout de même continué de commérer en ma compagnie!

Je souhaite également remercier les stagiaires que j'ai eu la chance d'encadrer durant ma thèse et qui ont accompli un excellent travail, Marina et Pierre, à qui je souhaite le meilleur pour la suite.

J'ai eu la chance de rencontrer et côtoyer de nombreuses personnes durant ma thèse, qui ont toutes participé à rendre cette expérience de vie fondatrice et exceptionnelle.

Je souhaite commencer par remercier la génération de doctorants et post-doctorants qui ont formé le meilleur environnement imaginable pour débiter cette thèse : Tim, Clément, Fabien, Jonathan, Florence, Thibaut, Aurélien, Kévin, Manu, et tant d'autres. Vous avez su être des partenaires de laboratoire exceptionnels et bien plus encore, je ne saurais vous témoigner ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez appris. Et merci à Rabah et Ludo du laboratoire VFP, toujours attentifs et de bons conseils en plus d'être de joyeux lurons.

J'ai eu la chance de voir arriver lors de ma seconde partie de thèse une pléiade de thésards et de post-doctorants talentueux, mais surtout de rencontrer des amis hors du commun et parmi eux se trouvent PA, Claire, Arthur pour qui je souhaite avoir été le soutien indéfectible qu'ils ont été pour moi. Je pense bien entendu aussi à Thomas, Steven F., Romain, Gromain, Sébastien, Alexia, ainsi qu'à mes partenaires de promotion Pierre du laboratoire PBS, Mahmoud, Jana, Batoul, Matthieu. On ne pourrait rêver d'une meilleure équipe, où la bonne humeur, l'entraide, l'émulation prennent vie avec autant d'intensité.

J'ai eu la chance de rencontrer et d'échanger avec de nombreuses autres personnes au sein du bâtiment, notamment au sein du deuxième étage comme Pauline, Mégane, Steven, et tant d'autres que je ne citerai pas tous ici mais qui sauront se reconnaître. Et bien entendu merci à David, le golgoth mexicain au grand cœur!

J'adresse un remerciement particulier à Sandra avec qui j'ai traversé des grands moments ainsi que des moments difficiles sans jamais pour autant cessé d'être présents l'un pour l'autre. Je te remercie de m'avoir tant soutenu et fait progresser sur le plan personnel.

À tous ceux que j'ai oublié, pardonnez-moi, vous êtes si nombreux que j'aurais pu consacrer un chapitre à cette section de remerciements!

Je souhaiterais finir par ceux qui ont été là avant, pendant et le seront toujours après cette thèse. À toutes ces personnes exceptionnelles avec qui j'ai eu la chance de fonder une amitié intangible, la bande de Viroflay ainsi que mes amis de la fac, je n'ai pas de mot afin de vous remercier pour le soutien incontournable que vous avez représenté à mes yeux. Que ce soit à travers les grands moments comme les plus difficiles qui m'ont mené vers la thèse à ceux qui l'ont peuplée, mon parcours et ma vie n'auraient été les mêmes sans vous. Il n'y a vraiment que des numéros dix dans ma team.

Enfin, je tiens à remercier ma famille. Malgré toutes les épreuves que nous avons traversé ensemble, nous avons toujours su nous soutenir et rester soudés, et c'est sans aucun doute

ce qui m'a fait le plus grandir pour affronter ce que la vie et la thèse avaient à me réserver. J'ai bien entendu une pensée pour les personnes qui ne pourront être là, mais qui occupent une place toujours aussi importante dans mon cœur. Merci à toi Maman, qui n'aura pas pu voir toutes ces étapes importantes de ma vie bien que tu m'aies donné le courage et la force de m'y engager.

« Ce n'est pas parce qu'il est difficile que nous n'osons pas c'est parce que nous n'osons pas, qu'il est difficile. »

*Lettres à Lucilius, Sénèque.*

## Abréviations et acronymes

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Cbz : benzyloxycarbonyle

CDI : carbonyldiimidazole

CPME : cyclopentylméthyléther

CTP : catalyse par transfert de phase

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

1,2-DCE : 1,2-dichloroéthane

DIPEA : diisopropyléthylamine

DIBALH : hydrure de diisobutylaluminium

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

*ee* : excès énantiomérique

*ed* : excès diastéréomérique

Fmoc : fluorénylméthoxycarbonyle

GEA : groupement électro-attracteur

GP : groupement protecteur

HPLC : chromatographie liquide haute performance

KAHA : cétoacide hydroxylamine

KaMC : Knoevenagel-aza-Michael-cyclocondensation

MBH : Morita-Baylis-Hillman

2-Me-THF : 2-méthyltetrahydrofurane

NHC : carbène *N*-hétérocyclique

PNP : *para*-nitrophénol

PMP : *para*-méthoxyphényle

PyBOP : tétrafluoroborate de (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium

*rd* : rapport diastéréomérique

RMC : réaction multicomposés

t.a. : température ambiante

TBAB : bromure de tétrabutylammonium

TBAI : iodure de tétrabutylammonium

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBTU : tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthylamminium

TFA : acide trifluoroacétique

TIPS : *triisopropylsilyl*e

## Table des matières

Préambule .....	12
I. Introduction.....	16
I-1. Généralités sur l'organocatalyse .....	16
I-2. Les isoxazolidin-5-ones : une plateforme d'intérêt en chimie organique .....	18
I-2.1.1. Le réarrangement de Bamberger.....	20
I-2.1.2. Clivage de la liaison N-O.....	22
I-2.1.3. Ouverture de l'isoxazolidin-5-one par un nucléophile .....	29
I-2.1.4. La réaction de ligation KAHA.....	30
I-3. L'alkylidène de l'acide de Meldrum et ses applications en catalyse asymétrique .....	33
I-3.1. Formation organocatalysée énantiosélective de liaison C-C à l'aide de l'alkylidène de l'acide de Meldrum .....	36
I-3.1.1. Réactions d'annélation énantiosélectives .....	37
I-3.1.2. Réactions d'addition de Michael énantiosélective .....	41
I-3.2. Réactions d'hétéro-Michael organocatalysées sur les alkylidènes de l'acide de Meldrum.....	45
II. Résultats et discussions.....	50
II-1. Synthèse énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones.....	50
II-1.1. Hypothèses de travail.....	50
II-1.2. Préparation des substrats .....	51
II-1.2.1. Préparation du benzylidène de l'acide de Meldrum .....	51
II-1.2.2. Préparation des dérivés de type hydroxyurée .....	52
II-1.3. Essais préliminaires .....	58
II-1.3.1. Les paires d'ions coopératifs de type phénolates d'ammonium et les bêtaïnes .....	59
I-1.3.1.1. Préparation des phénolates d'ammoniums et des bêtaïnes.....	62
I-1.3.1.2. Evaluation des phénolates d'ammoniums et des bêtaïnes en réaction d'aza-Michael .....	65

II-1.3.2. Les catalyseurs de type base de Brønsted dérivés du Quinquina .....	66
II-1.3.2.1. Evaluation des dérivés classiques du <i>Quinquina</i> .....	70
II-1.3.2.2. Modulation de la structure de la cupréine .....	71
II-1.4. Criblage des conditions réactionnelles .....	82
II-1.4.1. Criblage des solvants en réaction multicomposés.....	83
II-1.4.2. Criblage des conditions de concentration et de température .....	84
II-1.4.3. Criblage des hydroxyurées en réaction multicomposés.....	85
II-1.4.4. Optimisation des conditions avec la N,N-diisopropylhydroxyurée .....	87
II-1.5. Etude de l'étendue de la réaction.....	90
II-1.6. Valorisation des isoxazolidin-5-ones.....	95
II-1.6.1. Essais d' $\alpha$ -alkylation des isoxazolidin-5-ones .....	95
II-1.6.2. Transformation des isoxazolidin-5-ones en acides $\beta$ -aminés protégés.....	97
II-1.7. Détermination de la configuration absolue et modèle d'induction asymétrique	101
II-2. Exploitation de la KaMC pour accéder à des hétérocycles complexes .....	106
II-2.1. Contexte bibliographique .....	106
II-2.2. Exploitation des dérivés d'acides $\alpha$ -aminés en réaction KaMC diastéréosélective .....	111
II-2.2.1. Préparation des hydroxylamides dérivés d'acides $\alpha$ -aminés .....	111
II-2.2.2. Mise au point de la version diastéréosélective de la KaMC .....	114
II-2.2.2.1. Essais préliminaires .....	114
II-2.2.2.2. Criblage des organocatalyseurs .....	115
II-2.2.2.3. Criblage des conditions réactionnelles .....	117
II-2.2.2.4. Etude de l'étendue de la réaction.....	122
II-2.2.2.5. Détermination de la configuration relative .....	124
II-2.3. Stratégies d'accès aux diazépanediones par effet « template » .....	124
II-2.3.1. Essais de cyclisation par catalyse basique .....	125
II-2.3.2. Essais de cyclisation par catalyse acide .....	127
II-2.3.3. Stratégie d'accès à partir d'isoxazolidin-5-ones SES-protégées .....	128

II-2.4. Mise au point de la séquence d'accès aux $\alpha,\beta$ -dipeptides .....	131
III. Conclusion et perspectives.....	134
IV. Partie expérimentale.....	140
IV-1. Preparation of substrates and precursors .....	141
IV-2. Enantioselective preparation of isoxazolidin-5-ones from urea derivatives.....	145
IV-3. Synthesis of $\beta$ -amino acid derivatives.....	158
IV-4. Determination of the absolute configuration.....	160
IV-5. Synthesis of isoxazolidin-5-ones from $\alpha$ -amino acid derivatives.....	163
IV-5.1. Synthesis of precursors.....	163
IV-5.2. Synthesis of isoxazolidin-5-ones .....	170
IV-5.3. Synthesis of $\alpha,\beta$ -dipeptide .....	179
IV-6. Preparation of organocatalysts.....	181
IV-7. Crystallographic data.....	187
V. Annexes .....	192
V-1. Curriculum Vitae.....	192
V-2. Publications .....	194

## Préambule

Les thématiques développées au sein de mon projet de thèse s'inscrivent au cœur des problématiques traitées par l'axe organocatalyse de l'équipe Hétérocycles du laboratoire COBRA. Le moteur du groupe est le développement de méthodes originales et efficaces afin d'accéder à des hétérocycles chiraux d'intérêt. Ces derniers sont omniprésents et incontournables en synthèse organique en particulier pour la conception de molécules à visée thérapeutique et leur application comme outils en biologie plus généralement. L'utilisation de (bio)ligands chiraux, en particulier non-racémiques, permet d'étendre l'exploration de l'espace moléculaire en trois dimensions en chimie médicinale. Des études récentes ont montré que la présence de carbones  $sp^3$  et stéréogènes, comme point de complexité moléculaire, permettait d'augmenter la probabilité de succès de passage d'une molécule du stade des tests pré-cliniques, du candidat médicament jusqu'au médicament de l'ordre de 10%.<sup>1</sup> L'accès de façon efficace à ces cibles moléculaires 3D tout en épousant les contraintes nécessaires d'une chimie moderne durable et responsable constitue donc un enjeu majeur. Mon équipe d'accueil tente de relever ce défi, notamment en mettant au point des méthodologies de synthèse exploitant des outils basés sur des petits catalyseurs organiques pour la construction d'hétérocycles chiraux.

Le début du XXI<sup>ème</sup> siècle a vu l'essor de ces outils organocatalytiques complémentaires à ceux proposés par les complexes métalliques, les enzymes et autres catalyseurs bio-inspirés. L'organocatalyse présente des atouts séduisants, notamment la possibilité d'exploiter les nombreuses molécules issues du réservoir chiral naturel dans le but de développer des méthodes de synthèse énantiosélectives. Dans ce cadre, la mise au point de stratégies de synthèse énantiosélectives et catalytiques peut ouvrir des voies d'accès durables à des produits naturels complexes ainsi que des composés d'intérêt biologique en trois dimensions. De plus, cela permet de répondre aux contraintes liées à l'évaluation de l'activité biologique des deux énantiomères.

---

<sup>1</sup> (a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752. (b) Lovering, F. *Med. Chem. Comm.* **2013**, *4*, 515.

Au sein de l'équipe Hétérocycles, les Dr. J.-F. Brière, S. Oudeyer et V. Levacher ont développé une expertise dans l'exploitation des dérivés du *Quinquina*, une famille de composés chiraux biosourcés, facilement accessibles et peu coûteux. L'exploitation de ces dérivés comme organocatalyseurs a permis à l'équipe de développer de nombreuses méthodes donnant accès à différentes familles d'hétérocycles chiraux, de façon racémique comme énantiosélective.<sup>2</sup> L'efficacité de ces méthodes repose également sur l'utilisation de l'acide de Meldrum, un réactif peu onéreux et accessible, afin de réaliser des réactions multicomposés inédites tout en explorant de nouvelles réactivités chimiques. De plus, l'exploitation des nouveaux hétérocycles chiraux ainsi obtenus, pour construire des molécules d'intérêt à haute valeur ajoutée, fait aussi partie de nos motivations en recherche.

Ainsi, les isoxazolidin-5-ones représentent depuis plusieurs années maintenant un point de focalisation important des travaux de l'équipe. Ces petites briques moléculaires sont utilisées en synthèse organique pour la conception de composés d'intérêts biologiques notamment dans le domaine du peptidomimétisme. En particulier, ces hétérocycles offrent un accès privilégié aux acides  $\beta$ -aminés à la suite du clivage de la liaison N-O (Schéma 1-a).<sup>3</sup> Ces analogues des acides  $\alpha$ -aminés sont exploités en synthèse peptidique car ils permettent d'accentuer la résistance des peptides face aux peptidases provoquant leur dégradation en milieu biologique. De surcroît, les acides  $\beta$ -aminés permettent de maîtriser les structures secondaires des peptides dans lesquels ils sont inclus (*i.e.* la formation de coudes  $\beta$ ). Enfin, ils sont des briques moléculaires d'importance pour la construction d'hétérocycles d'intérêt en chimie médicinale. Les acides  $\beta$ -aminés présentent donc des atouts importants, justifiant ainsi de la nécessité de pouvoir y accéder efficacement et avec un contrôle de la configuration absolue. La mise au point d'une synthèse multicomposés, organocatalysée et énantiosélective des isoxazolidin-5-ones permettrait de proposer une réponse à l'élaboration efficace d'acides

---

<sup>2</sup> Pour des travaux de l'équipe sur la préparation organocatalysée par des dérivés du *Quinquina* de composés hétérocycliques: (a) Mahé, O.; Dez, I.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7072. (b) Tite, T.; Sabbah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11569. (c) Pair, E.; Berini, C.; Noël, R.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10218. (d) Pair, E.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *RSC Advances* **2015**, *5*, 46267.

<sup>3</sup> Revues sur les acides  $\beta$ -aminés : (a) Aguilar, M.-I.; Purcell, A. W.; Devi, R.; Lew, R.; Rossjohn, J.; Smith, A. I.; Perlmutter, P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2884. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Capone, S.; Deniau, G.; Grošelj, U.; Zass, E. *Synthesis* **2009**, *1*, 01. (c) Cabrele, C.; Martinek, T. A.; Reiser, O.; Berlicki, Ł. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9718.

$\beta$ -aminés, ainsi que d'envisager l'élaboration d'un éventail de molécules d'intérêt possédant le motif acide  $\beta$ -aminé (Schéma 1b et 1c).

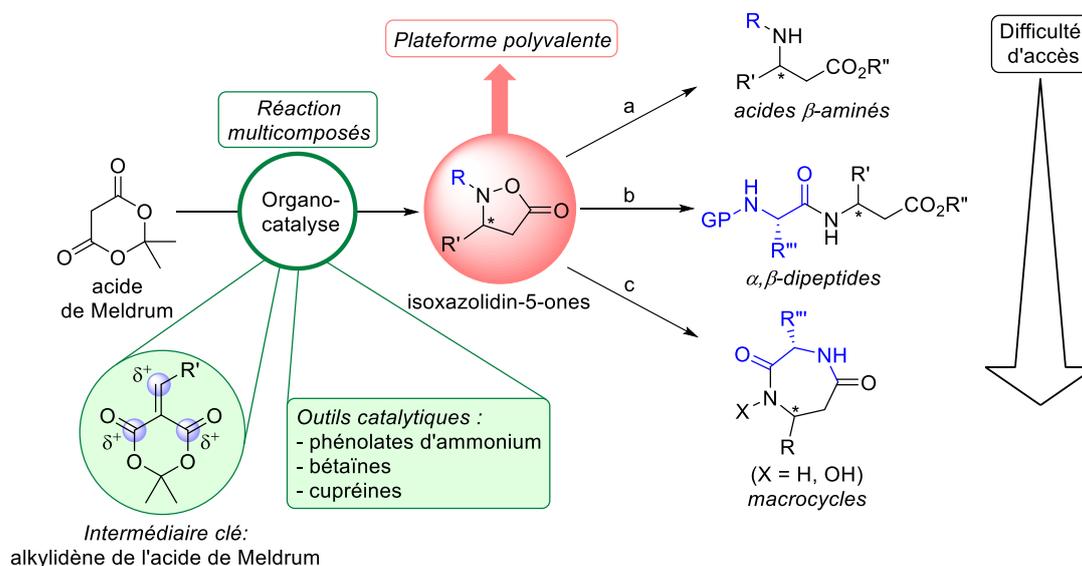


Schéma 1.

Les axes majeurs de ma thèse sont alors tout à fait convergents : mettre au point une méthodologie de synthèse multicomposés et organocatalysée pour accéder efficacement aux isoxazolidin-5-ones de façon énantiosélective, puis d'exploiter cette plateforme pour construire de manière concise des dérivés d'acides  $\beta$ -aminés tels que des  $\alpha,\beta$ -dipeptides (Schéma 1b) et des diazépanediones (Schéma 1c).

Ce manuscrit sera articulé de la manière suivante. Un **premier chapitre** bibliographique traitera de l'intérêt des isoxazolidin-5-ones et décrira en particulier les méthodes de transformation en acides  $\beta$ -aminés (§I-2.1). Nous dresserons ensuite les propriétés de l'alkylidène de l'acide de Meldrum, intermédiaire clé des méthodologies développées lors de ma thèse, pour décrire ensuite son utilisation en catalyse énantiosélective (§I-2.4). Dans un **deuxième chapitre**, nous discuterons des travaux réalisés afin de mettre au point une réaction énantiosélective multicomposés de Knoevenagel-aza-Michael-Cyclocondensation (KaMC) donnant accès aux isoxazolidin-5-ones à partir de l'acide de Meldrum (§II-1.2). Nous traiterons en particulier d'organocatalyseurs originaux dérivés de bétaïnes et de cupréines. La valorisation des isoxazolidin-5-ones, notamment par leur transformation en acides  $\beta$ -aminés, conclura cette partie (§II-2-7). Le **troisième chapitre** concernera l'extension de la réaction multicomposés KaMC à l'utilisation de réactifs de type *N*-hydroxylamide dérivés d'acides  $\alpha$ -

aminés (§II-2.2), permettant l'accès à des isoxazolidinones avec un pendant acide  $\alpha$ -aminé. Nous y discuterons également de la valorisation de ces plateformes pour ouvrir des voies d'accès à des diazépanediones et à des  $\alpha,\beta$ -dipeptides hybrides (§II-2.3). Nous concluons enfin par un bilan général des travaux réalisés et nous décrivons les perspectives que ces derniers ont permis de dégager (§II-2.4).

Pour des raisons d'homogénéité ainsi que pour faciliter la lecture de ce manuscrit, la numérotation des molécules en partie bibliographique sera indépendante (numéro de molécule suivi d'un prime, **X'**) de celle du reste du manuscrit : la numérotation reprendra alors à partir de 1 dès la partie Résultats et discussions (numéro de molécule seul, **X**).

# I. Introduction

## I-1. Généralités sur l'organocatalyse

L'organocatalyse attire tout particulièrement l'attention des chercheurs depuis le début des années 2000,<sup>4</sup> bien que des exemples significatifs soient présents dans la littérature depuis plus d'un siècle sans y être nommée en tant que domaine de recherche à part entière.<sup>5</sup> La publication des travaux de Barbas, Lerner, List<sup>6</sup> et de MacMillan,<sup>7</sup> exploitant la catalyse énamine et iminium à l'aide de dérivés de la proline, permet de poser les jalons fondateurs de cette nouvelle catégorie de catalyse. Ils montrent que des petites molécules organiques peuvent imiter les modes d'activation d'enzymes et catalyser ainsi une large gamme de réactions en synthèse organique. Ces travaux permettent aussi de poser un nom, l'organocatalyse,<sup>7</sup> sur un domaine de recherche désormais identifiable par les chimistes organiciens. Ainsi, les organocatalyseurs viennent compléter le catalogue d'outils déjà mis à disposition des chimistes avec les catalyseurs à base de métaux, les enzymes et autres catalyseurs bio-inspirés (tels que ceux comportant des motifs peptidiques). Ils présentent des atouts déterminants pour l'application en catalyse, que ce soit à petite échelle comme pour des procédés à visée industrielle. Les organocatalyseurs énantio-purs issus du réservoir chiral naturel sont pour la plupart accessibles, variés et peu coûteux. Ces composés sont souvent peu vulnérables à l'eau et à l'oxygène présents dans l'atmosphère, facilitant leur utilisation et leur recyclage dans certains cas.

Sur la base d'une grande variété des structures des catalyseurs employés en organocatalyse, plusieurs modes d'activation génériques ont été conceptualisés. Ces derniers peuvent être classés en deux catégories suivant la catalyse par formation de liaison covalente ou non-covalente (Figure 1).<sup>8</sup> L'amino-catalyse occupe une place centrale en organocatalyse par liaison covalente à travers les catalyses de type énamine, iminium et SOMO. D'autre part, parmi les bases de Lewis les plus employées en organocatalyse se trouvent les dérivés d'amine

---

<sup>4</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.

<sup>5</sup> *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Dalko, P. I.; Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**.

<sup>6</sup> List, B.; Lerner, R.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

<sup>7</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

<sup>8</sup> (a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (b) *Asymmetric Organocatalysis*. Berkessel, A.; Gröger, H.; Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (c) *Stereoselective Organocatalysis*. Torres, R. R.; John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2013**.

et de phosphine tertiaires, ainsi que la classe particulière des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC). L'organocatalyse par liaison non-covalente regroupe une grande variété de catalyseurs différents selon les modes d'activation employés (Figure 1). De nombreux dérivés de type thiourée ont notamment été développés pour la catalyse par formation de liaisons hydrogène, tandis que les dérivés d'acide phosphorique sont les plus utilisés en catalyse par acide de Brønsted. De nombreuses bases aminées tertiaires sont employées pour la catalyse par base de Brønsted, tandis que les sels d'ammoniums quaternaires sont les catalyseurs les plus répandus en catalyse par transfert de phase (CTP). L'organocatalyse par acide de Lewis, encore peu répandue, exploite notamment les dérivés de type triflimide silylé.

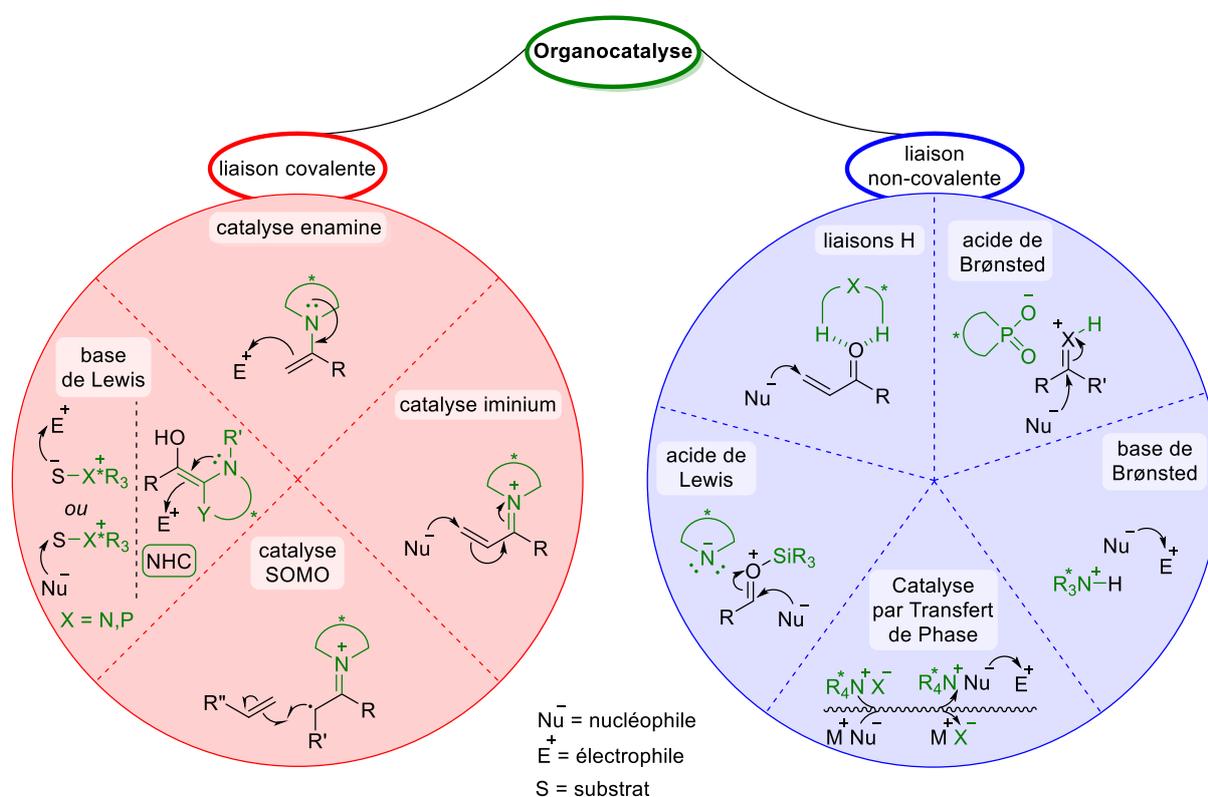


Figure 1.

Nous illustrerons dans le chapitre suivant ces différents modes d'activation dans un contexte qui nous intéresse tout particulièrement, c'est-à-dire la synthèse énantiosélective d'isoxazolidinones considérant les transformations organocatalysées et asymétriques des alkylidènes de l'acide de Meldrum.

## I-2. Les isoxazolidin-5-ones : une plateforme d'intérêt en chimie organique

Les hétérocycles chiraux exercent un rôle important en chimies de synthèse et médicinale au sein desquelles les isoxazolidin-5-ones occupent une place de choix (Figure 2). En effet, ce motif est présent dans des composés d'intérêt biologique tels que des molécules aux propriétés cytostatiques<sup>9</sup> ou des dérivés de stéroïdes.<sup>10</sup> De surcroît, les isoxazolidin-5-ones peuvent être employées en tant que briques moléculaires, notamment pour la synthèse d'analogues de nucléosides.<sup>11</sup> Cependant, leur valorisation la plus utile réside dans leur rôle de précurseurs d'acide  $\beta$ -aminé, accessible par hydrogénéolyse de la liaison N-O. Un accès privilégié aux dipeptides est également possible par réaction de ligation KAHA sur les produits d'ouverture des isoxazolidin-5-ones par un nucléophile.<sup>12,13</sup>

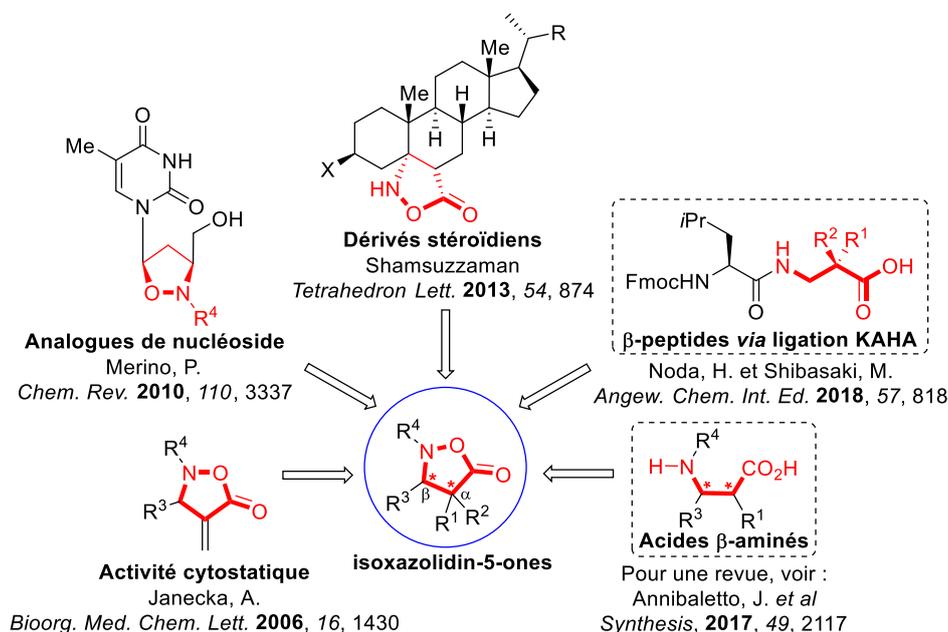


Figure 2.

Dans ce contexte, les différentes méthodes d'accès aux isoxazolidin-5-ones permettent de diversifier les groupements en position  $\alpha$  ou  $\beta$  du carbonyle : les coupures synthétiques envisageables sont illustrées sur le Schéma 2. De plus, il est envisageable de post-fonctionnaliser l'hétérocycle sur sa position énolisable, c'est-à-dire en position  $\alpha$  de la

<sup>9</sup> Janecki, T.; Wąsek, T.; Róźalski, M.; Krajewska, U.; Studzian, K.; Janecka, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1430.

<sup>10</sup> Shamsuzzaman; Khanam, H.; Mashrai, A.; Siddiqui, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 874.

<sup>11</sup> Romeo, G.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Merino, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3337.

<sup>12</sup> Juarez-Garcia, M. E.; Yu, S.; Bode, J. W. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4841.

<sup>13</sup> Yu, J.-S.; Noda, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 818.

fonction carbonyle, et d'obtenir des isoxazolidin-5-ones tri-substituées.<sup>14</sup> Ainsi, d'un point de vue théorique, une grande variété d'acides  $\beta$ -aminés substitués en  $\alpha$  (acides  $\beta^2$ -aminés) ou en  $\beta$  (acides  $\beta^3$ -aminés) de la fonction acide, voire sur les deux positions (acides  $\beta^{2,3}$ -aminés) sont accessibles après hydrogénolyse des isoxazolidin-5-ones (Schéma 2).

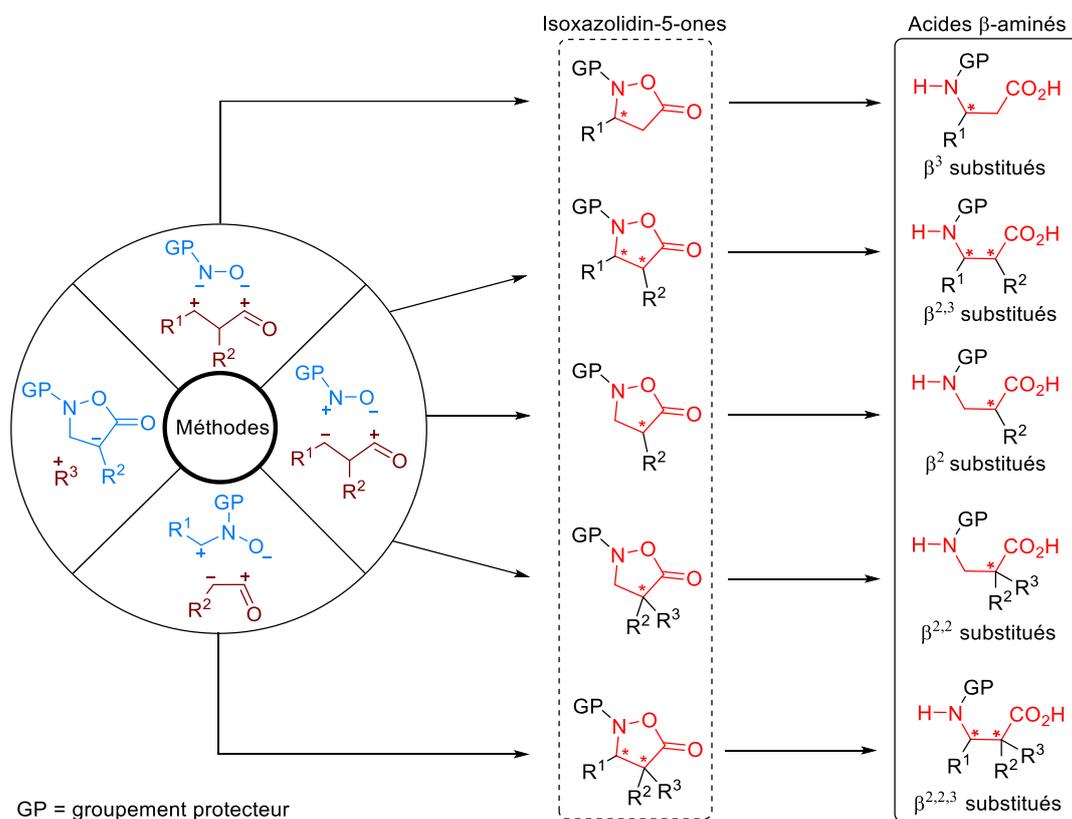


Schéma 2.

Afin d'exploiter le potentiel offert par cette plateforme hétérocyclique, divers travaux ont été consacrés au développement de méthodes d'accès aux isoxazolidin-5-ones, notamment de façon catalytique et énantiosélective. L'ensemble de ces travaux a été regroupé au sein d'une revue récente rédigée par notre équipe.<sup>15</sup> Dans le cadre de ma thèse, et afin de ne pas être redondant avec notre revue,<sup>15</sup> je me focaliserai dans la partie suivante sur les stratégies d'accès aux acides  $\beta$ -aminés à partir des isoxazolidin-5-ones obtenues par catalyse asymétrique.

<sup>14</sup> Bentley, S. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Toms, S. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4604.

<sup>15</sup> Annibaleto, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Synthesis* **2017**, *49*, 2117.

Les différentes isoxazolidin-5-ones décrites dans la littérature présentent une stabilité et une réactivité variables vis-à-vis des réactifs nécessaires à l'obtention des acides  $\beta$ -aminés correspondants. Ces caractéristiques dépendent essentiellement des groupements protecteurs de l'atome d'azote de l'hétérocycle et des groupements fonctionnels présents en positions  $\alpha$  et  $\beta$  du carbonyle. On peut ainsi retrouver plusieurs catégories de réactions : le réarrangement de Bamberger, les ouvertures par clivage de la liaison N-O et les ouvertures de cycle par addition nucléophile. Cette dernière méthode a également été étoffée par la réaction de ligation de type KAHA, permettant l'obtention rapide d'un motif peptidique.

#### *1-2.1.1. Le réarrangement de Bamberger*

En 2008, le groupe de Zhang et Ying décrit pour la première fois une réaction d'annélation entre le nitrosobenzène, un réactif ambident, et des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés permettant d'accéder à des *N*-phénylisoxazolidin-5-ones (Schéma 3a).<sup>16</sup> Cette réaction est promue par un catalyseur de type NHC (carbène *N*-hétérocyclique) généré *in situ* à partir d'un sel d'imidazolium (**1'** ou **2'**) en présence de *tert*-butanolate de potassium. L'intermédiaire homoénolate de type Breslow résultant de l'addition du carbène sur l'énal se comporte alors comme un nucléophile  $d_3$ . Les *N*-phénylisoxazolidin-5-ones issues de la réaction présentant un caractère très instable, elles ont pu être directement transformées *via* un réarrangement de Bamberger (*vide infra*) en acides  $\beta$ -aminés **3'** protégés par un groupement PMP (*para*-méthoxyphényle). Ce dernier est facilement déprotégeable en conditions oxydantes. Une version racémique de cette réaction employant le catalyseur **1'** a permis l'obtention de bons rendements allant de 30 à 84%. L'utilisation du catalyseur chiral **2'** a permis, sur un exemple (R = 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) d'atteindre un rendement de 76% mais seulement 44,5% d'*ee*.

---

<sup>16</sup> Seayad, J.; Patra, P. K.; Zhang, Y.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 953.

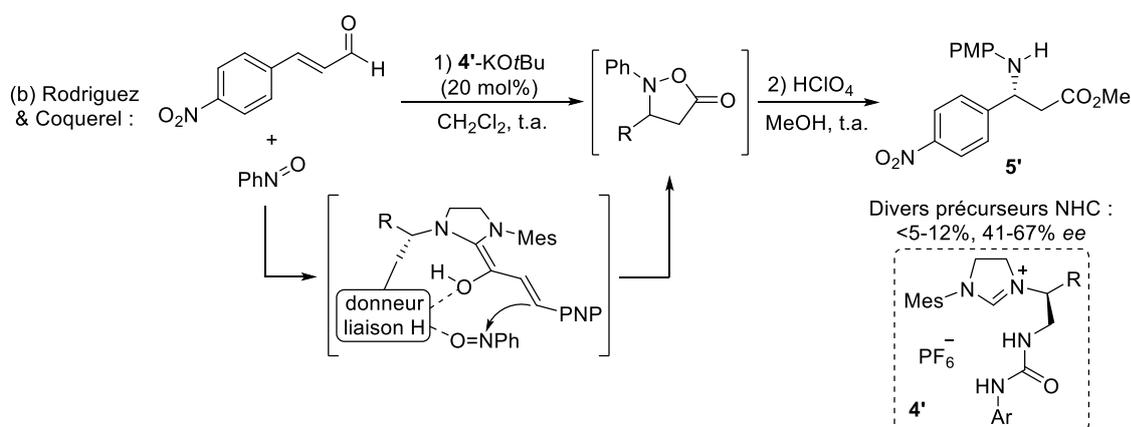
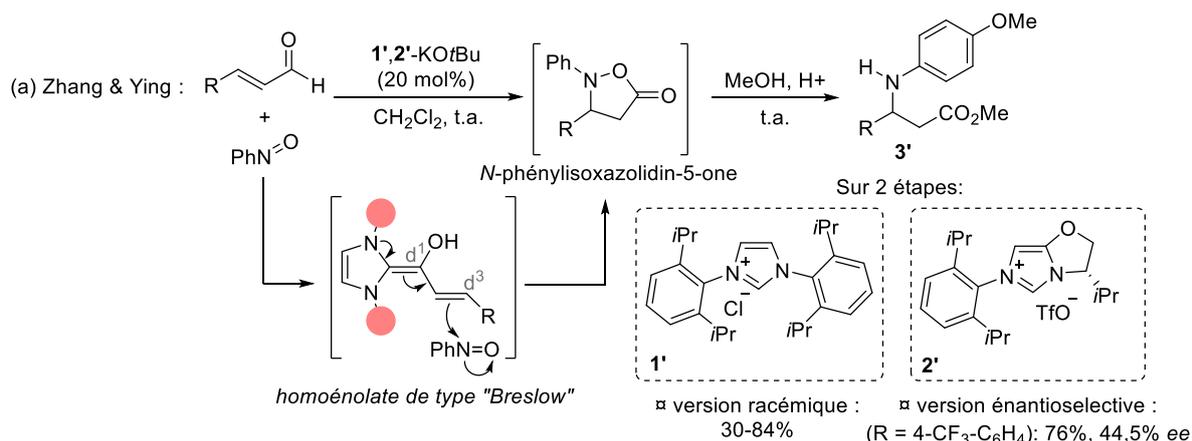


Schéma 3.

En 2013, l'équipe de Rodriguez et Coquerel a mis en application sur cette réaction une gamme de catalyseurs bifonctionnels, des précurseurs de NHC chiraux comportant un fonction urée (**4'**), dans le but d'obtenir une version énantiosélective efficace de cette méthode (Schéma 3b).<sup>17</sup> Le rôle supposé de la fonction urée, donneuse de liaisons hydrogène, est de contrôler l'approche du nitrosobenzène et de stabiliser l'intermédiaire de Breslow dans sa conformation (Z), conditions pré-requises pour l'obtention de bons excès énantiomériques. Cependant, les différents catalyseurs développés n'ont permis l'obtention des acides  $\beta$ -aminés **5'** qu'avec des rendements allant jusqu'à 12% et des ee de 41 à 67% (Schéma 3b). Ces deux méthodes voient donc la transformation de *N*-phénylisoxazolidin-5-ones, instables, en acides  $\beta$ -aminés protégés par un groupement PMP correspondants en mettant en jeu un réarrangement de type Bamberger (Schéma 4).<sup>18</sup>

<sup>17</sup> Nawaz, F.; Zaghouni, M.; Bonne, D.; Chuzel, O.; Rodriguez, J.; Coquerel, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 8253.

<sup>18</sup> Bamberger, E. *Chem. Ber.* **1894**, 1347 & 1548.

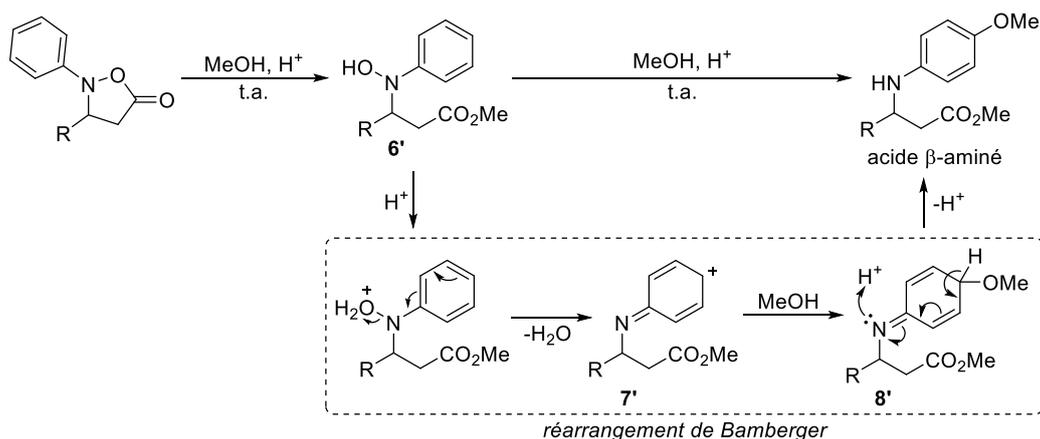


Schéma 4.

Cette réaction a pu être appliquée à des *N*-phénylisoxazolidin-5-ones après ouverture de l'hétérocycle par du méthanol pour obtenir la *N*-phénylhydroxylamine **6'** correspondante. En milieu acide, l'élimination d'une molécule d'eau permet la formation d'un carbocation intermédiaire **7'**, qui peut être piégé par du méthanol pour former **8'**. Une dernière étape de ré-aromatisation à partir du composé **8'** permet de fournir l'acide β-aminé *N*-protégé par un groupement PMP.

#### 1-2.1.2. Clivage de la liaison N-O

Les isoxazolidin-5-ones peuvent être facilement ouvertes par clivage de la liaison N-O qui est sensible à des conditions d'hydrogénolyse relativement douces (sous pression atmosphérique, chauffage < 100 °C) et non-racémisantes. De nombreux travaux ont notamment été reportés concernant le clivage réducteur de cette liaison N-O à l'aide de complexes de palladium.<sup>19</sup>

L'équipe de Sibi a réalisé plusieurs publications où sont exploités des dérivés d'acrylamide et la *N*-benzylhydroxylamine pour accéder à des isoxazolidin-5-ones de façon catalytique (Schéma 5).<sup>20</sup> La réaction de cycloaddition (3+2) formelle est catalysée par un complexe métallique, composé du bis(triflimide) de magnésium comme acide de Lewis et de son ligand chiral de type bisoxazoline. Les auteurs proposent un modèle d'activation et d'induction

<sup>19</sup> (a) Baldwin, J. E.; Harwood, L. M.; Lombard, M. J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4363. (b) Pearson, C.; Rinehart, K. L.; Sugano, M.; Costerison, J. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2901. (c) Shindo, M.; Ohtsuki, K.; Shishido, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2821. (d) Bentley, S. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Toms, S. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4604.

<sup>20</sup> (a) Sibi, M. P.; Liu, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3393. (b) Sibi, M. P.; Prabakaran, N.; Ghorpade, S. G.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11796.

asymétrique *cis*-octaédrique dans lequel l'acrylamide chélate le complexe métallique et permet ainsi une addition énantiosélective de la *N*-benzylhydroxylamine sur la face *Re*. Les *N*-benzylisoxazolidin-5-ones sont obtenues de façon efficace (38-95%) avec d'excellents excès diastéréo- (93-99% *ed*) et énantiomériques (76-96% *ee*). Le clivage de la liaison N-O ainsi que la déprotection du groupement benzyle ont été réalisés à l'aide de palladium sur charbon sous une atmosphère d'hydrogène, en chauffant dans le dioxane à 60 °C. Cette méthode a été appliquée sur un exemple de synthèse d'acide β<sup>2,3</sup>-aminé **9'** obtenu avec 90% de rendement et présentant une configuration relative *syn*.

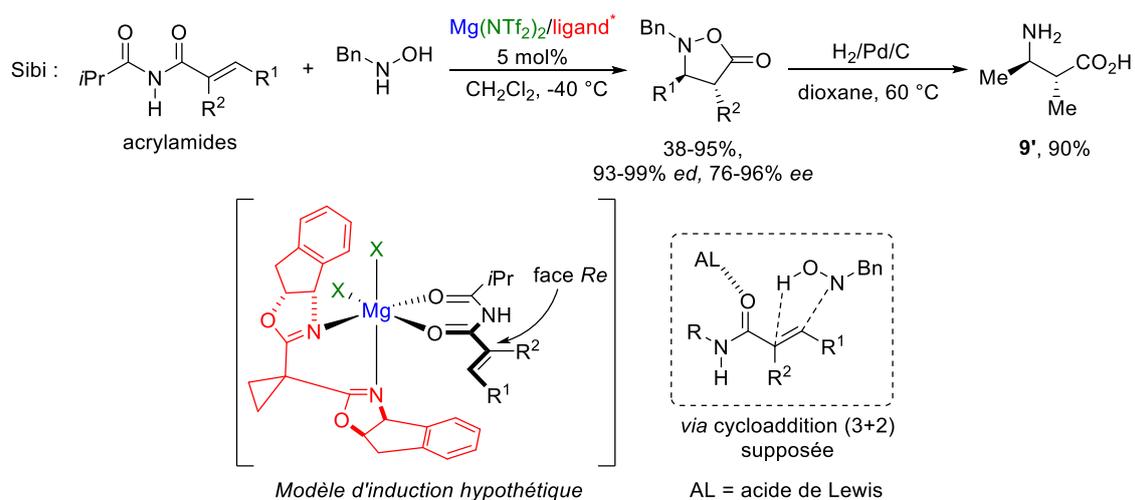


Schéma 5.

L'équipe de Córdoba a développé une méthode en deux étapes monotope organocatalysée et énantiosélective offrant accès à des *N*-Boc ou *N*-Cbz isoxazolidin-5-ones (Schéma 6).<sup>21</sup> Ces groupements protecteurs sont communément exploités pour la synthèse peptidique. Cette méthode tire parti d'intermédiaires activés de type iminium, issus de la condensation du catalyseur d'Hayashi, dérivé de la L-proline, sur des énales : l'addition de l'hydroxylamine *N*-protégée a alors lieu sur la face *Si*, la moins encombrée. L'étape de cyclisation subséquente permet d'obtenir les hydroxyisoxazolidines **10'** qui peuvent être directement oxydées en isoxazolidin-5-ones **11'** avec de très bons rendements (74-81%) et *ee* (95-99%) par une réaction de type Pinnick. Une réaction d'hydrogénolyse, réalisée sur les *N*-Cbz isoxazolidin-5-ones et catalysée par du palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène, a donné

<sup>21</sup> (a) Ibrahem, I.; Rios, R.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Córdoba, A. *Chem. Commun.* **2007**, 849. (b) Ibrahem, I.; Rios, R.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Córdoba, A. *Synthesis* **2008**, 1153. (c) Pour un exemple similaire appliqué à la préparation de la cispentacine, un acide β-aminé cyclique : Pou, A.; Moyano, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3103.

quantitativement les acides  $\beta^3$ -aminés déprotégés **12'** correspondants sans érosion de l'excès énantiomérique (Schéma 6).

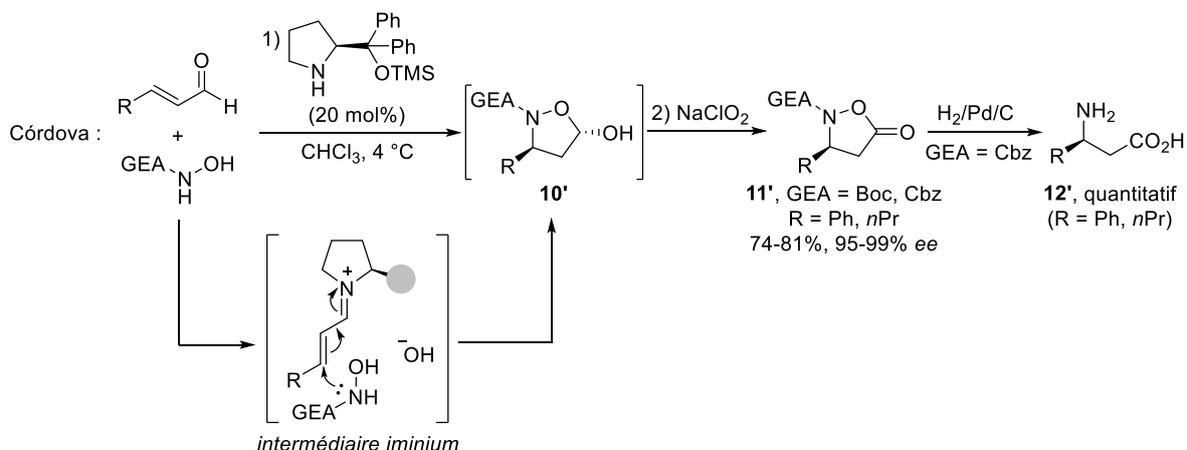
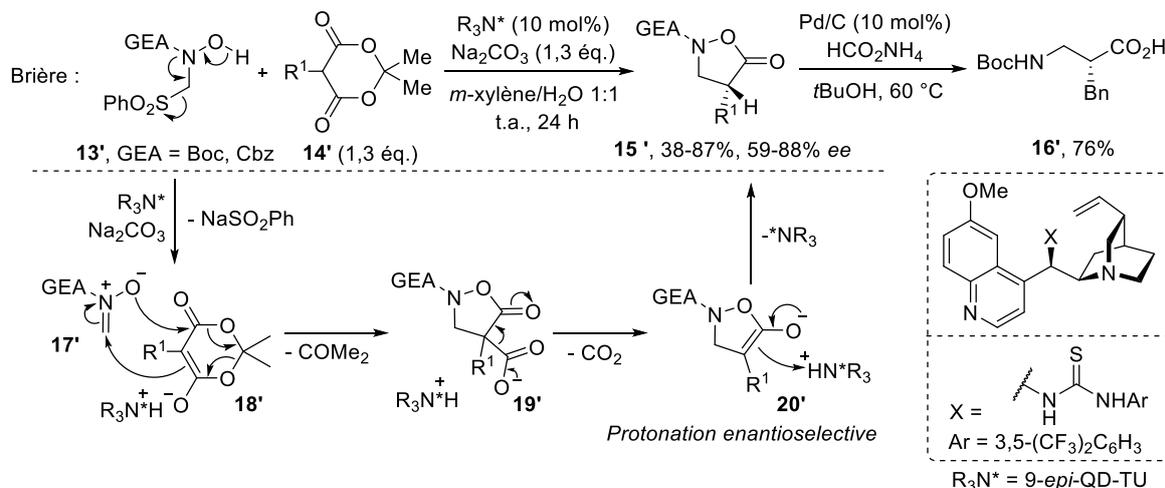


Schéma 6.

L'équipe Hétérocycles a développé une réaction de protonation énantiosélective organocatalysée afin d'accéder à des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées (Schéma 7).<sup>22</sup> Grâce à la présence de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et d'une base de Brønsted chirale ( $\text{R}_3\text{N}^*$ ), les deux espèces réactives sont générées *in situ*, c'est à dire la nitrone **17'** à partir de la sulfonamide **13'** et l'énolate de l'acide de Meldrum monosubstitué **18'**. Une cycloaddition formelle (3+2) avec la nitrone **17'** prend alors place, et le sel de carboxylate **19'** ainsi formé peut subir une étape de décarboxylation pour donner l'énolate d'ammonium **20'** : la protonation énantiosélective de l'énolate permet d'obtenir les isoxazolidin-5-ones **15'** avec de bons rendements (38-87%) et

<sup>22</sup> Tite, T.; Sabbah, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11569.

*ee* (59-88%). Une hydrogénolyse catalysée au palladium sur charbon, en présence de formiate d'ammonium, a permis d'accéder à l'acide  $\beta^3$ -aminé **16'** avec 76% de rendement.



Le groupe du Dr Brière a également apporté sa contribution en exploitant des isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **21'** pour réaliser des réactions d' $\alpha$ -fonctionnalisation pour la formation de liaisons C-S, C-N et C-C *via* une catalyse par transfert de phase (CTP) solide-liquide. La méthode d' $\alpha$ -sulfanylation énantiosélective permet d'accéder à des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées avec de très bons résultats en présence du catalyseur de Maruoka de 1<sup>ère</sup> génération (Schéma 8).<sup>23</sup> L'isoxazolidin-5-one **21'**, facilement accessible, est déprotonée pour former l'énolate de césium **24'** correspondant puis, par processus de métathèse ionique, l'énolate d'ammonium chiral **25'** et réagir avec le réactif soufré électrophile dérivé du phthalimide **22'** de façon énantiosélective. Les isoxazolidin-5-ones **23'** sont ainsi obtenues avec de très bons rendements (37-99%) et excès énantiomériques (73-98%). Un accès rapide aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés protégés par un groupement Boc a pu être montré sur un exemple par une réaction d'hydrogénolyse catalysée à l'aide de palladium sur charbon. Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide du formiate d'ammonium, utilisé comme source d'hydrogène formelle, à reflux du *tert*butanol (Schéma 8). En effet, des problèmes de reproductibilité ont été observés, lors de la réaction d'hydrogénolyse sous hydrogène, probablement liés à la présence de l'atome de soufre.

<sup>23</sup> Cadart, T.; Berthonneau, C.; Levacher, V.; Perrio, S.; Brière, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15261.

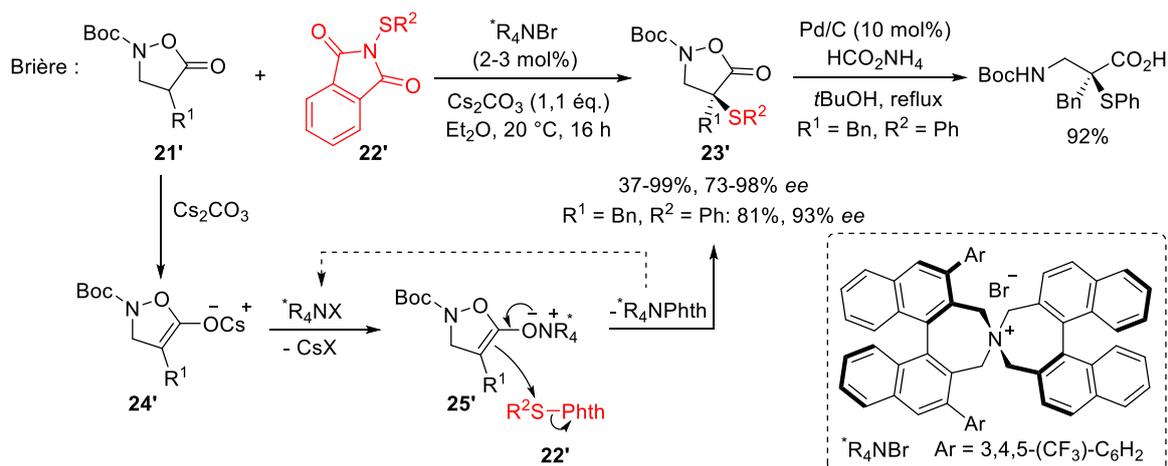


Schéma 8.

Une méthode d'alkylation énantiosélective par CTP employant également le catalyseur de Maruoka de 1<sup>ère</sup> génération a été développée au sein de notre groupe pour la formation de liaisons C-C et C-N.<sup>24</sup> La séquence réactionnelle est similaire à celle décrite pour la réaction d' $\alpha$ -sulfanylation. Cependant, c'est une addition 1,4 de l'énolate **25'** sur différents types d'électrophile qui a lieu ici, résultant en l'intermédiaire **26'** qui est protoné par l'isoaxazolidin-5-one de départ **21'** tout en régénérant l'énolate **25'** (Schéma 9). Les isoaxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées désirées sont ainsi obtenues avec de très bons rendements (52-83%) et excès énantiomériques (46-90%). Ici, un clivage hydrogéné catalysé au palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène (dioxane, 90 °C) conduit à la formation des acides  $\beta^{2,2}$ -aminés protégés par un groupement Boc correspondants avec de bons rendements (70-74%, Schéma 9).

<sup>24</sup> Cadart, T.; Levacher, V.; Perrio, S.; Brière, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1499.

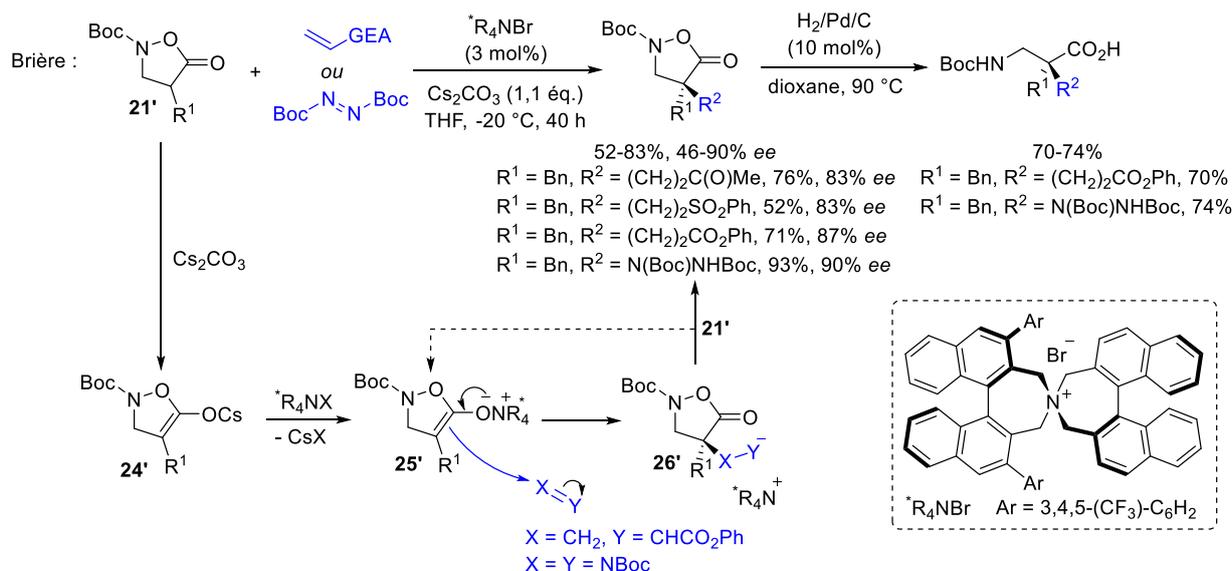


Schéma 9.

En 2018, l'équipe de Shibasaki a mis au point une réaction d'allylation décarboxylante asymétrique catalysée au palladium permettant de former des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées **28'** avec d'excellents résultats (58-96%, 90-95% *ee*) à partir d'isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -disubstituées racémiques **27'** contenant une fonction acétate d'allyle.<sup>13</sup> L'emploi de zinc et d'acide acétique permet de cliver la liaison N-O sans réduire la fonction alcène. Ensuite, la transformation de la fonction acide en ester benzylique ou *tert*butylique a permis l'obtention de dérivés d'acides  $\beta^{2,2}$ -aminés *N*-Boc protégés **29'** (Schéma 10). Cette réduction chimiosélective de la liaison N-O à l'aide de zinc avait été également appliquée par notre équipe sur des *N*-Fmoc- et *N*-Cbz-isoxazolin-5-ones  $\beta$ -substituées afin d'accéder aux acides  $\beta^3$ -aminés correspondants sans affecter le groupement protecteur.<sup>25</sup> Une autre voie de synthèse séquencée, comportant une déprotection du groupement Boc au TFA (acide trifluoroacétique) puis une réduction concomitante de la liaison N-O et de la double liaison de la fonction allyle en présence de palladium sur charbon et sous atmosphère d'hydrogène, permet d'obtenir l'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **30'** (Schéma 10).

<sup>25</sup> Le Foll Devaux, A.; Deau, E.; Corrot, E.; Bischoff, L.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3265.

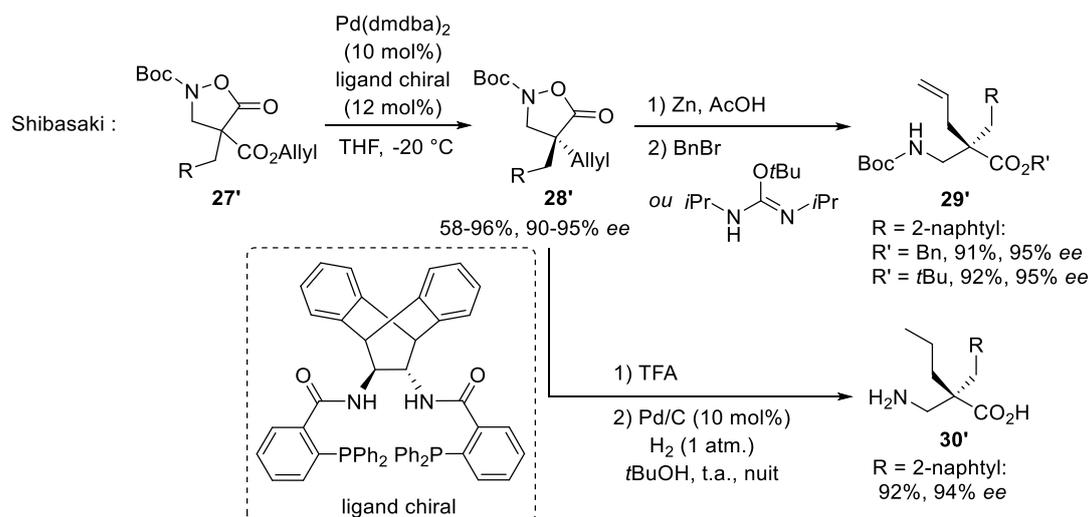


Schéma 10.

L'équipe de Cossy et Arseniyadis a décrit en 2018 une méthode pallado-catalysée d'alkylation allylique énantiosélective permettant d'accéder à des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\alpha$ -disubstituées **31'** à partir d'isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées par un groupement aromatique **21'**.<sup>26</sup> L'exploitation de cette stratégie a été illustrée par l'accès aux acides  $\beta^{2,2}$ -aminés impliquant un clivage de la liaison N-O à l'aide de Na/Naphtalène à basse température (Schéma 11). L'utilisation de ce réactif, contrairement au couple  $\text{H}_2$ /palladium permet d'éviter la réduction de la fonction alcène.

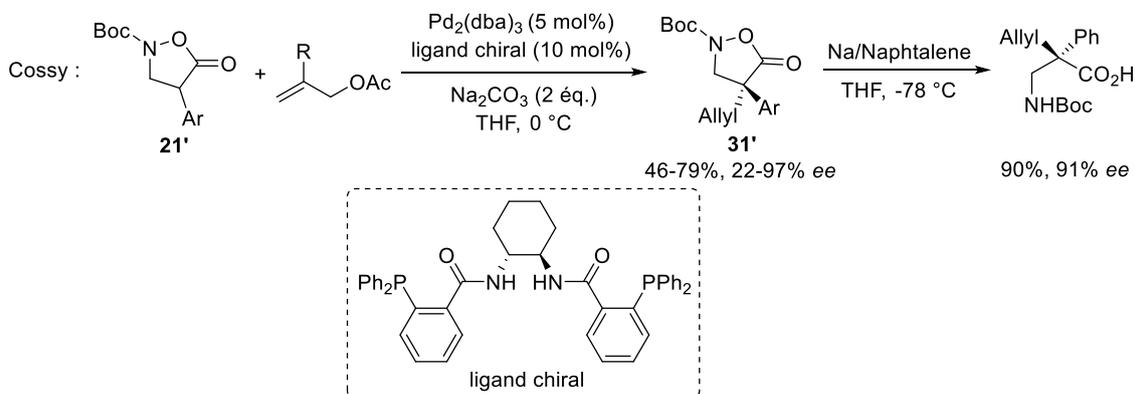


Schéma 11.

Enfin, l'équipe de Waser a décrit une méthode d'alkylation énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **21'** par CTP avec des carbonates de type MBH **32'** (Morita-Baylis-Hillman) (Schéma 12).<sup>27</sup> Les isoxazolidin-5-ones **21'** réalisent ici une réaction de type  $\text{S}_{\text{N}}2'$  sur les

<sup>26</sup> Nascimento de Oliveira, M.; Arseniyadis, S.; Cossy J. *Chem. Eur. J.* **2018**, 4810.

<sup>27</sup> Capaccio, V.; Zielke, K.; Eitzinger, A.; Massa, A.; Palombi, L.; Faust, K.; Waser, M. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3336.

carbonates **32'**, suivant un cycle catalytique similaire à celui décrit par notre équipe pour la formation de liaisons C-C et C-N par CTP (cf. Schéma 9).<sup>24</sup> L'emploi d'un catalyseur de Maruoka de 1<sup>ère</sup> génération permet d'obtenir les isoxazolidin-5-ones  $\alpha$ -substituées **33'** avec de bons rendements (53-95%), rapports de stéréoisomères *E/Z* (4:1-11:1) et excès énantiomériques (56-90% *ee*). L'usage du palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène a montré que la réduction de l'alcène trisubstitué avait lieu chimiosélectivement (Pd/C, 4 mol%) pour obtenir l'isoxazolidin-5-one correspondante **34'**. Une augmentation de la charge catalytique en palladium (10 mol%) a permis d'obtenir l'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé **35'** après hydrogénation concomitante de la double liaison puis clivage de la liaison N-O.

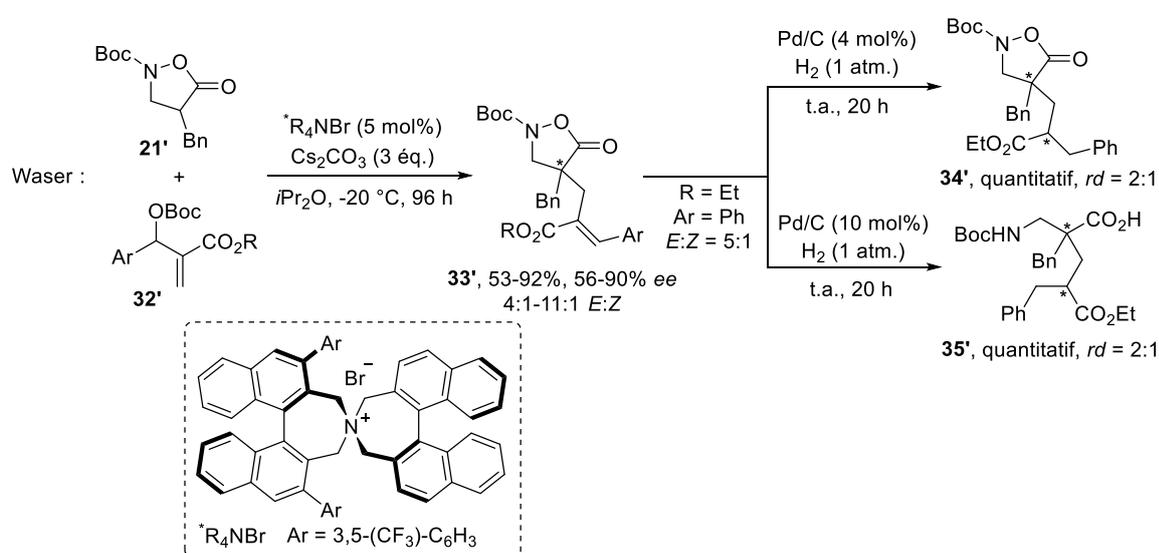


Schéma 12.

### I-2.1.3. Ouverture de l'isoxazolidin-5-one par un nucléophile

Le groupe de Takemoto a développé une séquence organocatalysée d'addition-cyclisation énantiosélective exploitant des (*E*)-4-alkylidèneoxazolones **36'** et la *N*-Boc-hydroxylamine pour accéder aux isoxazolidin-5-ones **37'** (Schéma 13).<sup>28</sup> L'isomère (*Z*) de l'oxazolone **36'**, plus réactif, est formé *in situ* en présence de triphénylphosphine. Ensuite, l'étape d'addition énantiosélective de l'hydroxylamine sur l'accepteur de Michael a été catalysée par un dérivé d'acide phosphorique chiral. Afin de pallier à l'instabilité des différentes isoxazolidin-5-ones **37'** issues de cette méthode (trop sensibles pour être isolées), une ouverture de l'hétérocycle par du méthanol en conditions basiques a été envisagée. Cette méthode séquencée a permis d'obtenir les dérivés d'acides  $\beta^{2,3}$ -aminés **38'** comportant une fonction hydroxylamine en

<sup>28</sup> Izumi, S.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 696.

position  $\beta$  ainsi qu'une fonction amide en position  $\alpha$ , avec de bons rendements (38-70%), des rapports diastéréomériques variables (64:36-83:17 anti/syn) et des excès énantiomériques allant de 52 à 84%.

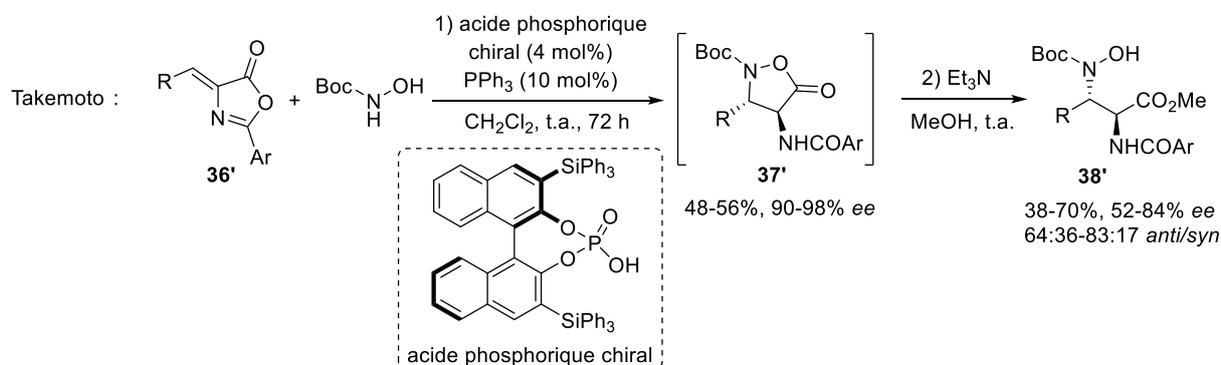


Schéma 13.

L'exploitation du caractère électrophile du carbonyle des isoxazolidin-5-ones a également permis la valorisation de la méthode d' $\alpha$ -sulfanylation énantiosélective par CTP mise au point au sein du groupe et décrite précédemment (§I-2.1.2).<sup>23</sup> L'ouverture de l'isoxazolidin-5-one **23'** par la benzylamine a permis la formation directe d'une liaison amide et l'obtention du dérivé d'acide  $\beta^{2,2}$ -aminé *N*-hydroxylé **39'** correspondant (Schéma 14). L'essai d'ouverture infructueux au méthanol à l'aide des conditions mises en place par Takemoto (Et<sub>3</sub>N, MeOH, t.a. ; cf. Schéma 13) a permis de mettre en exergue l'influence néfaste de l'encombrement stérique sur la réactivité de la fonction lactone.

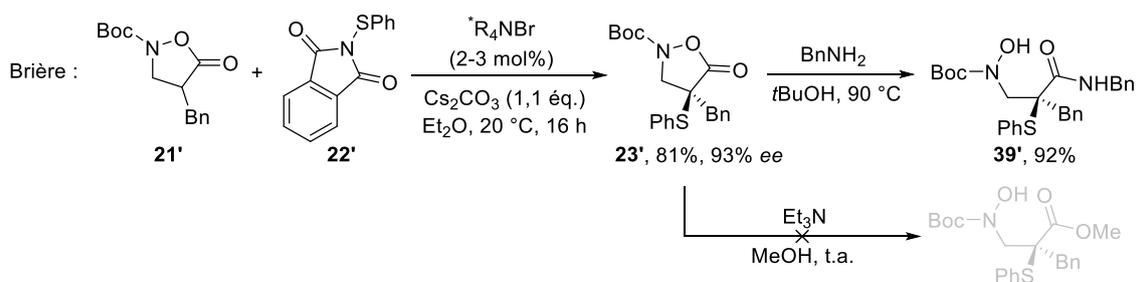


Schéma 14.

#### I-2.1.4. La réaction de ligation KAHA

Les différentes réactions d'ouverture décrites ci-dessus (§I-2.1.3) permettent l'accès à des dérivés d'acides  $\beta$ -aminés comportant une fonction hydroxylamine. Or, cette même fonction permet d'envisager une valorisation intéressante des produits d'ouverture de l'isoxazolidin-5-one grâce à l'accès direct à un peptide par réaction de ligation KAHA (cétoacide

hydroxylamine) entre une hydroxylamine et un cétoacide, suivant le mécanisme décrit dans le Schéma 15.<sup>29</sup>

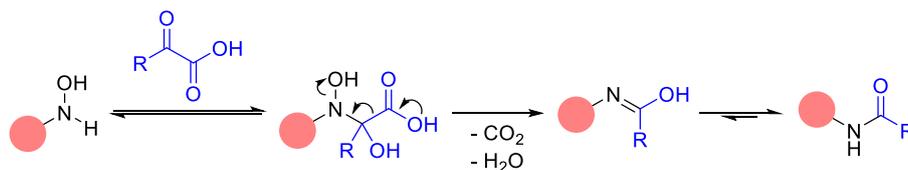


Schéma 15.

Cette stratégie a été développée au sein du groupe de Bode, qui l'a également appliquée à la valorisation des isoxazolidin-5-ones en 2010 (Schéma 16).<sup>12</sup> Une réaction de cycloaddition entre la nitrone **43'** (issue du dérivé d'hydroxylamine **40'** comportant un auxiliaire chiral, le D-gulose, et d'un aldéhyde **41'**) et un dérivé d'acrylate cyclique **42'** permet l'obtention des composés **44'** (65-81%). Une seconde étape d'hydrolyse puis d'oxydation décarboxylante permet d'obtenir les isoxazolidin-5-ones énantiopures **45'** après recristallisation (45-90%). Le clivage de l'auxiliaire chiral en milieu acide permet l'obtention des isoxazolidin-5-ones déprotégées **46'** (42-84%).

Après ouverture de l'hétérocycle **46'** (R = Bn) en présence d'eau, la réaction de ligation KAHA peut être réalisée pour conduire à l'acide β<sup>3</sup>-aminé N-acylé **47'** après estérification (52% de rendement). Une autre valorisation des isoxazolidin-5-ones est décrite par l'équipe de Bode. Une étape de protection par un groupement Boc permet d'activer les isoxazolidin-5-ones **48'** pour initier une ouverture par un dipeptide. Les N-Boc hydroxylamines **49'** résultantes peuvent alors être déprotégées en présence de TFA et engagées dans une réaction de ligation KAHA afin d'obtenir le peptide **50'** contenant le motif d'acide β<sup>3</sup>-aminé N-acylé avec un rendement de 32% sur les 3 étapes successives.

<sup>29</sup> Bode, J.W.; Fox, R.M.; Baucom, K.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1248.

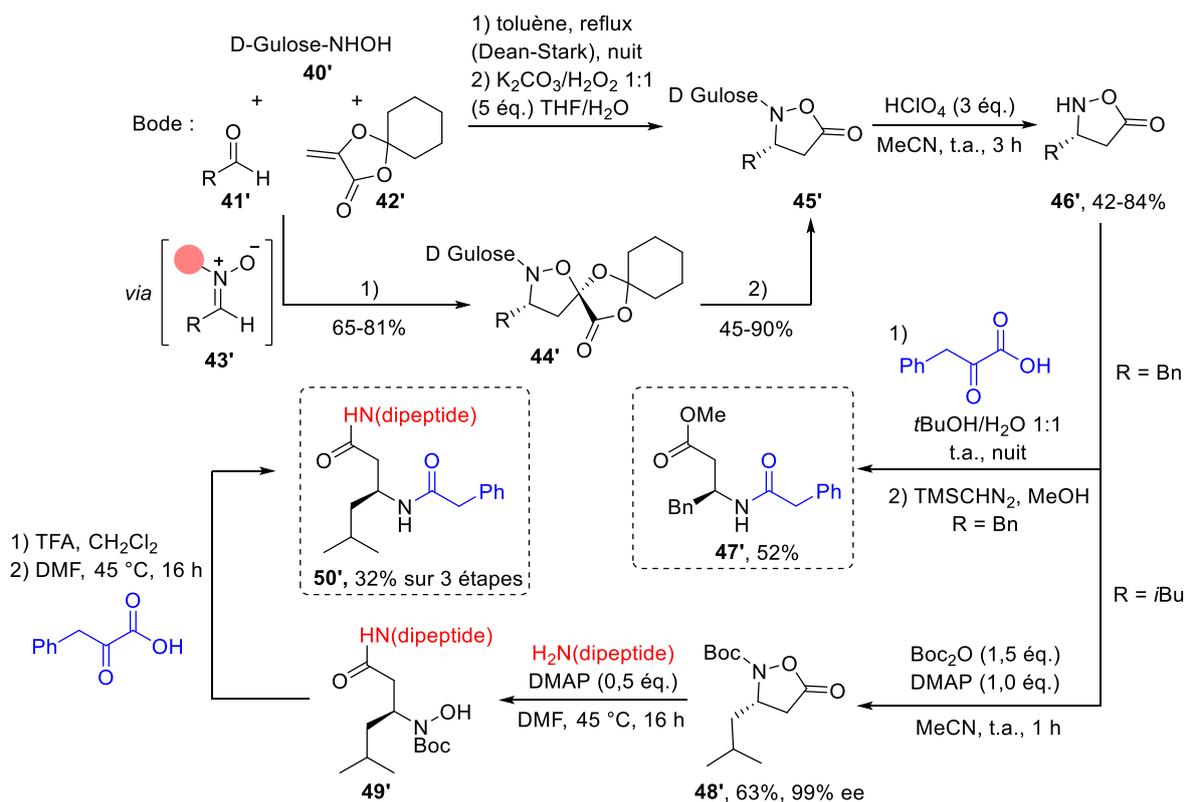


Schéma 16.

Le groupe de Shibasaki et Noda a valorisé les isoxazolidinones **28'** issues de la réaction d'allylation décarboxylante asymétrique pallado-catalysée (§1-1.2) grâce à la réaction de ligation KAHA (Schéma 17).<sup>13</sup> La séquence de déprotection/ouverture/ligation permet ici l'incorporation des acides β<sup>2,2</sup> aminés issus des isoxazolidin-5-ones **28'** au sein d'un α,β<sup>2,2</sup>-dipeptide hybride **51'**, avec conservation des excellents excès diastéréomériques.

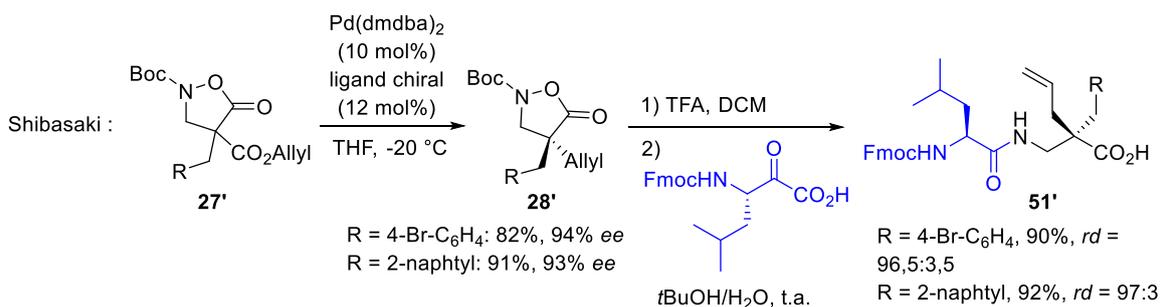


Schéma 17.

En conclusion, de nombreuses méthodes de transformation d'isoxazolidin-5-ones en acides β-aminés ont été décrites suivant (1) un clivage réductif de la liaison N-O, (2) une ouverture du cycle par addition nucléophile sur la fonction lactone, possédant un caractère électrophile marqué dans certains cas, et (3) la possibilité de mettre en place une stratégie de ligation par

la méthode KAHA développée par le groupe de Bode. L'accès à des acides  $\beta$ -aminés substitués par plusieurs fonctions chimiques a été rendu possible grâce à l'utilisation de catalyseurs ou de conditions chimiosélectives. Ces différentes méthodes démontrent ainsi l'utilité des isoxazolidin-5-ones comme plateformes d'accès aux acides  $\beta$ -aminés. Cependant, à notre connaissance, aucune réaction multicomposés énantiosélective ne permet d'accéder aux isoxazolidin-5-ones. Une telle méthode représenterait un gain majeur d'étapes et d'économie d'atome pour accéder à ces hétérocycles et, par extension, aux acides  $\beta$ -aminés correspondants. L'organocatalyse, grâce notamment à la facilité d'accès et l'éco-compatibilité des organocatalyseurs disponibles, constituerait un outil de choix pour maximiser les chances d'atteindre cet objectif.

### I-3. L'alkylidène de l'acide de Meldrum et ses applications en catalyse asymétrique

L'acide de Meldrum est un hétérocycle stable, peu sensible à l'air et à l'humidité, et un solide facilement manipulable. Il est aussi abordable (< 1 € le gramme). Sa préparation est possible à partir de l'acide malonique et de l'acétone dans l'anhydride acétique en conditions acides (Schéma 18). Ce composé tient son nom d'Andrew Norman Meldrum qui l'a synthétisé pour la première fois en 1908 et a supposé la formation d'une  $\beta$ -lactone avec un pendant acide carboxylique.<sup>30</sup> Cependant, la véritable structure 2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione de ce composé ne fût découverte que 40 ans plus tard à travers les travaux de Davidson et Bernhard.<sup>31</sup>

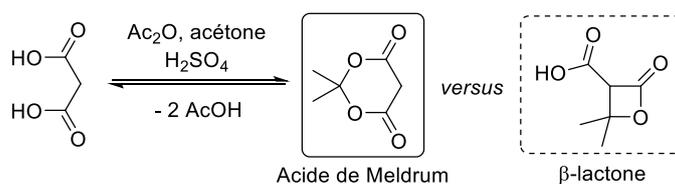


Schéma 18.

L'acide de Meldrum possède des propriétés particulières l'ayant rendu très attractif auprès des chimistes organiciens pour la préparation de produits naturels,<sup>32</sup> de molécules

<sup>30</sup> Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc.* **1908**, 93, 598.

<sup>31</sup> Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3426.

<sup>32</sup> Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 789.

complexes<sup>33</sup>, d'hétérocycles<sup>34</sup> ainsi qu'en méthodologie de synthèse.<sup>35</sup> L'une des propriétés essentielles de ce composé est, comme son nom l'indique, son acidité : les protons de sa partie méthylène (en position 5) sont aussi acides ( $pK_a = 4,93$  dans l'eau) que l'acide acétique (Figure 3). Son  $pK_a$  dans le DMSO (7,3) est en effet bien plus faible que celui de ses homologues tels que la dimédone (11,2) ou de son équivalent acyclique, le malonate de diméthyle (15,9, Figure 3).

$pK_a$ (H <sub>2</sub> O)	4,8	5,2	12,9
$pK_a$ (DMSO)	7,03	11,2	15,9

Figure 3.

De plus, l'anion **52'** généré à partir de l'acide de Meldrum présente une nucléophilie bien inférieure ( $N = 13,91$ ) à celle de son équivalent acyclique **54'** ( $N = 20,22$  ; Figure 4):<sup>36</sup> l'acide de Meldrum est ainsi facilement et chimiosélectivement déprotonable par une base faible par exemple de nature organique.

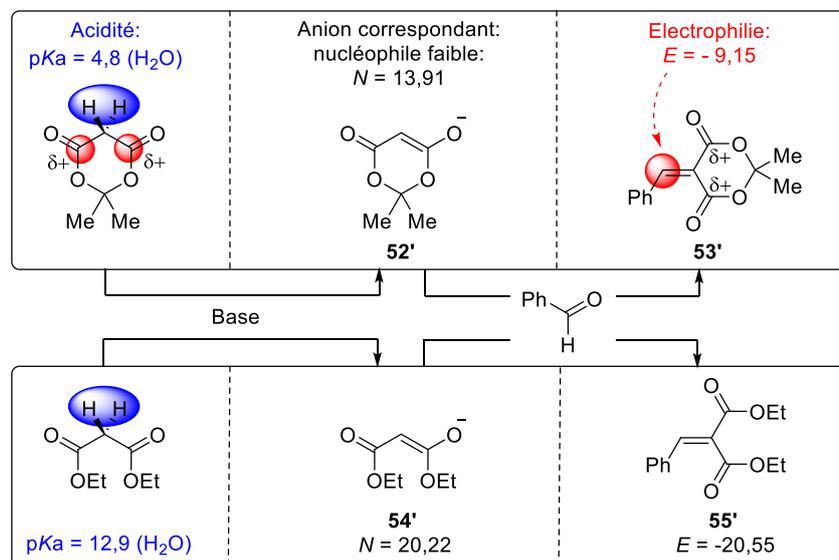


Figure 4.

<sup>33</sup> (a) Gaber, A. E.-A. M.; McNab, H. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 345. (b) Chen, B.-C. *Heterocycles* **1991**, 32, 529.

<sup>34</sup> (a) Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. *Mol. Div.* **2009**, 13, 399. (b) Mierina, I.; Jure, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 7.

<sup>35</sup> Pair, E.; Cadart, T.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, 8, 1882.

<sup>36</sup> Kaumanns, O.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2738.

Malgré son faible caractère nucléophile, l'énolate **52'** peut réagir avec des électrophiles suffisamment réactifs, tels que des aldéhydes, afin de générer l'alkylidène de l'acide de Meldrum **53'** correspondant (Figure 4). Le groupe de Mayr a démontré par des études de réactivité que le benzylidène de l'acide de Meldrum **53'** est  $10^{11}$  plus électrophile que son équivalent acyclique, le benzylidène de malonate **55'**, vis-à-vis d'une attaque nucléophile, faisant de lui un accepteur de Michael très réactif.<sup>36</sup> De surcroît, la présence de fonctions carbonyles électrophiles sur l'hétérocycle permettent d'envisager des réactions d'ouverture de cycle par un nucléophile, suivie d'une fragmentation avec libération d'acétone, puis une décarboxylation.

Certaines propriétés de l'acide de Meldrum et de son dérivé alkylidène ont fait le sujet d'études qui ont permis de fournir certains éléments de réponse quant à leurs origines.<sup>37</sup> D'une part, l'acide de Meldrum possède une conformation de type bateau au sein de laquelle une stabilisation par des liaisons intramoléculaires de type H-H a été évoquée (Figure 5a).<sup>38</sup> L'alignement de la liaison  $\sigma_{C-H}$  en position axiale avec l'orbitale  $\pi^*_{C=O}$  adjacente facilite la déprotonation de l'acide de Meldrum, le transfert d'électron se faisant sans réorganisation structurelle majeure de la molécule (Figure 5b). D'autre part, il existerait une hyperconjugaison des paires libres des oxygènes 1 et 3 avec la liaison  $\sigma^*_{C-O}$ . Cet effet anomérique a été mesuré comme plus stabilisant lorsque que l'acide de Meldrum est sous la forme énoate, et contribuerait, ainsi, à sa stabilisation d'un point de vue thermodynamique. Enfin, la charge négative de l'anion de l'acide de Meldrum est largement délocalisée au sein de l'hétérocycle, expliquant la stabilité de l'énolate (Figure 5c).

---

<sup>37</sup> (a) Lee, I.; Han, I. S.; Kim, C. K.; Lee, H. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1141. (b) Nakamura, S.; Hirao, H.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4309.

<sup>38</sup> (a) Byun, K.; Mo, Y.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3974. (b) Chopra, D.; Zhurov, V. V.; Zhurova, E. A.; Pinkerton, A. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2389.

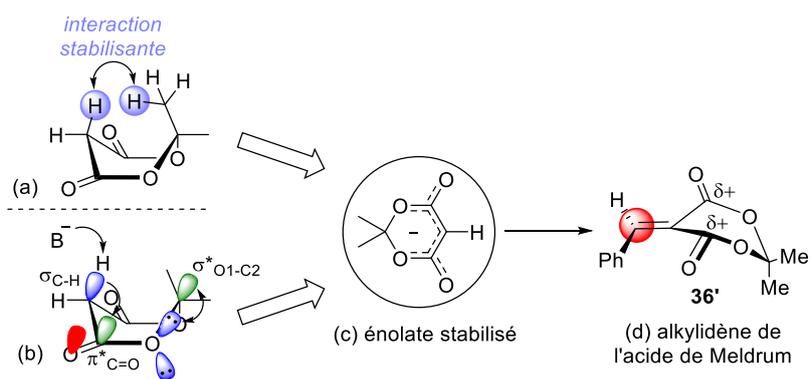


Figure 5.

La réactivité exceptionnelle des alkylidènes de l'acide de Meldrum serait également corrélée à la conformation bateau de ces derniers (déterminée par diffraction des RX, Figure 5d) : elle induirait un changement conformationnel minime de la structure de l'hétérocycle après une addition 1,4 et donc un coût énergétique moindre. Cependant, cette réactivité atypique doit être exploitée avec des partenaires nucléophiles et des catalyseurs adaptés afin de prévenir toutes réactions d'addition et de polymérisation entrant en compétition avec la réaction désirée.

Je décrirai dans la partie suivante les méthodologies de synthèse concernant les transformations énantiosélectives et organocatalysées des alkylidènes de l'acide de Meldrum, impliquant la formation de liaison C-C, puis de liaisons C-N. Des travaux ont également été réalisés à l'aide d'outils organométalliques : ces derniers ont déjà fait l'objet d'une revue détaillée.<sup>39</sup>

### 1-3.1. Formation organocatalysée énantiosélective de liaison C-C à l'aide de l'alkylidène de l'acide de Meldrum

Le caractère électrophile marqué de la double liaison de l'alkylidène de l'acide de Meldrum a pu être exploité dans deux grandes catégories de réaction pour la formation de liaison C-C de façon énantiosélective et organocatalysée: les réactions d'annélation et d'addition de Michael (Figure 6).

<sup>39</sup> Dumas, A. M.; Fillion, E. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 440.

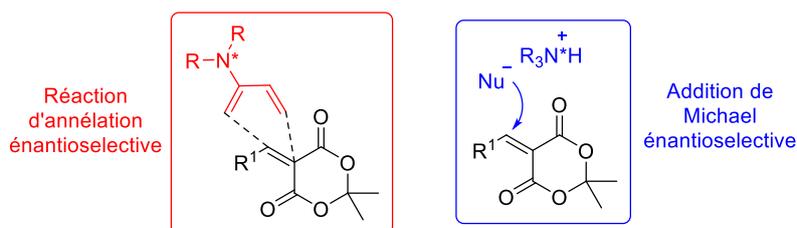


Figure 6.

### I-3.1.1. Réactions d'annélation énantiosélectives

En 2003, le groupe de Barbas a publié la première réaction domino d'annélation énantiosélective amino-catalysée exploitant l'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'** (Schéma 19).<sup>40</sup> Ce dernier a été généré *in situ* lors de la réaction multicomposés à partir de l'acide de Meldrum et d'un aldéhyde par réaction de condensation promue par une amine secondaire. Ce diénophile électro-appauvri **59'** peut ensuite réagir avec l'intermédiaire énamine chiral électro-enrichi **58'** issu de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **56'** et du catalyseur. La réaction d'annélation permet d'obtenir les spiro[5,5]undécane-1,5,9-triones **57'** avec de très bons rendements (80-95%) et *ee* (84-99%).

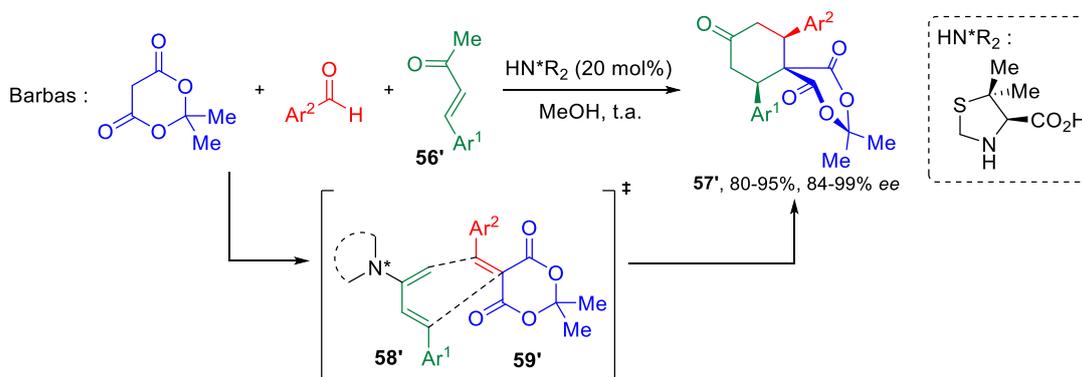


Schéma 19.

Le même groupe a par la suite développé une version tétracomposés de cette réaction (Schéma 20).<sup>41</sup> Cette réaction monotope permet dans un premier temps de former la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée par réaction de Wittig entre le phosphorane **60'** et l'aldéhyde **61'** : l'addition de l'acide de Meldrum, de l'aldéhyde **62'** et du catalyseur dans le MeOH permet de réaliser l'annélation énantiosélective pour obtenir les composés **57'** (80-85%). Cependant, de moindres excès énantiomériques ont été obtenus (42-70% *ee*).

<sup>40</sup> Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233.

<sup>41</sup> Ramachary, D. B.; Barbas III, C. F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323.

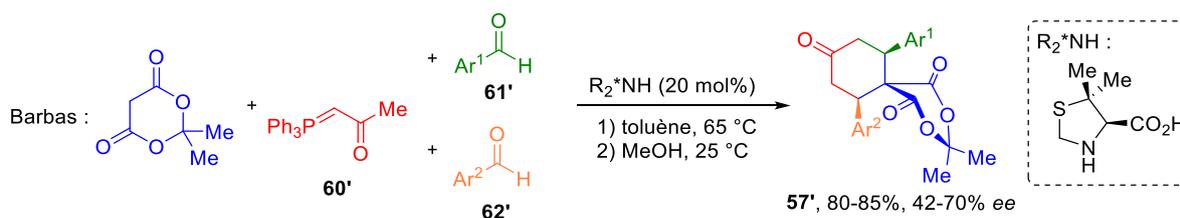


Schéma 20.

L'équipe de Feng a développé en 2011 une réaction tricomposés organocatalysée similaire employant l'acide de Meldrum, un aldéhyde et une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **63'** afin d'accéder à des spiro[5,5]undécane-1,5,9-triones (Schéma 21).<sup>42</sup> Le catalyseur de type amine primaire ( $R^*NH_2$ ) dérivé du *Quinquina* réagit avec la cétone **63'** pour générer l'énamine **65'**, qui réalisera la réaction de cycloaddition (4+2) avec l'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'**. L'emploi du 4-bromophénol comme additif permet d'améliorer les excès énantiomériques obtenus en protonant la partie basique du catalyseur : la paire d'ion phénolate d'ammonium **65'** ainsi formée peut alors activer l'alkylidène et orienter son approche par formation de liaisons hydrogène. Les spiro[5,5]undécane-1,5,9-triones **64'** sont ainsi obtenues avec de bons rendements (53-82%) et d'excellents *ee* (80-97%).

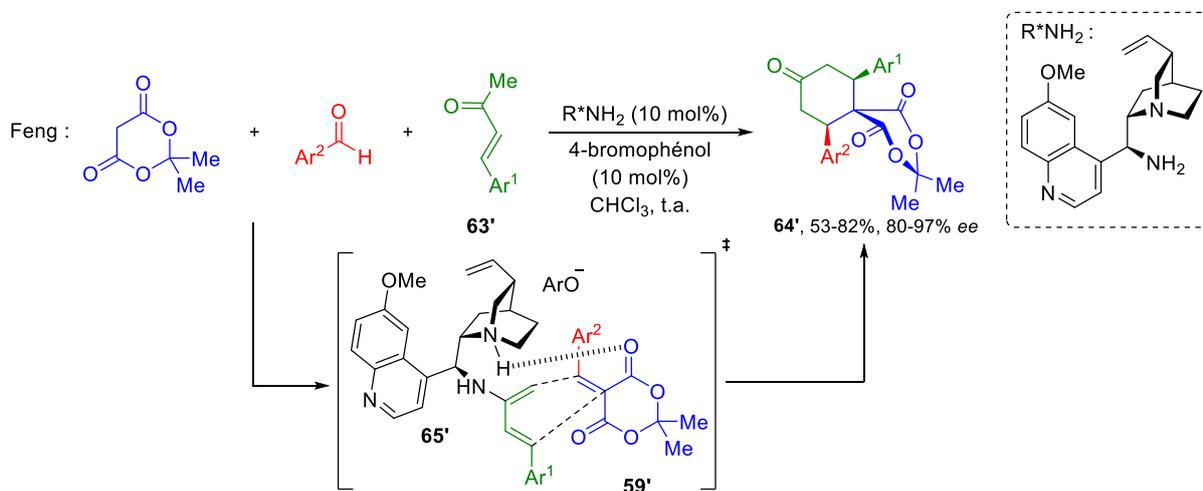


Schéma 21.

L'équipe d'Ouyang et Chen a publié en 2017 une réaction d'annélation énantiosélective amino-catalysée pouvant exploiter de nombreux dienophiles, y compris l'alkylidène de l'acide de Meldrum (Schéma 22).<sup>43</sup> En présence du catalyseur *epi*-amino cinchonidine, un

<sup>42</sup> Shi, J.; Liu, Y.-B.; Wang, M.; Lin, L.-L.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1781.

<sup>43</sup> Xiao, W.; Yang, Q.-Q.; Chen, Z.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 236.

intermédiaire iminium **68'** est formé à partir de 2,4-diénone cycliques **66'** : cet ion iminium **68'** peut s'isomériser en triénamine **69'** impliquée dans une réaction d'annélation régiosélective avec l'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'**. L'association de l'amine primaire dérivé du *Quinquina* avec l'acide salicylique a permis l'obtention de plusieurs dérivés tricycliques **67'** avec de bons rendements (62-73%) et d'excellents excès énantiomériques (87-92% *ee*) et diastéréomériques (entre 7:1 et 12:1 *rd*).

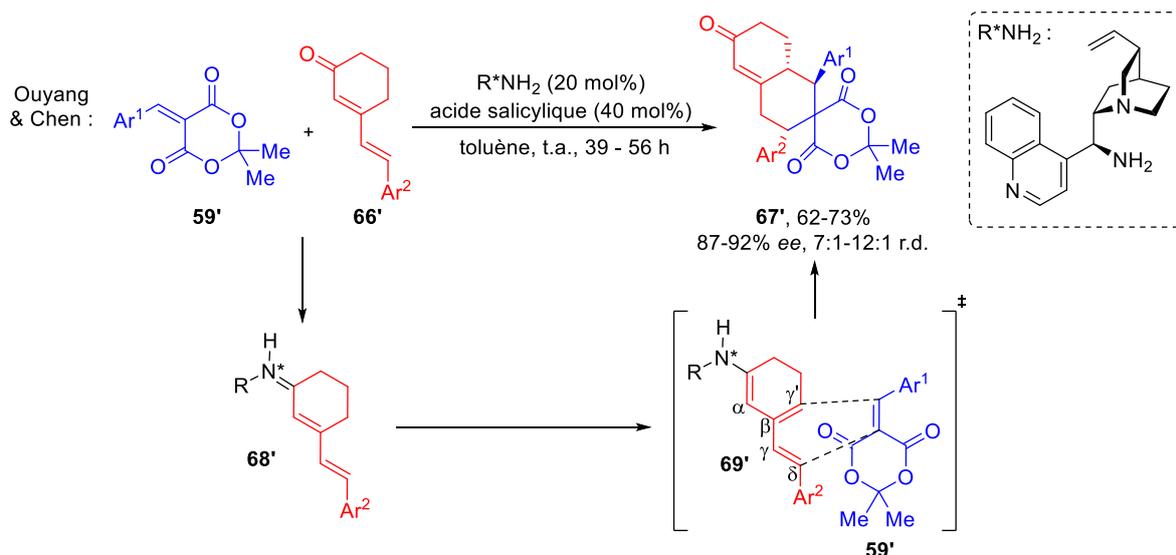


Schéma 22.

L'équipe d'Ouyang et Chen a également exploité l'alkylidène de l'acide de Meldrum (un seul exemple) dans le cadre d'une réaction de cycloaddition formelle (3+2) pour accéder à des composés bicycliques spiraniques (Schéma 23).<sup>44</sup> L'addition du catalyseur chiral nucléophile de type DMAP permet de former l'intermédiaire **72'** après une réaction de type  $S_N2'$  sur le carbonate de type Morita-Baylis-Hillman (MBH) dérivé de l'isatine **70'**. Le *tert*butanolate ainsi formé peut alors déprotoner l'ammonium **72'** pour former l'énolate d'ammonium stabilisé **73'**. Ce dernier réalise une addition de Michael sur l'alkylidène **59'** pour donner l'intermédiaire **74'**. Une dernière réaction d'addition conjuguée permet de former, après régénération du catalyseur, le produit bis-spirocyclique **71'** avec 83% de rendement et de très bonnes stéréosélectivités (90% *ee*, *rd* > 19 :1).

<sup>44</sup> Zhan, G.; Shi, M.-L.; He, Q.; Lin, W.-J.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 2147.

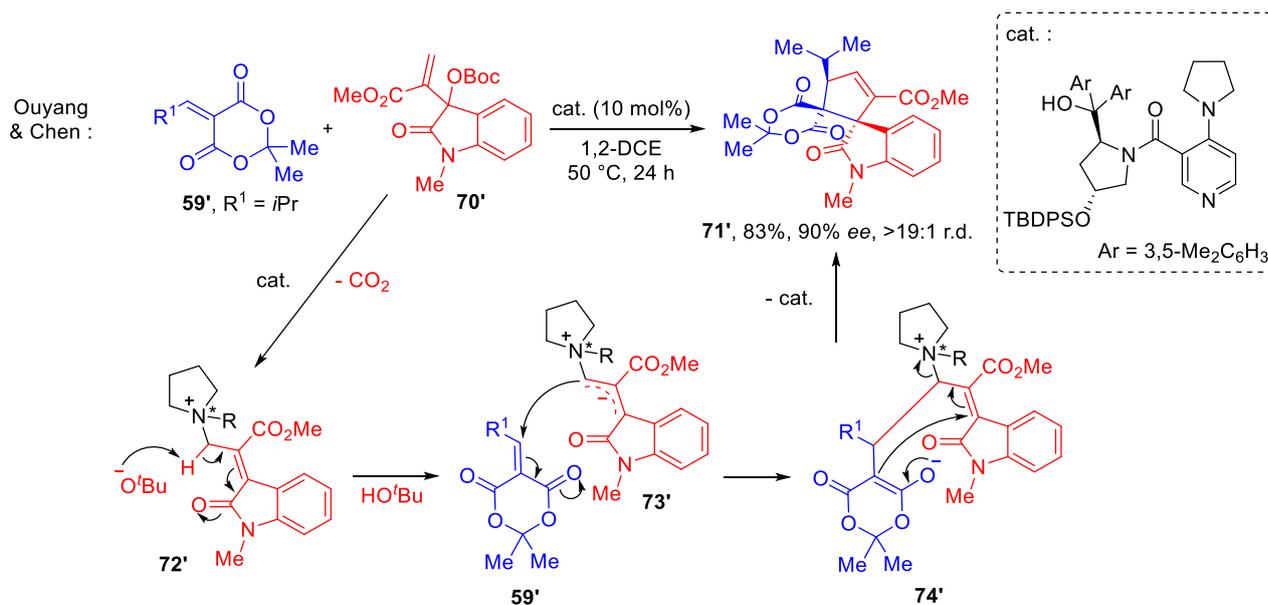


Schéma 23.

L'équipe d'Albrecht a publié en 2018 une méthode énantiosélective organocatalysée permettant d'obtenir des dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés spiraniques à partir d'isothiocyanates, dont un seul des exemples utilise un dérivé d'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'** (Schéma 24).<sup>45</sup> Un mode d'activation de type base de Brønsted avec un catalyseur bifonctionnel dérivé du *Quinquina* et comportant une fonction squaramide permet l'activation simultanée de l'énolate issu de l'isothiocyanate **76'** et de l'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'**. Le produit d'addition 1,4 **77'** peut se cycliser en composé spiranique **75'** avec un rendement de 68%, un excellent *rd* de 12:1 mais un *ee* modeste de 68%.

<sup>45</sup> Frankowski, L.; Gajda, T.; Albrecht, Ł. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1822.

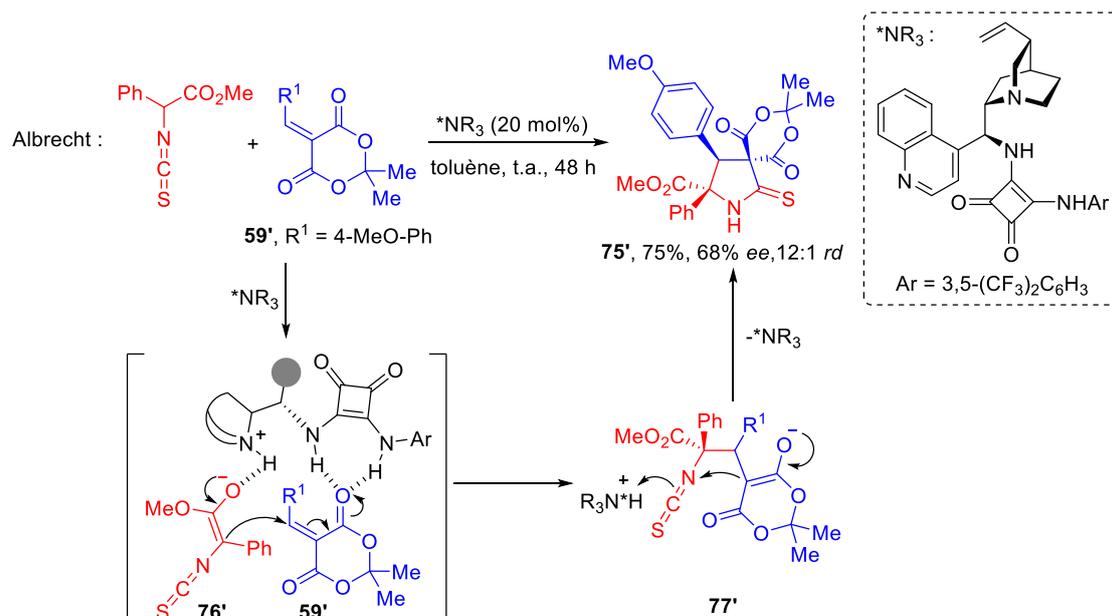


Schéma 24.

### I-3.1.2. Réactions d'addition de Michael énantiosélective

En 2001, le groupe de List décrit la première réaction multicomposés organocatalysée impliquant l'alkylidène de l'acide de Meldrum pour la formation de liaison C-C par addition de Michael énantiosélective (Schéma 25).<sup>46</sup> Le catalyseur de type amine secondaire, la L-proline, catalyse la formation *in situ* de l'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'** et permet de générer l'intermédiaire de type énamine **79'** conduisant à une addition de Michael. Cependant, les cétones **78'** correspondantes sont obtenues de façon presque racémique (*ee* < 5%) malgré de bons rendements (51-83%) et excès diastéréomériques (*ed* > 95%).

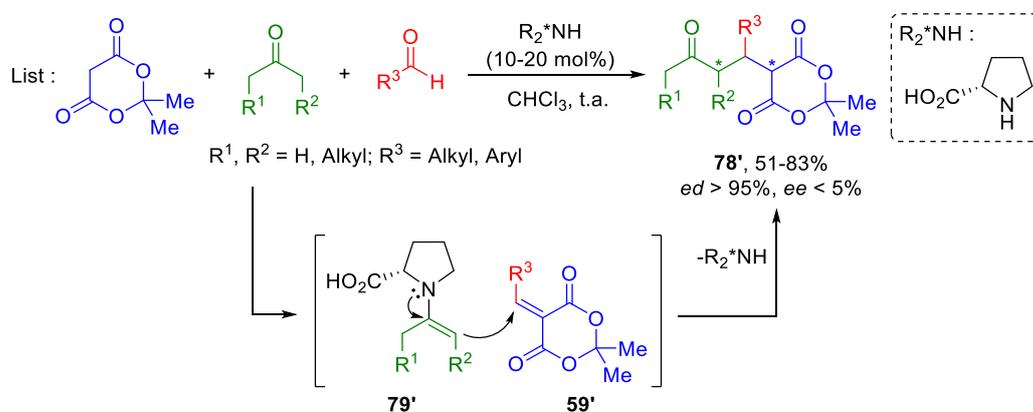


Schéma 25.

<sup>46</sup> List, B.; Castello, C. *Synlett* **2001**, 2001, 1687.

L'équipe de Bhat est parvenue, en 2018, à développer une version énantiosélective efficace de cette réaction (Schéma 26).<sup>47</sup> En effet, l'utilisation d'une faible charge catalytique (1 mol%) d'un catalyseur de type amine primaire dérivé du *Quinquina* a permis de réduire les effets néfastes d'une éventuelle racémisation du produit final par le catalyseur. De plus, l'utilisation de TFA comme additif acide permettrait de diminuer cette racémisation en protonant le catalyseur. Ainsi, les cétones **78'** ont pu être obtenues efficacement (31-91%) avec d'excellents excès énantiomériques (49-99% *ee*) et rapports diastéréomériques (*rd* > 20 :1).

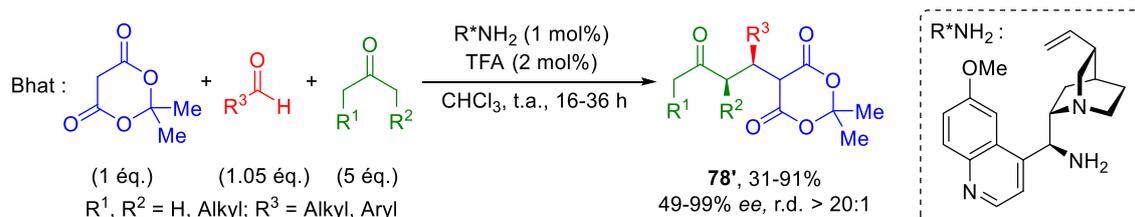


Schéma 26.

Le groupe de Bhat a également étendu cette réaction sur des  $\alpha$ -hydroxycétones afin d'accéder à des lactones (Schéma 27).<sup>48</sup> Comme décrit précédemment, le catalyseur de type amine primaire permet de former *in situ* l'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'** ainsi que l'intermédiaire énamine réactif **81'**. Une étape d'addition de Michael permet de former le second intermédiaire **82'** et de libérer le catalyseur. Ce dernier peut alors assister l'étape de lactonisation fournissant l'énolate d'ammonium **83'**. Une dernière étape de décarboxylation protonante permet de régénérer le catalyseur et de donner les lactones **80'** avec de bons rendements (51-86%) et d'excellents excès énantiomériques de 61-99%. Cette réaction permet ainsi, en une seule étape, la formation de deux liaisons C-C ainsi que d'une liaison C-O.

<sup>47</sup> Khopade, T. M.; Mete, T. B.; Arora, J. S.; Bhat, R. G. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6036.

<sup>48</sup> Khopade, T. M.; Sonawane, A. D.; Arora, J. S.; Bhat, R. G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3905.

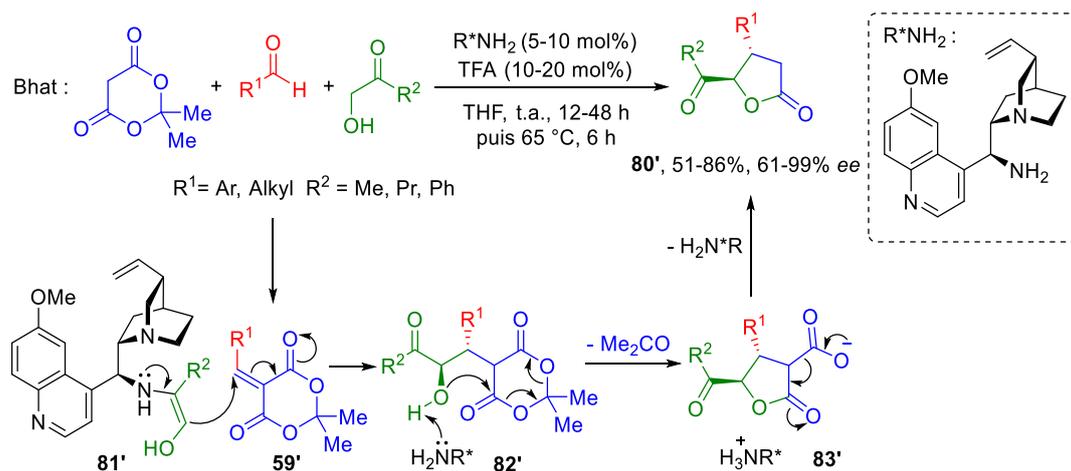


Schéma 27.

Dans le but d'accéder à la Pregabaline, un anticonvulsivant analogue de l'acide  $\gamma$ -amino butyrique, l'équipe de Koskinen a développé une méthode organocatalysée d'addition 1,4 de nitrométhane sur l'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'** (Schéma 28).<sup>49</sup> Malgré un criblage exhaustif de nombreux organocatalyseurs de type base de Brønsted dérivés du *Quinquina*, le meilleur excès énantiomérique atteint n'a été que de 21% pour le produit **84'**.

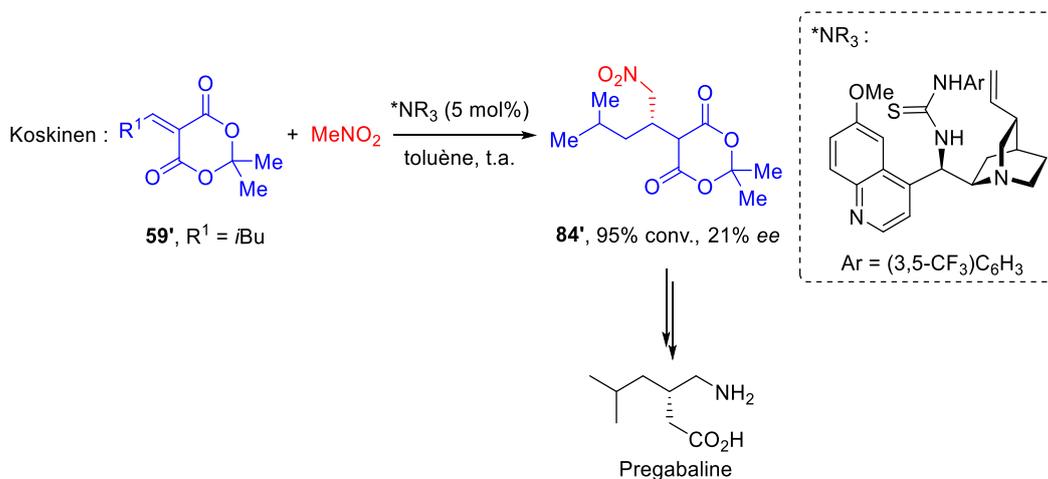


Schéma 28.

En 2012, l'équipe de Zhang et Feng a publié des travaux exploitant l'alkylidène de l'acide de Meldrum **85'** et des  $\beta$ -naptols **86'** pour la synthèse énantiosélective organocatalysée d'analogues de  $\beta$ -arylsplitomycines **87'**, une molécule avec une activité inhibitrice des sirtuines (Schéma 29).<sup>50</sup> Les auteurs émettent l'hypothèse que le catalyseur bifonctionnel  $R_3N^*$  - la thiourée de Takemoto - active la fonction phénol par sa partie base de Brønsted, et

<sup>49</sup> Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340.

<sup>50</sup> Wang, J.-Y.; Zhang, H.; Liao, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Feng, Y.-J.; Zhang, X.-M. *Synlett* **2012**, 23, 796.

l'accepteur de Michael par sa partie thiourée afin de catalyser la réaction de type Friedel-Crafts menant à l'intermédiaire **88'**. Une étape de cyclocondensation promue par le catalyseur permet, après élimination de la cyclohexanone, la formation de l'énolate d'ammonium **89'**. Une dernière séquence de décarboxylation-protonation régénère le catalyseur et fournit les  $\beta$ -arylsplitomycines **87'** avec de bons rendements (62-99%) et des excès énantiomériques allant de 4-79% *ee*. Il est à noter que l'utilisation d'un dérivé de l'acide de Meldrum **85'** comportant une cyclohexanone en lieu et place des *gem*-diméthyles permet une amélioration des excès énantiomériques obtenus.

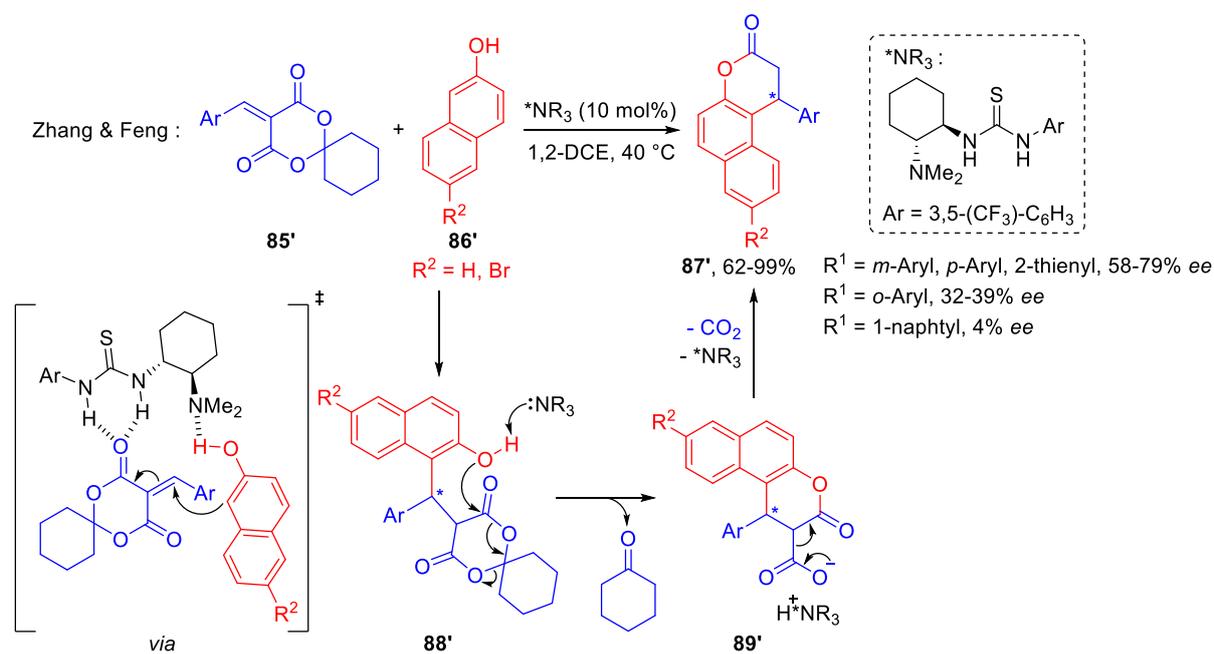


Schéma 29.

L'équipe de Du et Chen a réalisé une réaction tétracomposés énantiosélective organocatalysée pour accéder à des molécules spiraniques (Schéma 30).<sup>51</sup> La formation de l'alkylidène de l'acide de Meldrum **53'** a lieu *in situ*, tout comme la formation de la diénone **91'**. Cette dernière va pouvoir former l'intermédiaire triénamine **92'** en présence du catalyseur amine primaire. Cette triénamine nucléophile peut alors réaliser une addition conjuguée sur l'accepteur de Michael **53'** pour donner l'intermédiaire **93'**. Une dernière addition de Michael intramoléculaire permet alors de former **90'** après élimination du catalyseur avec 42% de rendement et 93% d'excès énantiomérique (un seul exemple).

<sup>51</sup> Xiao, W.; Zhou, Z.; Yang, Q.-Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3526.

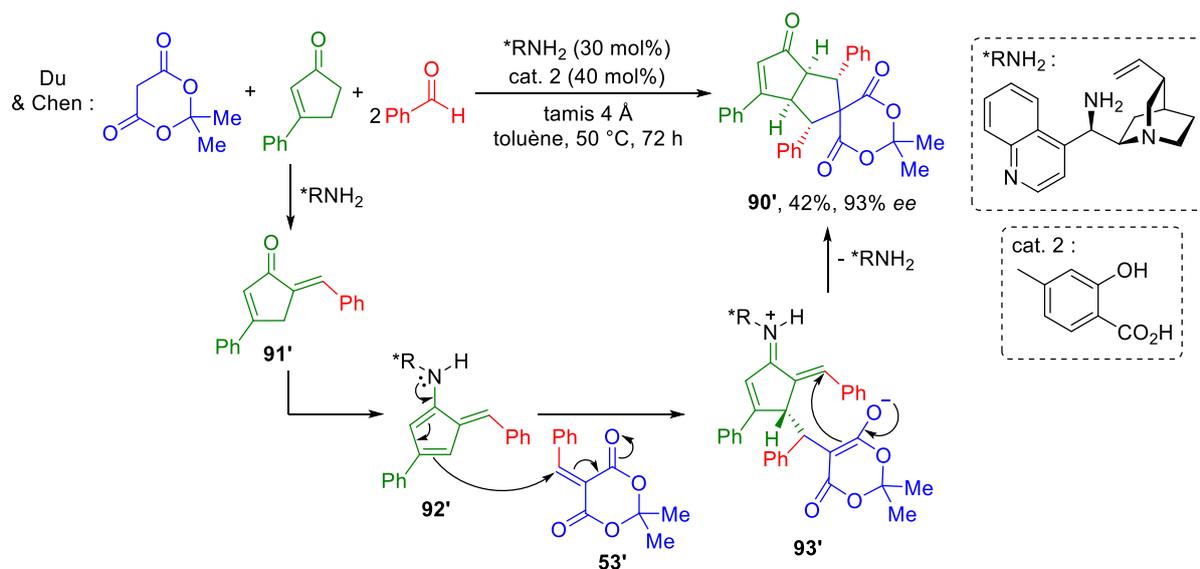


Schéma 30.

### I-3.2. Réactions d'hétéro-Michael organocatalysées sur les alkylidènes de l'acide de Meldrum

Jusqu'à récemment, les réactions énantiosélectives de cycloaddition ou de Michael sur les alkylidènes de l'acide de Meldrum impliquaient la formation initiale de liaisons C-C, que ce soit par organocatalyse ou catalyse par les métaux.

En 2014, notre équipe est parvenue à réaliser la première réaction d'aza-Michael catalytique et énantiosélective sur des alkylidènes de l'acide de Meldrum (Schéma 31).<sup>52</sup> Grâce à la formation *in situ* des alkylidènes de l'acide de Meldrum à l'aide d'un processus multicomposés organocatalysé impliquant les pyrazolidinones de départ **94'**, les bicyclo[3.3.0]octanadiones **95'** ont été obtenues avec de bons rendements (26-80%) et de bons excès énantiomériques allant de 74-92% *ee*.

<sup>52</sup> Pair, E.; Berini, C.; Noel, R.; Sanselme, M.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10218.

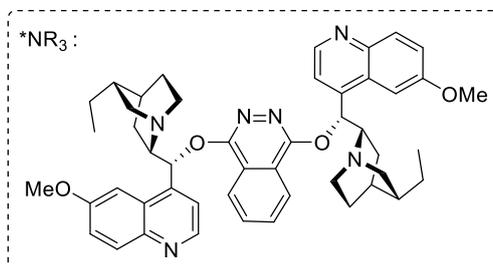
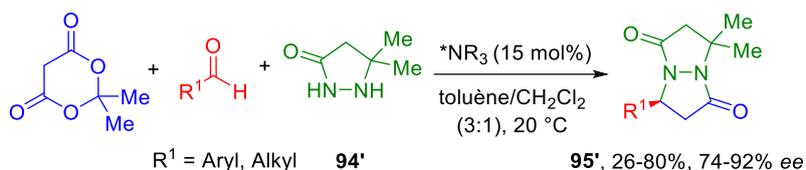


Schéma 31.

Une réaction multicomposés KaMC (Knoevenagel-aza-Michael-Cyclocondensation) originale a été mise en lumière suivant le Schéma 32.

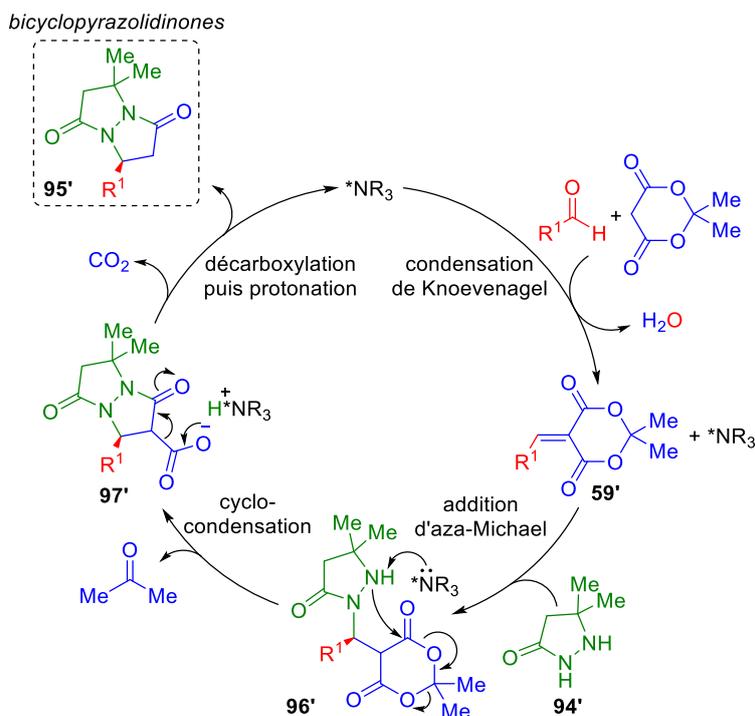


Schéma 32.

La base de Brønsted chirale catalyse dans un premier temps la réaction de condensation de Knoevenagel entre l'acide de Meldrum et l'aldéhyde pour générer *in situ* l'alkylidène de l'acide de Meldrum **59'**. L'étape d'addition d'aza-Michael de la pyrazolidinone **94'** prend place à la fois de manière énantiosélective grâce à l'organocatalyseur, mais aussi de manière chimiosélective sur l'azote de la fonction amide pour conduire à l'adduit **96'**. Une réaction de cyclocondensation conduit à la perte d'une molécule d'acétone. Le carboxylate d'ammonium

**97'** subit une réaction de protonation décarboxylante permettant de régénérer le catalyseur et de former la bicyclopiazolidinone **95'**.

Par extension de cette réaction multicomposés KaMC, l'emploi d'hydroxylamines *N*-protégées **98'** a permis l'obtention d'isoxazolidin-5-ones **99'** en version racémique (55-86%) et diastéréosélective à partir d'aldéhydes chiraux pour conduire à des *rd* compris entre 77:23 et 98:2 (Schéma 33).<sup>53</sup> Cette approche constitue, à notre connaissance, la première synthèse multicomposés et catalytique d'isoxazolidin-5-ones.

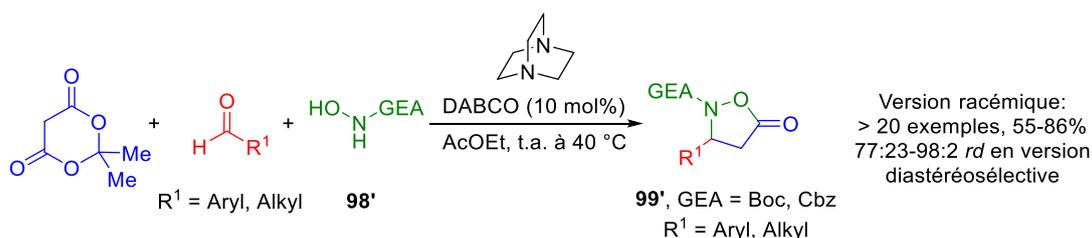


Schéma 33.

Dans ce contexte, il a semblé naturel de développer une version énantiosélective de cette réaction multicomposés. Toutefois, malgré un large criblage d'organocatalyseurs appliqué à la réaction du dihydrocinnamaldéhyde **100'**, de la *N*-Boc hydroxylamine **101'** et de l'acide de Meldrum, les excès énantiomériques obtenus sont restés faibles avec, par exemple, 23% *ee* en présence de cinchonidine (Schéma 34).

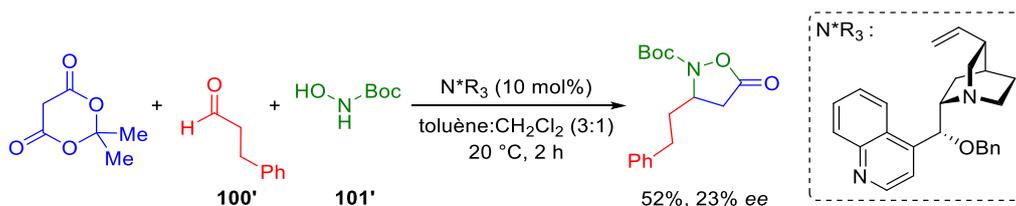


Schéma 34.

En conclusion, l'alkylidène de l'acide de Meldrum a été exploité comme une plateforme d'intérêt pour diverses réactions d'annélation et d'addition de Michael organocatalysées avec de bons excès énantiomériques. Cependant, l'essentiel de ces réactions concerne la formation de liaisons C-C. Quelques méthodes exploitent le caractère électrophile des carbonyles de l'alkylidène afin de réaliser des réactions de cyclocondensation lors de la formation de liaison C-O et donnant accès à des hétérocycles. Un seul précédent de formation directe d'une liaison

<sup>53</sup> Berini, C.; Sebban, M.; Oulyadi, H.; Sanselme, M.; Levacher, V.; J.-F. Brière *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5408.

C-N énantiosélective lors d'une réaction d'aza-Michael sur des alkylidènes de l'acide Meldrum a été établi par notre équipe. Cette réaction multicomposés KaMC permet un accès à un hétérocycle complexe en exploitant également le caractère électrophile des groupements carbonyles de l'alkylidène. Cependant, les tentatives d'extension de cette réaction de KaMC à la préparation énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones se sont révélées inefficaces jusqu'à présent. La thématique de ma thèse s'inscrit dans la continuité de ces travaux. L'objectif central de mes travaux sera de développer des réactions multicomposés KaMC organocatalysées et efficaces pour la construction d'isoxazolidin-5-ones en tant que précurseurs d'acides  $\beta$ -aminés.



## II. Résultats et discussions

### II-1. Synthèse énantiosélective d'isoxazolidin-5-ones

#### II-1.1. Hypothèses de travail

Le développement d'une version énantiosélective efficace de la réaction KaMC pour accéder aux isoxazolidin-5-ones fait émerger deux axes de travail principaux : maîtriser la réactivité des hydroxylamines employées comme nucléophiles et trouver un catalyseur efficace dans le cadre de la réaction. En effet, les travaux réalisés auparavant par notre équipe ont démontré la réactivité importante de la *N*-Boc hydroxylamine conduisant à des temps de réactions courts (2 heures) à température ambiante sur une large variété d'aldéhydes (aliphatiques comme aromatiques).<sup>53</sup> Toutefois, les excès énantiomériques obtenus étaient assez faibles (< 23% ee) et des réactions tests préliminaires (*vide infra*) avaient montré des réactions non-catalysées de fond.<sup>53</sup>

Dans ce contexte, nous avons donc émis l'hypothèse que l'emploi de dérivés d'hydroxylamines *N*-protégées avec un motif urée permettrait de moduler la réactivité de ces dernières (Schéma 35a). Cela implique également de trouver un organocatalyseur en mesure de catalyser efficacement à la fois la réaction de Knoevenagel ainsi que la réaction formelle et énantiosélective d'aza-Michael avec ces nouveaux bis-nucléophiles (Schéma 35c). En effet, il est nécessaire que l'accepteur de Michael soit consommé assez rapidement pour ne pas être engagé dans des réactions secondaires indésirables, comme des additions sur l'alkylidène de l'acide de Meldrum conduisant au produit **3** (Schéma 35c). Sur la base de l'expertise du laboratoire, nous avons envisagé des catalyseurs de type base de Brønsted dérivés des alcaloïdes du *Cinchona* (Schéma 35b). Il serait également possible de les utiliser en tant que catalyseurs bifonctionnels notamment *via* des fonctions donneuses de liaisons hydrogène au sein des dérivés de type cupréine. L'équipe a également fait de sa spécialité la préparation et l'utilisation des paires d'ions coopératifs et notamment de bétaïnes dérivées des alcaloïdes du *Quinquina*, que nous souhaitons mettre à profit à travers ce sujet. Nos hypothèses de départ quant à l'utilisation de catalyseur de type base de Brønsted bifonctionnel ou non lors d'une

réaction d'addition de type (3+2) avec les hydroxylamines sont représentées sur le Schéma 35d.<sup>54</sup>

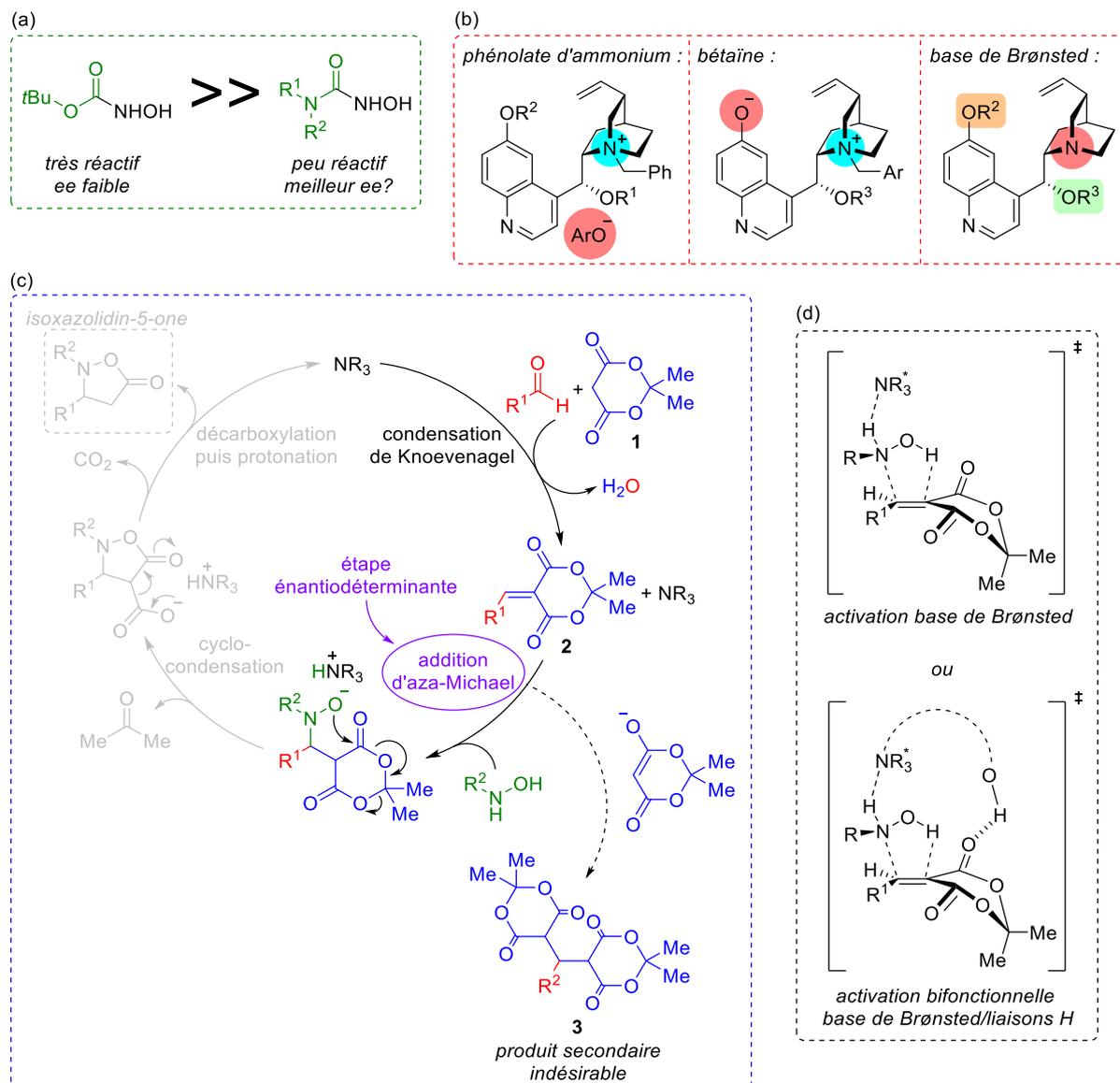


Schéma 35.

## II-1.2. Préparation des substrats

### II-1.2.1. Préparation du benzylidène de l'acide de Meldrum

Afin de préparer le benzylidène de l'acide de Meldrum **2**, un intermédiaire clé de notre cycle catalytique, nous avons choisi la méthode décrite par Fillion (Schéma 36).<sup>55</sup> L'acétate de

<sup>54</sup> Le mécanisme supposé d'addition (3+2) est identique à celui proposé dans la littérature pour les *N*-benzyl hydroxylamines (cf. travaux en référence <sup>20</sup>)

<sup>55</sup> Dumas, A. M.; Seed, A.; Zorzitto, A. K.; Fillion, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7072.

pyrrolidinium permet de catalyser la réaction de condensation de Knoevenagel entre l'acide de Meldrum **1**, en léger excès, et le benzaldéhyde.

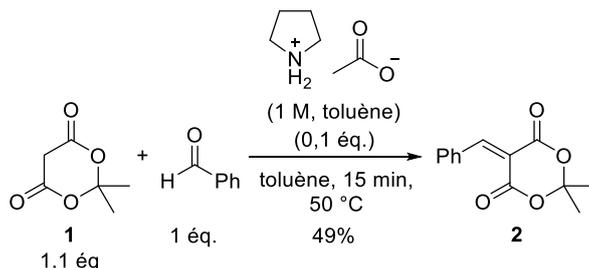


Schéma 36.

Cette méthode présente l'avantage de former directement le benzylidène **2** en minimisant la formation de l'adduit **3** provenant de l'addition de l'énolate de Meldrum sur le benzylidène (cf. Schéma 35c).

#### II.1.2.2. Préparation des dérivés de type hydroxyurée

Différentes méthodes ont été décrites dans le but de former ces dérivés de type hydroxyurée (Schéma 37). L'emploi de chlorures de carbamoyle **4** commerciaux permet d'introduire directement l'hydroxylamine sous forme de chlorhydrate et d'une base aminée (triéthylamine) ou carbonatée (carbonate de potassium)<sup>56</sup> pour former les hydroxyurées **9**. Il est également possible d'introduire l'hydroxylamine *O*-benzyl par cette méthode, facilitant la purification du composé **6** issu de la réaction. Ce composé protégé est accessible à partir d'une amine, de carbonyldiimidazole (CDI) et de la *O*-benzylhydroxylamine par ajouts séquentiels.<sup>57,58</sup> La déprotection des composés *O*-benzylés **6** se fait par clivage au palladium sur charbon ou par des catalyseurs empoisonnés tels que le catalyseur de Rosenmund (Pd/BaSO<sub>4</sub>) pour conduire aux hydroxyurées **9**.<sup>60,59</sup> Le précurseur de type carbamate **5** a également été exploité dans la littérature afin d'accéder directement aux hydroxylamines **9** ou leur dérivés *O*-benzyl **6**.<sup>60,61</sup> Ici, l'amine encombrée vient s'ajouter sur l'intermédiaire réactif de type isocyanate, généré à partir du précurseur **5**.

<sup>56</sup> Huang, J.; Zou, Z.; Kim-Shapiro, D. B.; Ballas, S. K.; King, S. B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3748.

<sup>57</sup> Mannino, C.; Nievo, M.; Machetti, F.; Papakyriakou, A.; Calderone, V.; Fragai, M.; Guarna, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7392.

<sup>58</sup> Romine, J. L.; Martin, S. W.; Meanwell, N. A.; Epperson, J. R. *Synthesis* **1994**, 946.

<sup>59</sup> Defoin, A.; Fritz, H.; Schmidlin, C.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 554.

<sup>60</sup> Parrish, D. A.; Zou, Z.; Allen, C. L.; Day, C. S.; King, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8841.

<sup>61</sup> Allen, M. A.; Ivanovich, R. A.; Polat, D. E.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6574.



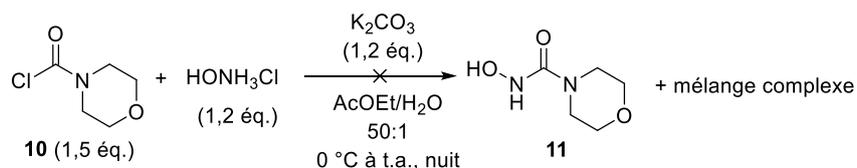


Schéma 38.

Nous avons donc employé le dérivé *O*-benzylé de l'hydroxylamine, libéré *in situ* par la triéthylamine à partir du chlorhydrate correspondant (Schéma 39). Nous avons obtenu le composé *O*-benzylé **12** avec 80% de rendement sans purification nécessaire.<sup>57</sup>

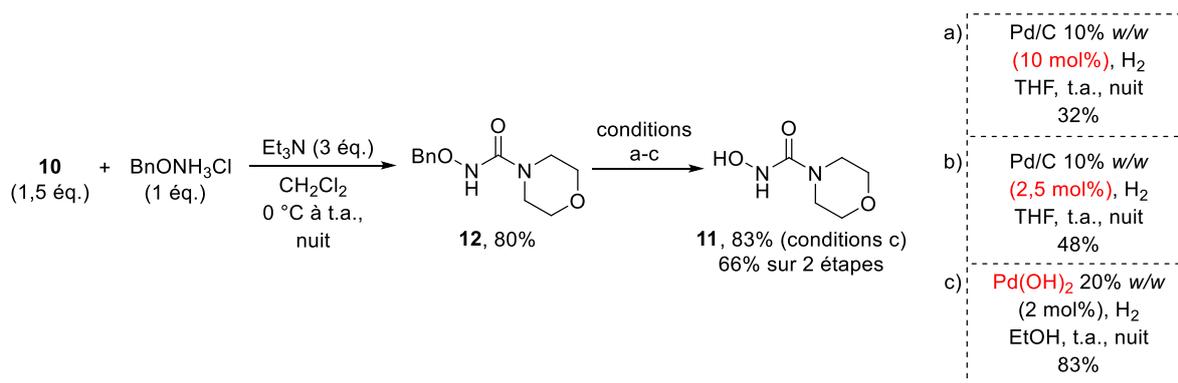


Schéma 39.

Le clivage a été réalisé dans un premier temps à l'aide de palladium sur charbon à 10% molaire sous atmosphère d'hydrogène. Cette méthode a fourni l'hydroxyurée **11** de façon pure, après simple filtration du palladium puis trituration, mais avec un faible rendement de 32% (Schéma 39, conditions a). Une diminution de la charge catalytique à 2,5 mol% de palladium n'a pas permis d'augmenter significativement le rendement obtenu (48%, conditions b). Nous avons opté pour un catalyseur empoisonné, le catalyseur de Pearlman. L'emploi de ce dernier à seulement 2 mol% a permis d'obtenir le composé **11** avec 83% de rendement (conditions c), soit 66% sur les deux étapes successives. Il est possible que l'emploi de Pd/C ait conduit à des ruptures de la liaison N-O.

Afin d'obtenir des hydroxyurées substituées par des chaînes alkyles, les chlorures de carbamoyle disubstitués par des méthyles **13** ou *isopropyles* **15** ont été engagés avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de carbonate de potassium (Schéma 40). Ici, les hydroxyurées correspondantes ont pu être obtenues pures avec des rendements moyens de 33% pour la *N,N*-diméthylhydroxyurée **14** et 56% pour la *N,N*-diisopropylhydroxyurée **16**. Il est à noter que ce composé est assez apolaire et peut être purifié sur colonne de gel de silice.

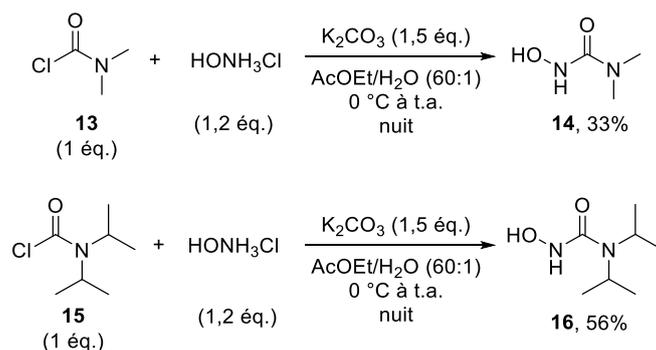


Schéma 40.

Souhaitant accéder à des dérivés d'urée présentant une plus grande variété de substitution ainsi qu'un encombrement stérique plus important, nous avons poursuivi nos efforts de synthèse d'hydroxyurées. Après un essai infructueux suivant les conditions décrites dans le Schéma 41, la *N,N*-diphénylhydroxyurée **18** a pu être préparée à partir du chlorure de carbamoyle correspondant **17** et d'un léger excès de chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de triéthylamine (Schéma 41). Cependant, la réaction est peu efficace et le produit s'est avéré peu stable, le rendement après purification n'étant que de 8%.

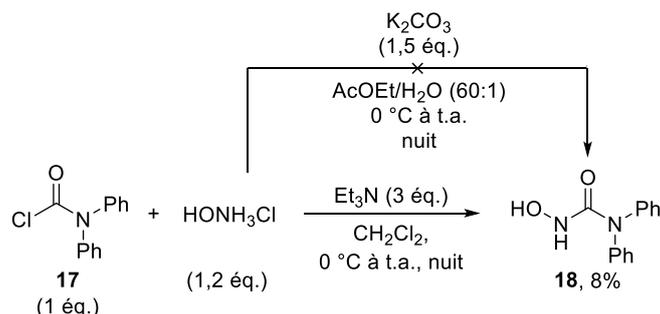


Schéma 41.

Afin d'accéder à des hydroxyurées dotées de chaînes alkyles encombrées, nous avons entrepris la synthèse de la *N-tert*butyl-*N*-méthylhydroxyurée. Le chlorure de carbamoyle **20** correspondant n'étant pas disponible commercialement, nous avons essayé de le préparer. La préparation de tels dérivés encombrés de type carbamoyle a déjà été décrite et nécessite l'emploi de l'amine encombrée avec du triphosgène **19**, plus facile à manipuler et moins dangereux que le phosgène (Schéma 42).<sup>64</sup> Cependant, aucune des trois conditions mises en œuvre n'a permis de former le produit **20** : en présence de triéthylamine (afin de piéger l'acide chlorhydrique formé durant la réaction) à température ambiante (conditions a), à reflux du

<sup>64</sup> Tilley, J. N.; Sayigh, A. A. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *28*, 2076.

toluène (conditions b) ou à reflux du toluène sans base (conditions c). Seul le chlorure de *N*-méthyl-*N*-*tert*butylammonium a été récupéré à la fin de chacune de ces réactions.

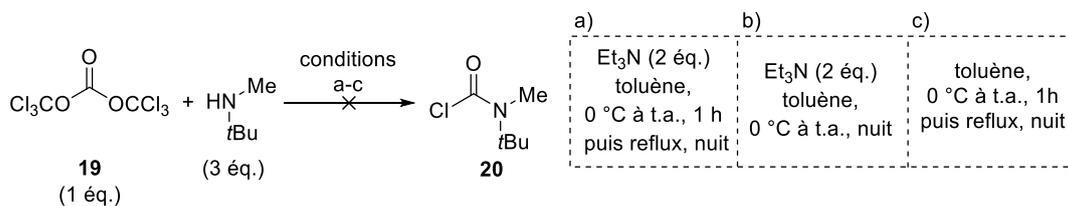


Schéma 42.

Nous avons ainsi envisagé la préparation de l'hydroxyurée par une voie inverse, c'est-à-dire en introduisant l'amine encombrée sur le carbonyle contenant déjà la fonction hydroxylamine protégée. Nous avons donc préparé le précurseur **22** en additionnant la *O*-benzyl hydroxylamine (préparée au préalable à partir du chlorhydrate correspondant et de triéthylamine dans le MeOH) sur le chloroformate de 4-nitrophényle **21** en présence de pyridine (Schéma 43). L'électrophile **22** a été obtenu avec un rendement de 43%.<sup>60</sup>

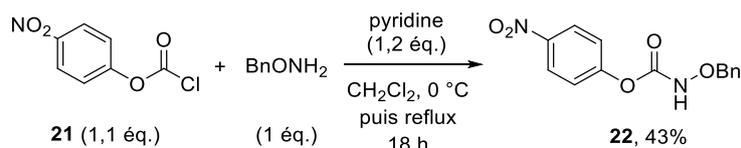


Schéma 43.

L'hydroxylamine *O*-benzylée **23** a pu être générée à partir de la *N*-*tert*butyl-*N*-méthylamine et du précurseur **22** en présence de DIPEA avec 90% de rendement (Schéma 44, conditions a). Cependant, un autre mode opératoire de la littérature a été aussi testé en parallèle. L'amidure *t*BuMeN<sup>-</sup>Li (généralisé à l'aide de *n*BuLi) a été additionné sur le composé **22** pour conduire au composé **23** avec 97% de rendement (conditions b).<sup>65</sup> Une tentative de déprotection du groupement benzyle à l'aide du catalyseur de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>, conditions c) sous atmosphère d'hydrogène s'est révélée infructueuse avec seulement 10% de rendement. L'utilisation du catalyseur de Rosenmund (Pd/BaSO<sub>4</sub>, conditions d) a permis d'obtenir l'hydroxyurée encombrée **24** avec 87% de rendement après purification.

<sup>65</sup> Grzyb, J. A.; Shen, M.; Yoshina-Ishii, C.; Chi, W.; Brown, R. S.; Bateya, R. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7153.

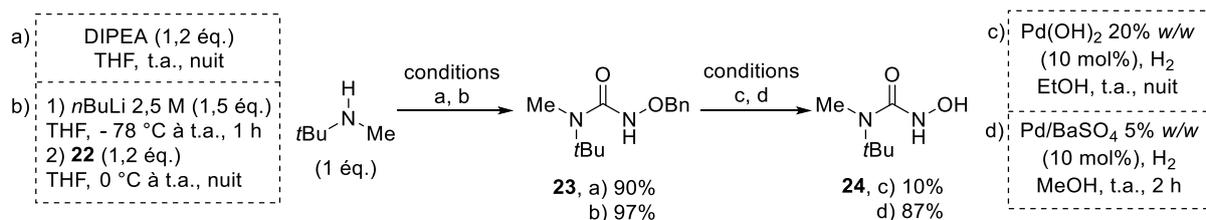


Schéma 44.

La synthèse d'une dernière hydroxyurée encombrée comportant un pendant *tert*butylisopropylamine a été envisagée. Les conditions a) du Schéma 44 (DIPEA, THF, t.a.) se sont révélées inefficaces avec cette amine plus encombrée. Une autre tentative exploitant la méthode de formation de l'amidure de lithium à l'aide de *n*BuLi pour substituer le carbamate **22** a été réalisée, fournissant l'hydroxyurée protégée **25** mais avec seulement 59% de rendement brut (Schéma 45). La déprotection du composé **25** en hydroxyurée **26** à l'aide du catalyseur de Rosenmund n'a malheureusement conduit qu'à la dégradation du produit.

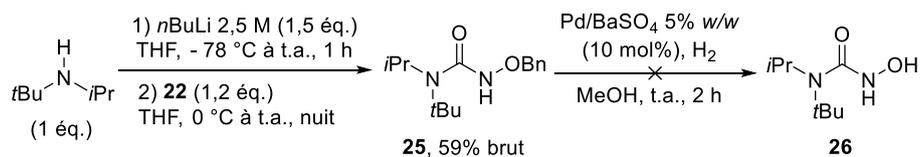


Schéma 45.

Suivant une procédure de la littérature,<sup>58</sup> une tentative de couplage au carbonyldiimidazole (CDI) afin d'introduire la *O*-benzylhydroxylamine puis l'amine sur le composé carbonylé activé n'a pas conduit au produit escompté (Schéma 46).

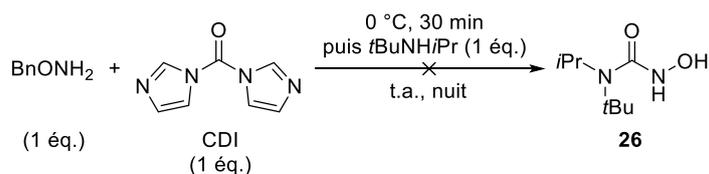


Schéma 46.

Une dernière tentative de formation du chlorure de carbamoyle **27** à partir de la *tert*butylisopropylamine et de triphosgène **19** en présence de carbonate de sodium à température ambiante ou à reflux, n'a pas permis d'obtenir le produit attendu (Schéma 47).<sup>58</sup>

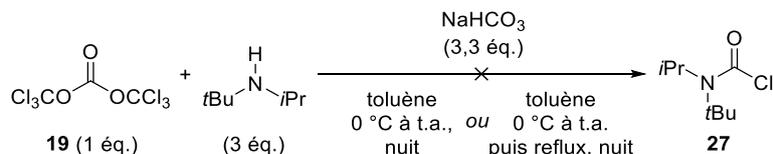
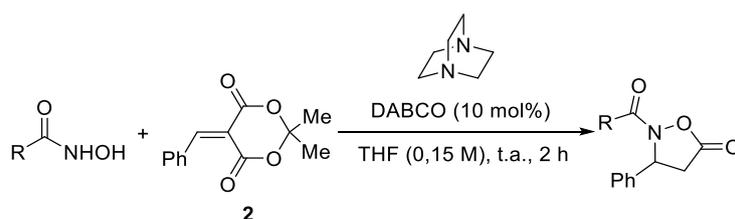


Schéma 47.

Nous avons ainsi pu préparer une petite librairie de bis-nucléophiles de type hydroxyurée disubstituée. Toutefois, nous avons rencontré des limitations lorsque l'encombrement stérique apporté par les substituants du pendant amine était trop important (groupements *tert*butyl, *isopropyl*).

### II-1.3. Essais préliminaires

Afin de valider notre hypothèse selon laquelle les hydroxyurées présentent une réactivité moins importante que la *N*-Boc hydroxylamine lors de l'addition d'aza-Michael, notamment en absence de catalyseur, certains essais préliminaires ont été réalisés en réaction dicomposés (Tableau 1). La *N*-Boc hydroxylamine réagit rapidement avec le benzylidène de l'acide de Meldrum **2** en présence de DABCO pour former l'isoxazolidin-5-one correspondante avec 60% de conversion en 2 heures dans le THF (entrée 1). Cependant, une conversion proche de 51% a été observée en absence de catalyseur. Ce phénomène peut expliquer que de faibles excès énantiomériques avaient été obtenus jusqu'à maintenant dans cette série (Cf. Schéma 34).



Entrée	R	Conversion (%) <sup>a</sup>	Conversion sans DABCO (%)
1		61	51
2		63	0
3		54	0

<sup>a</sup> Conversion du benzylidène en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut.

Tableau 1.

Le dérivé d'hydroxyurée contenant un pendant morpholine (entrée 2) réagit aussi rapidement que la *N*-Boc hydroxylamine en présence de catalyseur (63% de conversion), mais ne conduit à aucune réaction de fond non-catalysée. De même, le dérivé d'hydroxyurée contenant un pendant *N,N*-diméthyle (entrée 3) permet d'atteindre une conversion de 54% en 2 heures seulement en présence de DABCO comme base de Brønsted, sans qu'aucune réaction de fond ne soit observée sans catalyseur.

Les dérivés d'hydroxyurée semblent être adéquats car ils évitent les processus de fond, non-catalysés et donc racémiques, et devraient faciliter le développement d'une version énantiosélective de cette réaction. De plus, ils offrent une réactivité comparable à celle de la *N*-Boc hydroxylamine en présence d'un catalyseur de type base de Brønsted comme le DABCO. L'étape suivante a alors été d'identifier un catalyseur chiral adéquat.

### II-1.3.1. Les paires d'ions coopératifs de type phénolates d'ammonium et les bétaines

Les paires d'ions coopératifs sont apparues au fil des ans comme une classe distincte d'organocatalyseurs pouvant impliquer plusieurs modes d'activation différents agissant de manière synergique au sein du cycle catalytique. L'équipe de Wynberg a décrit le premier exemple de réaction énantiosélective impliquant une paire d'ions coopératifs de type fluorure d'ammonium, générée *in situ* par métathèse ionique entre un chlorure d'ammonium quaternaire chiral et le fluorure de potassium (Schéma 48).<sup>66</sup> L'ion fluorure, en tant que base de Brønsted, peut déprotoner le nitrométhane, tandis que l'ammonium active la chalcone par le biais à la fois de sa fonction alcool (donneuse de liaison hydrogène) et de sa partie cationique (liaisons hydrogène et interactions électrostatiques), lui apportant ainsi un environnement chiral. Contrairement aux catalyseurs par transfert de phase, dont l'anion ne participe pas activement au cycle catalytique, les deux ions agissent dans ce cas de façon synergétique pour catalyser la réaction.

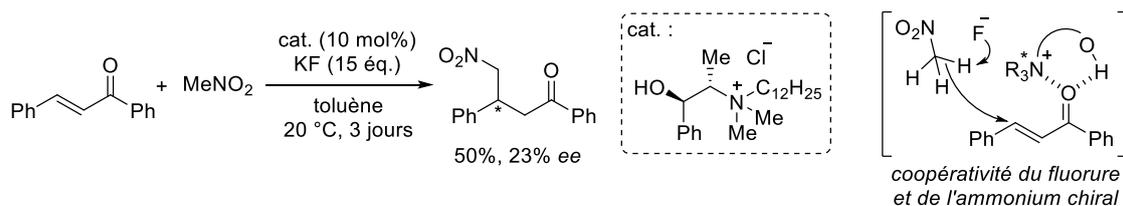


Schéma 48.

Ces travaux pionniers ont ouvert la voie au développement de nombreux types de paires d'ions coopératifs allant désormais bien au-delà des sels d'ammonium quaternaire chiraux.<sup>67</sup> Cependant, dans le cadre de ma thèse, nous nous sommes intéressés à une évolution plus récente des fluorures d'ammoniums que sont les phénolates d'ammoniums et les bétaines

<sup>66</sup> Colonna, S.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 238.

<sup>67</sup> Pour une revue sur les paires d'ions coopératifs en organocatalyse asymétrique : Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696.

(Figure 7).<sup>68</sup> En effet, bien que ces organocatalyseurs  $R_4NF$  soient très intéressants, ils présentent des inconvénients en terme de manipulation et de stabilité : ils sont très hygroscopiques et ne peuvent être stockés longtemps sans dégradation. Des paires d'ions coopératifs comportant un anion bifluorure d'hydrogène  $HF_2^-$  ont été mises au point afin de diminuer ces inconvénients.<sup>69</sup>



Figure 7.

Le remplacement du contre-cation fluorure par des phénolates a permis de palier aux problèmes d'hygroscopie et de stabilité. De plus, la nucléophilie ainsi que la basicité du phénolate peuvent être facilement modulées en variant la substitution de la partie aromatique, permettant ainsi d'utiliser ces catalyseurs de façon synergétique soit comme base de Brønsted soit comme base de Lewis (Schéma 49).

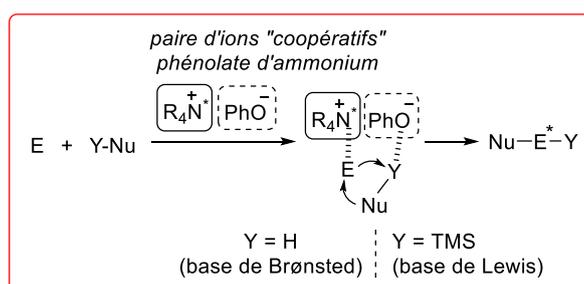


Schéma 49.

Ainsi, quelques familles de paires d'ions coopératifs  $R_4N^*OAr$  ont été développées, notamment à partir de dérivés du *Quinquina* (Figure 8a et b) ou de structures à chiralité axiale de type  $C_2$  pour assurer l'information chirale sur la partie cationique (Figure 8c).

<sup>68</sup> Pour une revue sur les fluorures d'ammoniums quaternaires chiraux : Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526.

<sup>69</sup> Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843.

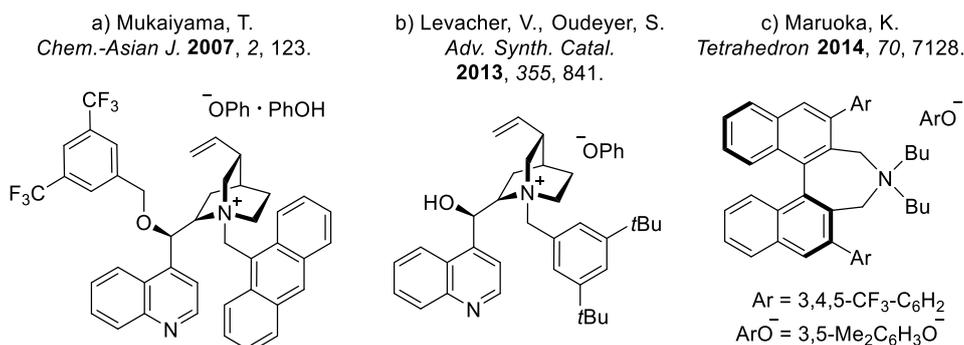


Figure 8.

Lors de développements plus récents, la charpente aromatique des phénolates a permis de lier de façon covalente ces derniers à leur partenaire ammonium, faisant ainsi naître une nouvelle classe de composés appelée bétaines. Ces nouveaux organocatalyseurs pourraient former des états de transition mieux organisés *via* plusieurs interactions de faible énergie permettant de réaliser des additions de façon *pseudo*-intramoléculaires, contribuant ainsi à une augmentation de la stéréosélectivité de la réaction (Schéma 50).

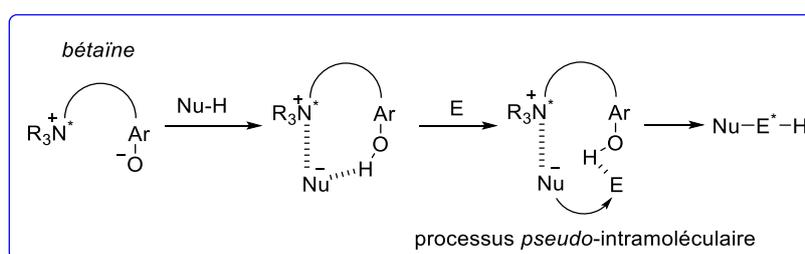


Schéma 50.

Ces catalyseurs bifonctionnels ont fait l'objet d'études récentes de la part de quatre groupes de recherche différents (Figure 9).<sup>70</sup> Le groupe de Ooi a fortement contribué au développement des bétaines en organocatalyse asymétrique en exploitant des ammoniums à chiralité axiale de type  $C_2$  (Figure 9a). Quelques bétaines dérivées du *Quinquina* ont également été développées (Figure 9b, c et d) dont un cas en particulier qui utilise comme phénolate un dérivé du BINOL comportant un élément de chiralité axiale (Figure 9b). Notre équipe a contribué dans ce domaine en faisant porter la fonction phénolate sur l'ossature quinoléine de composés du *Quinquina* dérivés de quinine ou de quinidine. Ces catalyseurs, aisément accessibles, ont été utilisés comme base de Lewis (Figure 9d).<sup>71</sup> L'équipe de Deng a utilisé des

<sup>70</sup> Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 74.

<sup>71</sup> Claraz, A.; Landelle, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7693.

bétaïnes relativement proches et les a utilisées comme catalyseurs de type base de Brønsted (Figure 9c).<sup>72</sup>

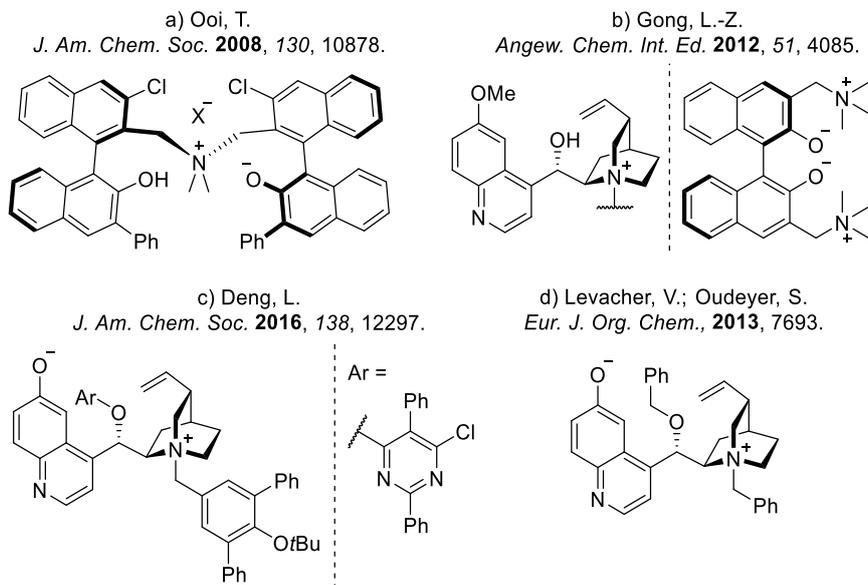


Figure 9.

Nous avons souhaité évaluer le potentiel de ces catalyseurs dans la réaction KaMC avec comme hypothèse que ces organocatalyseurs chiraux pourraient organiser l'état de transition de l'étape de réaction d'aza-Michael afin d'obtenir de bons excès énantiomériques. La partie phénolate pourraient activer le dérivé d'hydroxylamine tandis que la partie ammonium activerait un des groupements carbonyle de l'alkylidène de l'acide de Meldrum (Figure 10).

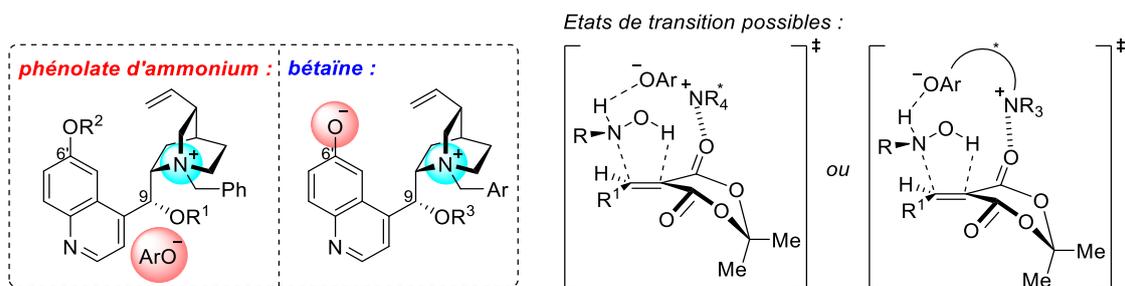


Figure 10.

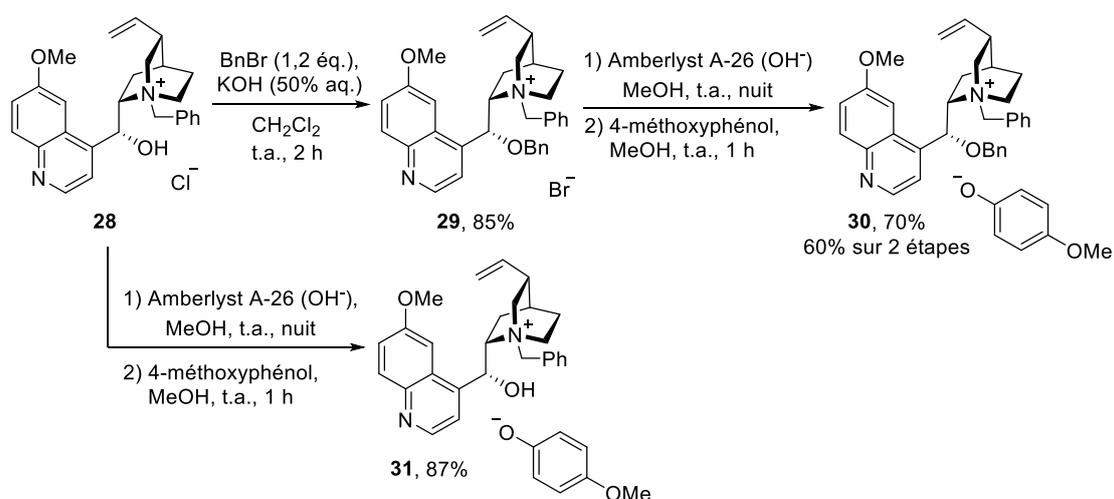
### I-1.3.1.1. Préparation des phénolates d'ammoniums et des bétaïnes

Suivant les procédures précédemment établies au sein du laboratoire, nous avons préparé deux différents phénolates d'ammonium dérivés du *Quinquina* à partir du chlorure de *N*-benzylquininium **28** (Schéma 51).<sup>71</sup> La *O*-benzylation de ce dernier en conditions biphasiques

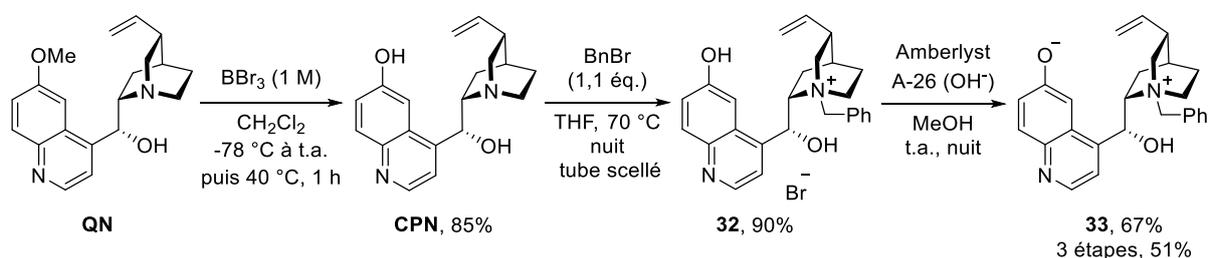
<sup>72</sup> Zhou, X.; Wu, Y.; Deng, Li *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12297.

a mené au bromure de quinium **29** avec 85% de rendement. L'utilisation d'une résine échangeuse d'ion Amberlyst A-26 sous forme OH<sup>-</sup> puis l'ajout du 4-méthoxyphénol permet de générer le phénolate d'ammonium **30** avec 70% de rendement (60% sur deux étapes). Le composé **28** a pu être converti en son phénolate d'ammonium correspondant **31** selon la même procédure d'échange d'ion sur résine puis d'introduction du 4-méthoxyphénol, avec un bon rendement de 87% (Schéma 51).

Nous avons ainsi préparé un phénolate d'ammonium encombré en position C9 par un groupement benzyle ainsi que sa variante comportant un alcool libre à cette même position.



Nous avons ensuite entrepris la synthèse de différentes bétaïnes dérivées du *Quinquina* possédant l'alcool en position C9 soit libre, soit substitué par un groupement benzyle selon les protocoles de la littérature.<sup>71,73,74</sup> Une première étape de déméthylation de la quinine **QN** par du BBr<sub>3</sub> a permis de fournir la cupréine **CPN** avec 85% de rendement (Schéma 52).



<sup>73</sup> Ding, R.; Zheng, B.; Wang, Y.; Peng, Y. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4128.

<sup>74</sup> Liu, X.; Li, H.; Deng, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 167.

La *N*-benzylation de cette dernière à l'aide de bromure de benzyle à température d'ébullition du THF mais en tube scellé a fourni le bromure de cupréinium **32** avec 90% de rendement. La bétaine correspondante **33** a pu être obtenue après déprotonation par la résine Amberlyst A-26 avec 67% de rendement (51% sur les trois étapes successives).

Une voie d'accès légèrement différente a été nécessaire à la préparation de la version *O*-benzylée de cette bétaine (Schéma 53). L'alcool en position C9 de la quinine **QN** est benzylé à l'aide de bromure de benzyle après déprotonation par de l'hydruide de sodium pour donner la quinine *O*-benzyl **QN-9-OBn** avec 86% de rendement. Une réaction de déméthylation à l'aide d'éthanethiolate de sodium permet de former la cupréine *O*-benzyl **CPN-9-OBn** sans affecter la fonction benzyle précédemment introduite, mais avec un faible rendement de 32%. En effet, l'emploi de BBr<sub>3</sub> est proscrit dans ce cas car il compromet la sélectivité de la réaction en réagissant avec l'éther benzyle en position C9. Une étape de quaternarisation par du bromure de benzyle, dans le THF à 80 °C fournit le bromure d'ammonium correspondant **34** avec 78% de rendement. La bétaine **35** est enfin obtenue par traitement sur résine Amberlyst A-26 avec un rendement de 71% (15% de rendement global sur les quatre étapes).

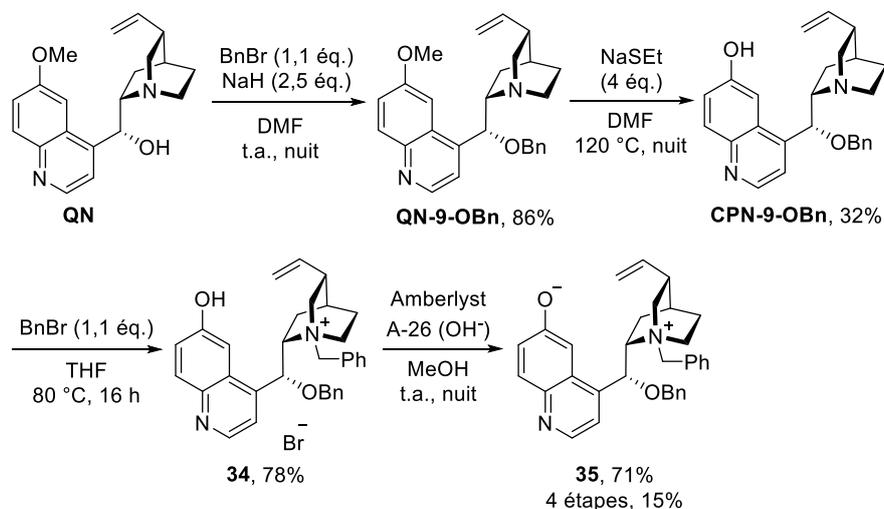


Schéma 53.

Ayant à disposition au sein du laboratoire le bromure d'ammonium **36** quaternarisé par un groupement naphтол,<sup>75</sup> nous avons réalisé l'étape de formation de la bétaine correspondante tel que décrit précédemment pour obtenir le catalyseur **37** avec 66% de rendement (Schéma 54).

<sup>75</sup> La préparation du précurseur **36** est décrite dans l'article suivant : Zhang, W.-Q.; Cheng, L.-F.; Yu, J.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4085.

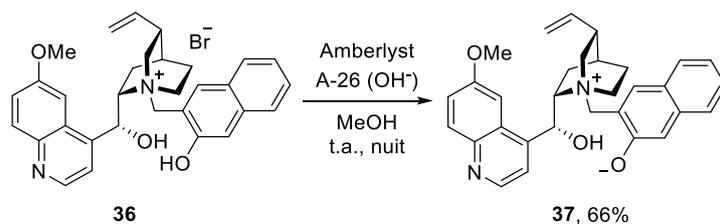
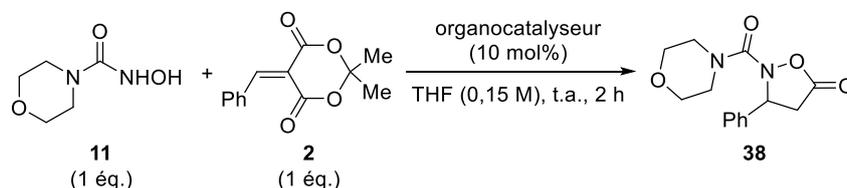


Schéma 54.

Cette petite librairie de bétaïnes diversement substituées sur l'alcool en C9 ou au niveau du groupement quaternarisant la partie quinuclidine vient compléter les phénolates d'ammonium préparés plus haut. Nous avons pu ensuite évaluer l'efficacité de ces organocatalyseurs en réaction d'aza-Michael dicomposés.

#### I-1.3.1.2. Evaluation des phénolates d'ammoniums et des bétaïnes en réaction d'aza-Michael

Afin de nous focaliser dans un premier temps sur l'étape énantiosélective de la KaMC, nous avons évalué les organocatalyseurs en réaction dicomposés avec le benzylidène de l'acide de Meldrum **2** préformé. Parmi les hydroxyurées préparées, nous avons choisi le dérivé de morpholine **11** pour réaliser les essais (Tableau 2).



Entrée	Catalyseur	Rendement isolé (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	<b>30</b>	13	1
2	<b>31</b>	10	2
3	<b>33</b>	36	3
4	<b>35</b>	12	0
5	<b>37</b>	20	2,5

<sup>a</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale.

Tableau 2.

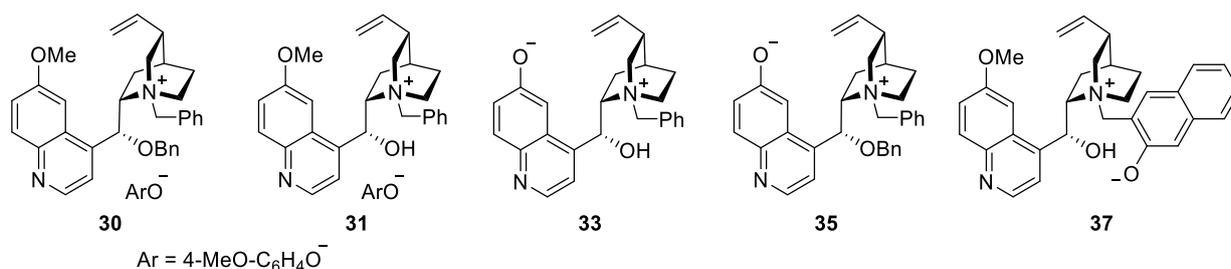


Figure 11.

Cette dernière avait démontré une bonne réactivité en présence de DABCO (63% de conversion en isoxazolidin-5-one, cf. Tableau 1) en réaction dicomposés racémique sur une période de 2 heures. Les résultats des essais en réaction dicomposés des cinq organocatalyseurs préparés (Figure 11) ont été compilés au sein du tableau 2. Les phénolates d'ammonium **30** et **31** (entrées 1 et 2) testés ont permis l'obtention des isoxazolidin-5-ones **38**, mais avec des rendements faibles (13 et 10% respectivement) et des excès énantiomériques quasi nuls ( $ee < 3\%$  dans les deux cas). Les bétaines **33**, **35** et **37** (entrées 3, 4 et 5) ont permis d'atteindre au mieux 36% de rendement (catalyseur **33**, entrée 3), mais les excès énantiomériques obtenus sont également très faibles (3%  $ee$ ). Il semblerait que les paires d'ions coopératifs et les bétaines chirales ne soient pas des catalyseurs adaptés à la préparation efficace des isoxazolidin-5-ones à partir d'hydroxyurées. L'exploration d'organocatalyseurs de type base de Brønsted tels que des amines tertiaires chirales dérivées du *Quinquina* a été envisagée.

### II-1.3.2. Les catalyseurs de type base de Brønsted dérivés du Quinquina

Lors des travaux préliminaires, les catalyseurs de type base de Brønsted dérivés des alcaloïdes du *Quiniquina* n'avaient pas permis d'accéder à des *N*-Boc isoxazolidin-5-ones avec de bons excès énantiomériques (23% d' $ee$  maximum). Cependant, ces organocatalyseurs pourraient former un couple efficace avec les bis nucléophiles que sont les hydroxyurées qui possèdent leur réactivité propre. En effet, ces derniers pourraient organiser l'état de transition de l'addition d'aza-Michael, notamment par le biais de fonctions donneuses de liaisons hydrogène dans le cas d'un catalyseur bifonctionnel (Figure 12).

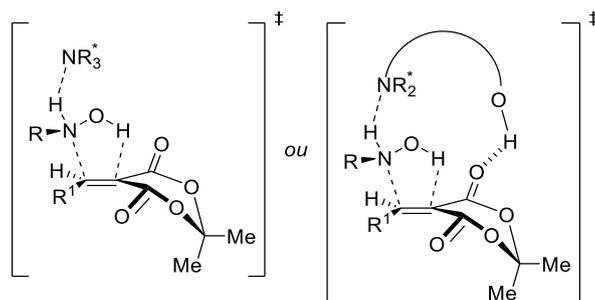


Figure 12.

Les dérivés du *Quinquina* font partie des catalyseurs les plus exploités en organocatalyse.<sup>76</sup> Depuis les travaux pionniers de Pracejus<sup>77</sup> puis Wynberg<sup>78</sup>, cette classe d'organocatalyseur a été très largement exploitée aussi bien en organocatalyse que comme ligand pour la catalyse organométallique, l'exemple le plus célèbre étant la dihydroxylation asymétrique de Sharpless.<sup>79</sup> Les deux pseudo-énantiomères de cette famille d'alcaloïde (couple quinine/cinchonidine et quinidine/cinchonine, voir Figure 13a) sont disponibles abondamment à partir de l'écorce du *Cinchona*. Leur utilisation au sein d'une réaction énantiosélective permet donc, dans de nombreux cas, l'accès aux deux énantiomères d'un produit donné.

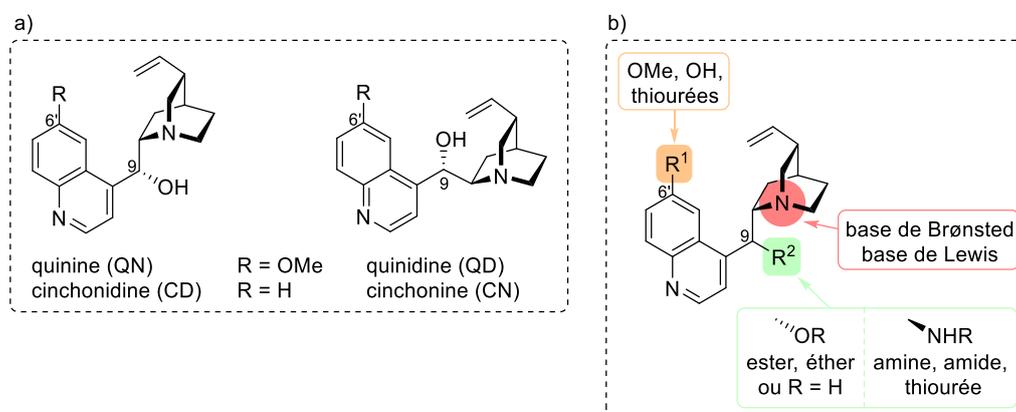


Figure 13.

La variété des structures disponibles et les différentes possibilités de modulation structurale font de ces organocatalyseurs une plateforme privilégiée pour le développement de réactions énantiosélectives (Figure 13b). Ainsi, l'amine tertiaire, c'est à dire la partie quinuclidine, peut

<sup>76</sup> a) *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*. Song, C. H.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2009**. b) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Dalko, P. I.; Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**.

<sup>77</sup> Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9.

<sup>78</sup> Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166.

<sup>79</sup> Pour une revue : Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

être exploitée en tant que base ou nucléophile chiral. De plus, des groupements donneurs de liaisons hydrogène tels qu'un alcool, une thiourée ou un amide peuvent être introduits en position 6' et 9. L'alcool secondaire et natif en C9 peut également être transformé en ester ou éther afin de moduler l'encombrement stérique ou les propriétés électroniques des catalyseurs élaborés.

Ces différentes variations structurales, ainsi que les solvants employés pour les réactions, ont aussi une influence sur la conformation adoptée par les catalyseurs dérivés du *Quinquina*. Plusieurs études concernant l'impact de la conformation de ces organocatalyseurs sur leur capacité d'induction chirale ont été publiées (Figure 14).<sup>80</sup> Des études théoriques ont ainsi montré, pour la quinine et la quinidine, que la conformation *anti*-ouverte est favorisée dans un solvant apolaire, tandis que les conformations fermées sont favorisées par un solvant polaire.<sup>81</sup> La présence d'un groupement ester en position C9 favorise le conformère *anti*-fermé alors qu'un groupement éther méthylique favorise la conformation *anti*-ouverte. La concentration du milieu ainsi que les interactions intermoléculaires viennent encore complexifier la conformation de ces catalyseurs en solution.

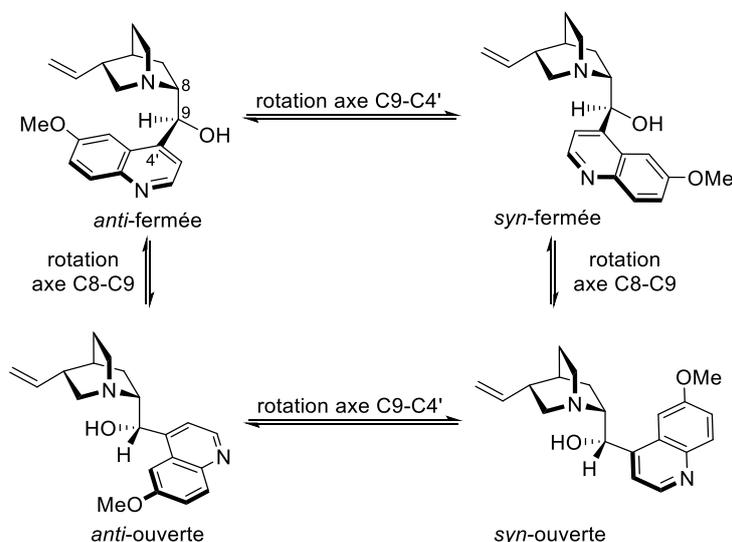


Figure 14.

Parmi les dérivés du *Quinquina*, les cupréines et cupréidines ont commencé à susciter un plus grand intérêt ces dernières années. En effet, la présence du groupement hydroxy en position C6' offre une fonction donneuse de liaison hydrogène supplémentaire, permettant ainsi une

<sup>80</sup> Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 95.

<sup>81</sup> a) Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069. b) Bürgi, T.; Baiker, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12920.

modulation plus fine du catalyseur sur le site libre en position C9 (Figure 15). Ces organocatalyseurs bifonctionnels permettent d'envisager une double activation de sites électrophiles et nucléophiles (cf. Figure 12). La  $\beta$ -ICPD, ou catalyseur d'Hatakeyama, a été l'un des premiers dérivés de cupréidine exploité en organocatalyse de façon efficace, notamment pour des réactions de type Morita-Baylis-Hillman.<sup>82</sup> Différents catalyseurs présentant des groupements éthers encombrés (*O*-benzyle, *O*-9-phénanthrényle, *O*-9-anthracényl méthyle, etc...) en position C9 ont été décrits dans la littérature. Des groupements esters variés ont également permis de décorer ces catalyseurs avec différents types d'aromatiques (dérivés de benzoyle) ou de chaînes aliphatiques (dérivés d'acétyle). L'ensemble de ces topologies permettent d'influer sur les caractéristiques stériques, électroniques et de conformation des catalyseurs, bien que ces effets ne soient pas toujours rationalisés.<sup>83</sup> D'autres part, plusieurs variations originales ont permis d'introduire une fonction thiourée en position C6' à la place de l'hydroxy (catalyseur de Hiemstra), un groupement diamine en C5' (catalyseur de Jørgensen) ou encore de former un dimère de la dihydrocupréine (DHCPN) sur une phtalazine ((DHCPN)<sub>2</sub>PHAL).<sup>84</sup> Ces différents types de catalyseurs bifonctionnels se sont avérés efficaces sur un large panel de réactions asymétriques telles que des additions conjuguées, des cyclopropanations,<sup>85</sup> des cycloadditions, des réactions de protonation,<sup>86</sup> des couplages oxydants,<sup>87</sup> etc...<sup>88</sup>

---

<sup>82</sup> Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.

<sup>83</sup> Pour une revue traitant des pK<sub>a</sub> des cupréines et dérivés : Ni, X.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 170.

<sup>84</sup> Li, F.; Li, Y.-Z.; Jia, Z.-S.; Xu, M.-H.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10186.

<sup>85</sup> Pour un exemple récent : Aitken, J. S.; Hammond, L. E.; Sundaram, R.; Shankland, K.; Brown, G. D.; Cobb, J. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13558.

<sup>86</sup> Pour un exemple récent : Kowalczyk, D.; Albrecht, Ł. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3981.

<sup>87</sup> Bogle, K. M.; Hirst, D. J.; Dixon, D. J.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4901.

<sup>88</sup> Pour des revues sur l'application des cupréines et cupréidines en organocatalyse : a) Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496. b) Bryant, L. A.; Fanelli, R.; Cobb, A. J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 429.

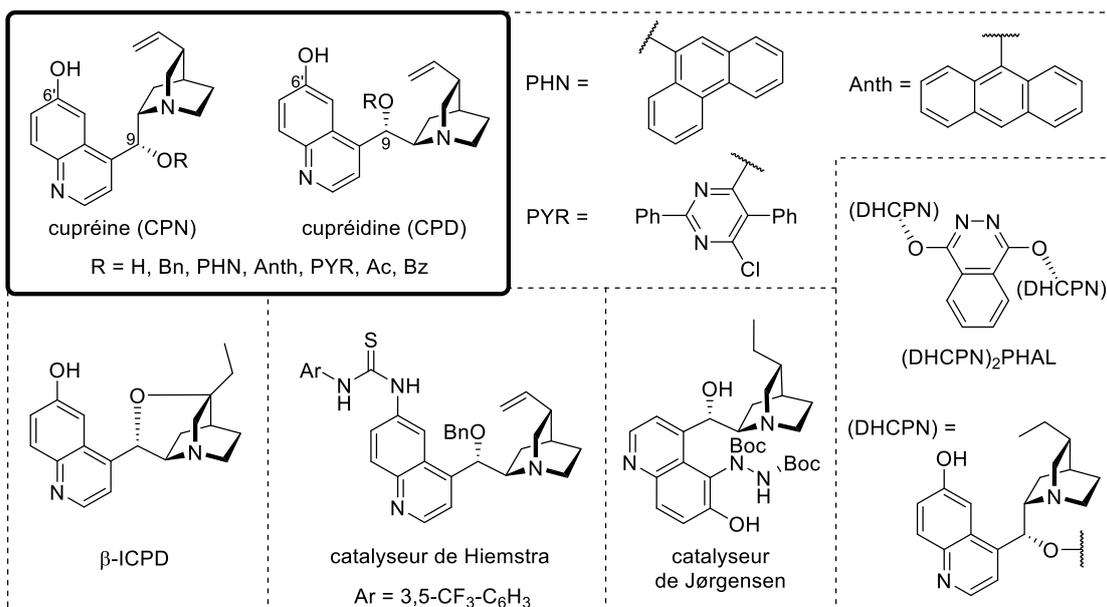


Figure 15.

Ces catalyseurs bifonctionnels dérivés de la cupréine et la cupréidine ont attiré notre attention durant la phase de criblage de catalyseurs, comme il sera discuté plus loin.

### II-1.3.2.1. Evaluation des dérivés classiques du *Quinquina*

Un premier criblage de catalyseurs commerciaux dérivés du *Quinquina* a été réalisé en réaction multicomposés (Schéma 55).

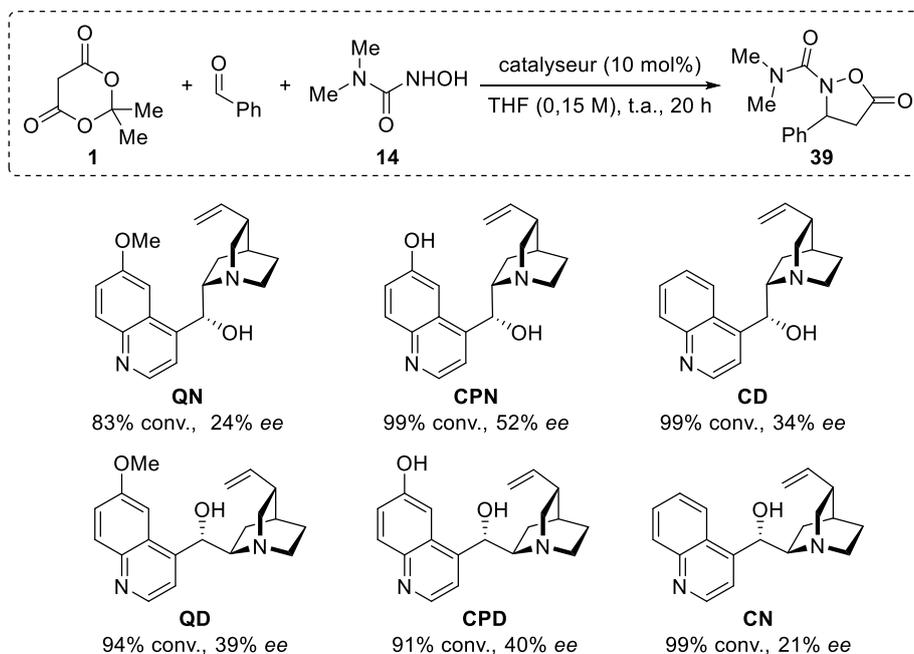


Schéma 55.

L'acide de Meldrum, le benzaldéhyde et la *N,N*-diméthylhydroxyurée ont été employés de façon équimolaire en présence de 10 mol% de catalyseur, dans le THF à température ambiante pendant 20 heures. Il est à noter que nous avons abandonné la *N*-morpholinehydroxyurée pour ce criblage car des résultats préliminaires ont révélé des problèmes de reproductibilité avec ce substrat. L'ensemble des dérivés ont permis d'obtenir des conversions élevées après 20 heures de réaction (83-99%). De plus, les excès énantiomériques obtenus avec la quinine (24% *ee*) et la cinchonine (21% *ee*) se sont avérés faibles mais du même ordre de grandeur que l'induction maximum obtenue jusqu'à maintenant avec la *N*-Boc hydroxylamine (23% *ee*). Les autres catalyseurs testés à savoir la quinidine, la cinchonidine, la cupréidine et la cupréine permettent d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 30%, le meilleur excès de 52% étant obtenu avec la cupréine.

Portés par cet excellent résultat préliminaire, nous avons alors envisagé la modulation de cet organocatalyseur dans le but d'améliorer sa capacité d'induction asymétrique.

#### II-1.3.2.2. Modulation de la structure de la cupréine

Nous avons envisagé dans un premier temps l'introduction de groupements variés sur la position C9 de la cupréine, supposant que le groupement hydroxyle en C6' soit responsable du bond important de l'excès énantiomérique sur la réaction multicomposés. Plusieurs catalyseurs décrits dans la littérature ont pu être préparés. Une étape d'*O*-alkylation de la quinine à l'aide d'hydrure de sodium et de bromure de benzyle a permis d'obtenir la quinine *O*-benzylée avec 86% de rendement. Une seconde étape de déméthylation à l'aide d'éthanethiolate de sodium a fourni la cupréine correspondante avec 72% de rendement (62% au global sur les deux étapes) (Schéma 56).<sup>89,90</sup>

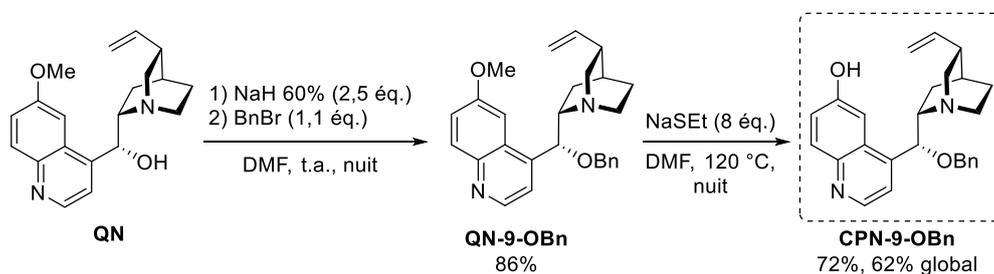
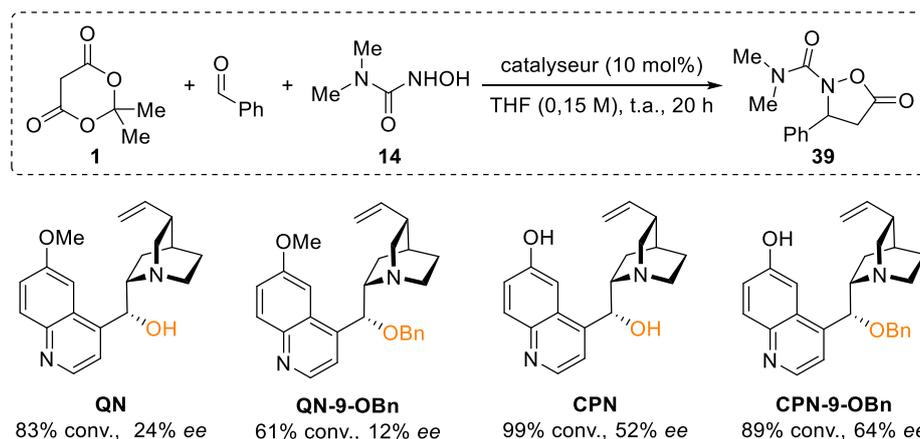


Schéma 56.

<sup>89</sup> Meng, Q.; Wang, Y.; Li, Z.; Xiong, T.; Zhao, J. *Synlett* **2014**, 25, 2155.

<sup>90</sup> Tian, S. K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 37, 621.

Afin de déterminer l'importance de la présence de la fonction alcool donneuse de liaison hydrogène en position C6' ou C9, les catalyseurs **QN**, **QN-9-OBn**, **CPN** et **CPN-9-OBn** ont été évalués et comparés au sein de la réaction multicomposés (Schéma 57). On observe que la substitution de l'alcool en C9 de la quinine (**QN-9-OBn**) entraîne une chute de la conversion et de l'excès énantiomérique par rapport à la quinine (**QN**). En revanche, une substitution identique appliquée à la cupréine (**CPN**) pour obtenir la **CPN-9-OBn** permet d'améliorer l'*ee* qui passe de 52 à 64% tout en maintenant une très bonne conversion de 89%.



**Schéma 57.**

Ces résultats semblent confirmer l'importance de la présence de l'hydroxyle en position C6' afin de réaliser une bonne induction énantiosélective, ainsi qu'un effet favorable de l'alcool en C9. En revanche, la protection de l'alcool en position C9 (**CPN-9-OBn**) semble améliorer les excès énantiomériques initialement obtenus avec la cupréine **CPN**. Ainsi, des modulations sur cette position C9 ont été réalisées afin d'obtenir une bibliothèque d'organocatalyseurs bifonctionnels à évaluer dans le cadre de la réaction multicomposés KaMC. Une voie de synthèse alternative permet de remplacer l'éther méthylique en position C6' par un alcool protégé par un groupement triisopropylsilyle (TIPS). Cette méthode permet d'obtenir, une fois substituée en C9, la cupréine correspondante après déprotection du groupement silylé. Une méthode de déméthylation rapide au tribromure de bore permet de fournir efficacement la cupréine **CPN** avec 85% de rendement (Schéma 58).<sup>91</sup> La protection sélective de l'hydroxyle en position C6' est alors réalisée à l'aide de chlorure de triisopropylsilyle en présence d'imidazole, fournissant la cupréine protégée **40** avec 93% de rendement.<sup>92</sup>

<sup>91</sup> Zhang, T.; Cheng, L.; Hameed, S.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6644.

<sup>92</sup> Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 732.

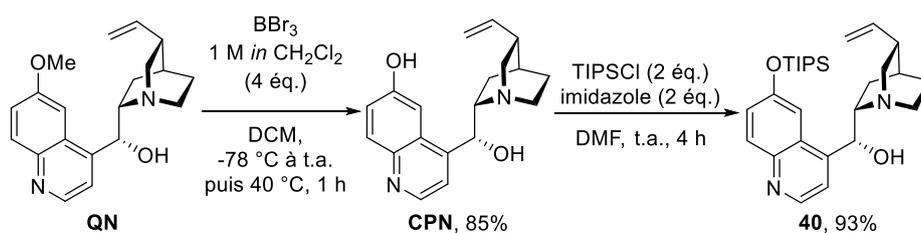


Schéma 58.

Le précurseur **40** a permis d'accéder à différents dérivés ester et éther suivant des protocoles de la littérature souvent issus de l'équipe de Deng (Schéma 59). L'introduction du groupement benzoyle en position C9 a pu être réalisée à l'aide du chlorure de benzoyle en présence de triéthylamine.<sup>92</sup> Une étape subséquente de déprotection du groupement TIPS à l'aide d'une solution de HF/pyridine a fourni la cupréine correspondante **CPN-9-OC(O)Ph** avec 67 % de rendement sur les deux étapes. Une seconde méthode d'*O*-arylation en position C9, en présence d'un excès de potasse dans le toluène, a permis d'introduire le groupement 4-chloro-2,5-diphénylpyrimidine sur le précurseur **40**.<sup>93,94</sup> Une déprotection au HF/pyridine a permis d'obtenir la cupréine **CPN-9-OPYR** avec 55% de rendement.

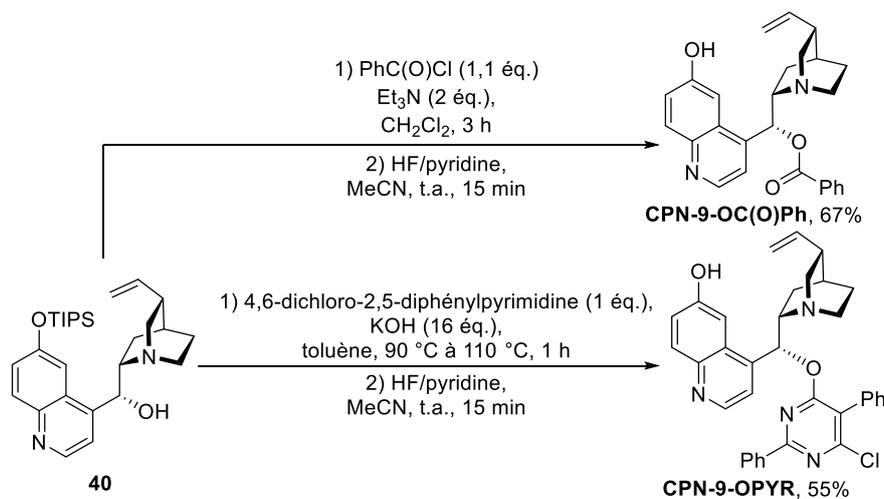


Schéma 59.

Désireux d'étendre notre bibliothèque d'organocatalyseurs, nous avons souhaité introduire un groupement encombré benzhydryle en position C9, en capitalisant sur le fait que l'intermédiaire de synthèse **QN-9-OCHPh<sub>2</sub>** était déjà décrit dans la littérature.<sup>95</sup> Nous avons repris les conditions d'*O*-alkylation de la quinine décrites dans la littérature, sans obtenir de

<sup>93</sup> Wu, Y.; Hu, L.; Li, Z.; Deng, L. *Nature* **2015**, *523*, 445.

<sup>94</sup> Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301.

<sup>95</sup> Bernal, P.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7714.

conversion complète. Une modification de ce protocole consistant en un ajout d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) a permis de résoudre ce problème et d'obtenir 81% de rendement (Schéma 60). Nous avons eu le plaisir d'observer qu'une déméthylation chimiosélective à l'éthanethiolate de sodium a permis d'accéder à la nouvelle cupréine **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** avec 51% de rendement.

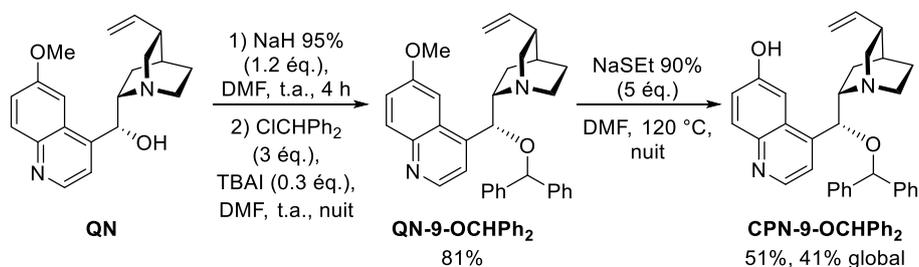


Schéma 60.

Les premiers organocatalyseurs dérivés de la cupréine préparés ont été évalués au sein de la réaction multicomposés (Schéma 61). Le dérivé de type ester **CPN-9-OC(O)Ph** a permis d'obtenir une bonne conversion (91%) et un bon *ee* de 68%, légèrement supérieur à celui obtenu avec la **CPN-9-OBn** (64% *ee*, cf. Schéma 57). Ce sont les dérivés de type éther encombré qui ont permis d'obtenir la hausse d'excès énantiomérique la plus significative, avec 75% d'*ee* pour la **CPN-9-OPYR** de Deng et 81% d'*ee* pour notre nouveau catalyseur, le **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**. À titre de comparaison, un organocatalyseur avec un groupement donneur de liaison hydrogène différent d'un hydroxyle en position C9, telle que la **QN-9-epiTU**, ne permet pas d'obtenir des excès énantiomériques élevés (8% *ee*). Un autre type de catalyseur bifonctionnel comportant une fonction donneuse de liaison hydrogène (thiourée) ainsi qu'une fonction base de Brønsted (amine tertiaire), le **(R,R)-TUC** développé par l'équipe de Takemoto, a également donné de faibles excès énantiomériques (15% *ee*). Nous avons souhaité savoir si la partie quinoléine des dérivés de cupréine participait à la réaction en tant que base de Brønsted. Nous avons donc engagé le **6-hydroxyquinoléine** en réaction multicomposés : une conversion inférieure à 5% a été observée, indiquant donc son incapacité à catalyser la réaction multicomposés.

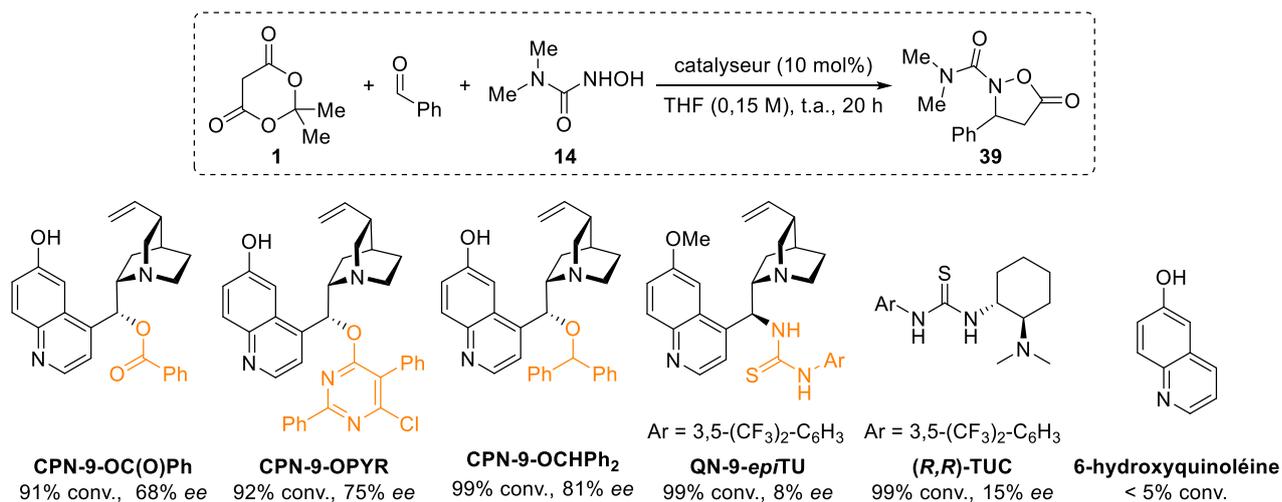


Schéma 61.

La **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**, donnant des résultats sans précédent dans le cadre de la réaction multicomposés KaMC, nous avons choisi de mener une étude approfondie de modulation de cet organocatalyseur bifonctionnel qui appartient à une nouvelle famille de cupréine. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Thomas Martzel, post-doctorant au sein de notre équipe. Différentes voies de synthèse ont été explorées selon la disponibilité commerciale des partenaires électrophiles envisagés pour l'étape d'*O*-alkylation de la quinine.

Nous avons débuté nos travaux de modulation du groupement benzhydryle de cette cupréine en tentant de remplacer les groupements phényles par des *para*fluorophényles. Reprenant les conditions réactionnelles employées pour la **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**, la séquence d'*O*-alkylation de la quinine à l'aide de l'électrophile commercial puis l'étape de déméthylation a fourni la **CPN-9-OCH(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>** avec 30% de rendement global (Schéma 62).

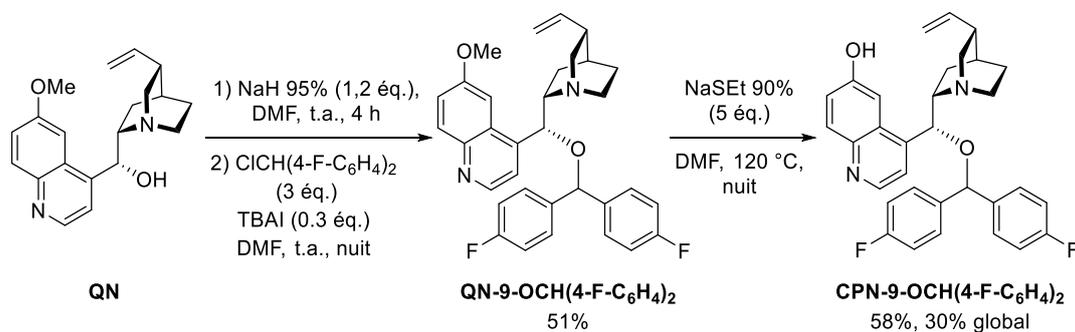


Schéma 62.

Poursuivant nos efforts de modulation, nous avons tenté d'introduire un groupement trityle sur l'alcool en position C9 selon les conditions employées précédemment, mais sans succès (Schéma 63).

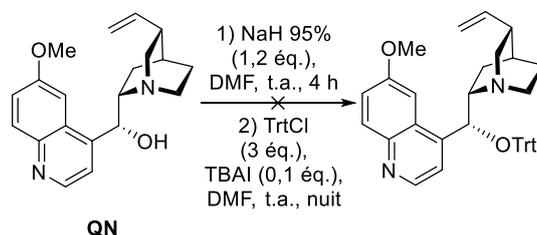


Schéma 63.

Nous avons ensuite entamé la préparation d'halogénures de benzhydyles comportant des groupements aromatiques variés en termes d'encombrement stérique et de propriétés électroniques. La 4,4'-diméthoxybenzophénone étant disponible commercialement, une réaction de réduction au  $\text{NaBH}_4$  a permis d'obtenir l'alcool correspondant **41** avec 79% de rendement (Schéma 64).<sup>96</sup> Afin d'engager ultérieurement le substrat en réaction d'alkylation avec la quinine, la substitution de l'alcool par un halogène était nécessaire. L'utilisation de chlorure de thionyle a permis d'obtenir le dérivé chloré **42** avec 88% de rendement.<sup>97</sup> La réaction de bromation a été réalisée à l'aide d'un excès de bromure d'acétyle pour donner le dérivé bromé **43** de façon quantitative.<sup>98</sup>

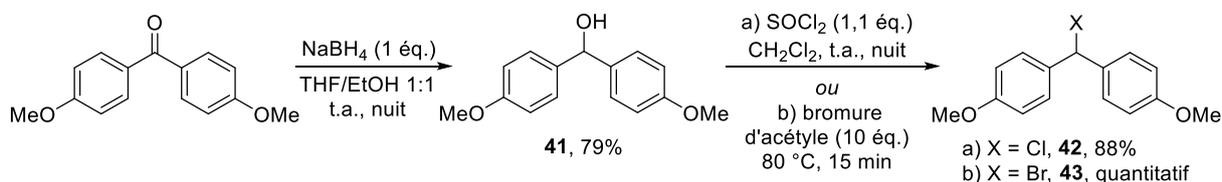


Schéma 64.

Face au manque de disponibilité commerciale des benzophénones substituées sur leur pendant aromatique, nous nous sommes engagés dans une voie de synthèse alternative. La formation d'un dérivé organolithié à partir de composés aromatiques bromés en présence de  $n\text{BuLi}$  a permis de former différents composés diarylméthanol (Schéma 65) à l'aide de l'aldéhyde correspondant (conditions a) ou de formiate d'éthyle (conditions b).<sup>99</sup> Cette séquence nous a permis d'obtenir une variété de composés aromatiques mono ou disubstitués par des

<sup>96</sup> Kamble, S. M.; More, S. B.; Rode, C. V. *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 1240.

<sup>97</sup> Srivastava, P.; Ali, P.; Razi, S. S.; Shahid, M.; Patnaik, S.; Misra, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3688.

<sup>98</sup> Nolte, C.; Ammer, J.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3325.

<sup>99</sup> Ushijima, S.; Moriyama, K.; Togo, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4701.

groupements *tert*butyle, trifluorométhyle, phényle ou naphthyle avec des rendements compris entre 70 et 97% (Tableau 3).

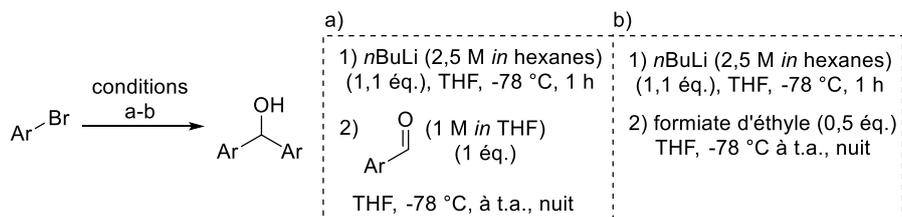


Schéma 65.

Entrée	Ar	Produit	Conditions	Rendement (%)
1	4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>44</b>	a	97
2	3,5-di <i>t</i> Bu <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>45</b>	b	97
3	4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>46</b>	b	89
4	3,5-diPh-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>47</b>	b	91
5	3,5-diCF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>48</b>	a	42
6	1-naphtyl	<b>49</b>	a	70
7	2-naphtyl	<b>50</b>	a	84

Tableau 3.

Nous avons ensuite transformé ces alcools secondaires en dérivés halogénés correspondants. Les réactivités variables de ces composés nous ont mené à adopter différentes conditions réactionnelles (Schéma 66 et Tableau 4). L'emploi d'un excès de chlorure de thionyle dans différentes conditions (conditions a, 2 éq. à t.a. ou conditions b, 4 éq. à 40 °C) nous a permis d'obtenir différents dérivés chlorés avec des rendements oscillants entre 20 et 100%. L'emploi de PBr<sub>3</sub> (conditions c) ou de BBr<sub>3</sub> (conditions d) nous a permis d'obtenir certains composés bromés avec des rendements compris entre 63 et 91%. Il est à noter que les composés comportant des groupements *tert*butyles (entre 1,2 et 3) ont mené à des rendements bien plus faibles (entre 20 et 63%) que pour les autres substrats (entre 87 et 100%) avec des bruts réactionnels plus complexes.

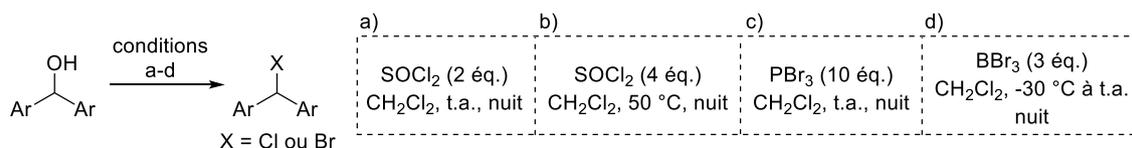


Schéma 66.

Entrée	Ar	Produit	Conditions	X	Rendement (%)
1	4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>51</b>	b)	Cl	37
2	4- <i>t</i> Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>52</b>	d)	Br	63
3	3,5-( <i>t</i> Bu) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>53</b>	b)	Cl	20
4	4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54</b>	a)	Cl	100
5	3,5-Ph <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>55</b>	d)	Br	91
6	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>56</b>	a) <sup>a</sup>	Cl	100
7	1-naphtyl	<b>57</b>	a) <sup>b</sup>	Cl	88
8	2-naphtyl	<b>58</b>	a) <sup>a</sup>	Cl	90
9	2-naphtyl	<b>59</b>	c)	Br	87

<sup>a</sup> 1 goutte de DMF en additif. <sup>b</sup> 1 goutte de pipéridine en additif.

Tableau 4.

Ayant entre nos mains de nombreux électrophiles chlorés et bromés, nous avons réalisés des essais d'*O*-alkylation sur la quinine à l'aide de ces derniers. Dans un premier temps, les conditions d'alkylation à l'aide d'hydrure de sodium, d'un excès d'électrophile en présence de TBAI dans le DMF ont été essayées sur les différents substrats (Schéma 67). Malheureusement, les tentatives d'alkylation avec soit les électrophiles chlorés soit les électrophiles bromés ont mené à la dégradation des substrats de départ ou à la récupération de la quinine initialement engagée. L'augmentation du temps de réaction ainsi que de la température (70 h, 70 °C) n'a pas conduit aux produits désirés, excepté avec le dérivé chloré du bis(2-naphtyl) **58**, mais avec seulement 22% de rendement pour la quinine correspondante **60** (Schéma 67). Cependant, malgré des essais dans différentes conditions, l'étape subséquente de déméthylation n'avait pas permis d'obtenir la cupréine désirée.

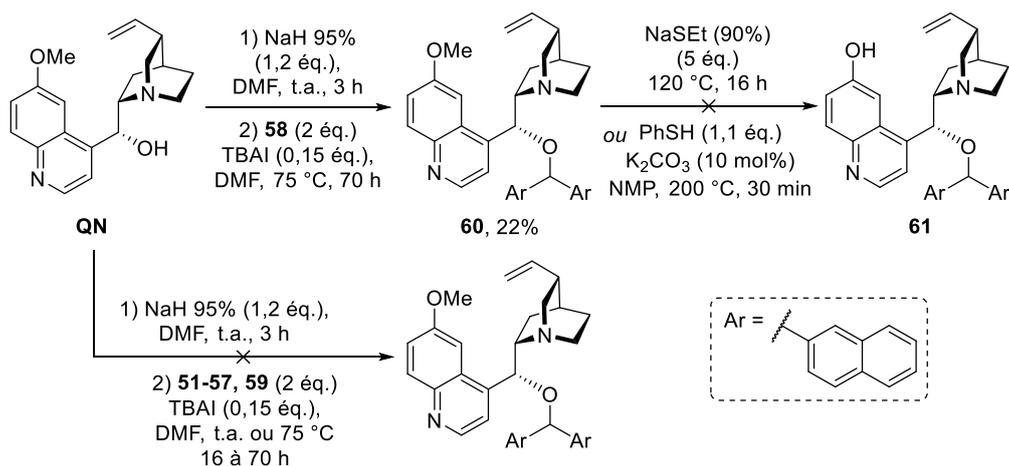


Schéma 67.

L'exploitation du dérivé de quinine comportant un groupement TIPS **40**, en présence de potasse dans le toluène à reflux, a permis d'obtenir le dérivé **62** avec 51% de rendement isolé (Schéma 68). La déprotection du groupement TIPS par du TBAF a permis d'obtenir la cupréine **61** substituée en C9 par un groupement méthylène bis(2-naphtyle) de façon quasi-quantitative. Cette méthode a été appliquée sans succès aux dérivés substitués par un groupement 4-méthoxy (**42, 43**) ou des groupements *tert*butyles en position 3 et 5 (**53**).

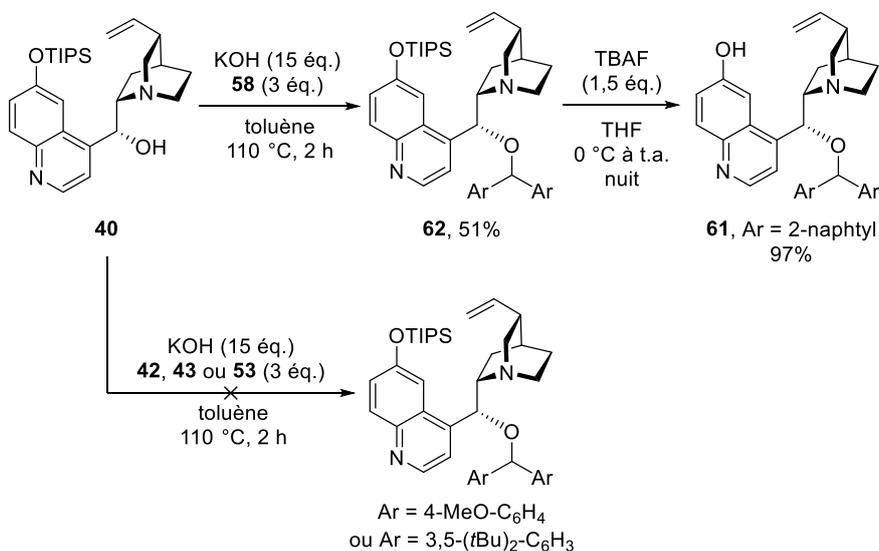


Schéma 68.

Face aux limitations rencontrées par les méthodes d'alkylation classiques de la fonction hydroxy en position C9, nous avons tenté des conditions alternatives à l'aide d'acides de Lewis. Nous avons tenté d'exploiter les précurseurs d'alkylation Ar<sub>2</sub>CHOH, comportant encore une fonction alcool, à l'aide de différents acides de Lewis. D'après la littérature, il est possible de former des esters à partir de composés de type diphenylméthanol dans ces conditions, qui

impliquent vraisemblablement une réaction de substitution de type S<sub>N</sub>1. La quinine a été mise en présence des précurseurs alcools **41** et **48** substitués respectivement par des groupements 4-méthoxy ou trifluorométhyles en position 3 et 5 (Schéma 69). Nous avons alors évalué différents catalyseurs tels que le PdCl<sub>2</sub>,<sup>100</sup> le CuBr<sub>2</sub>, le BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub><sup>101</sup> et le TMSOTf. Malheureusement, aucune de ces conditions (a-d) n'a permis de fonctionnaliser la quinine en position C9. De même, l'utilisation d'un acide de Brønsted tel que l'acide *paratoluènesulfonique*,<sup>102</sup> pour activer les dérivés de diphénylméthanol, n'a pas permis de réaliser la fonctionnalisation désirée. Dans la majeure partie des cas, les substrats de départ sont récupérés à l'issue des réactions.

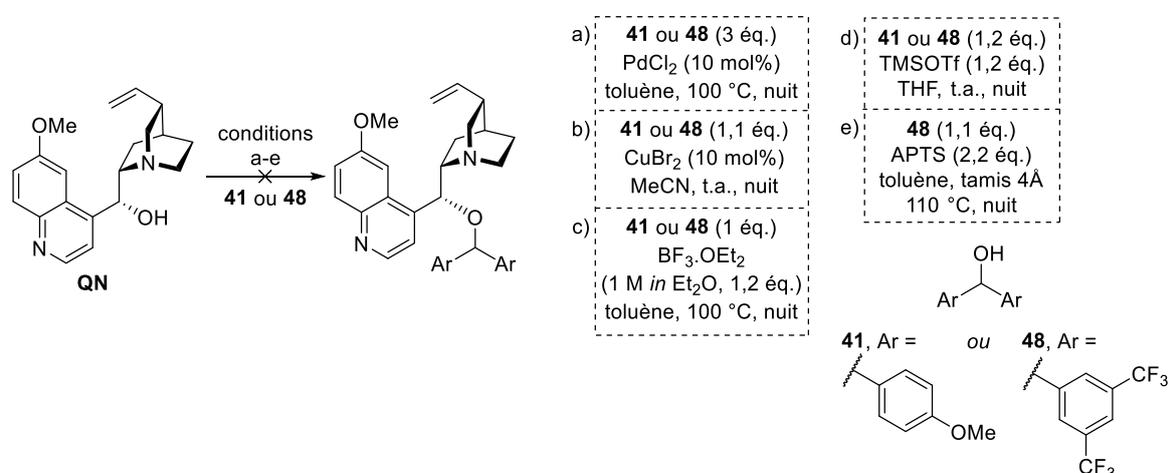


Schéma 69.

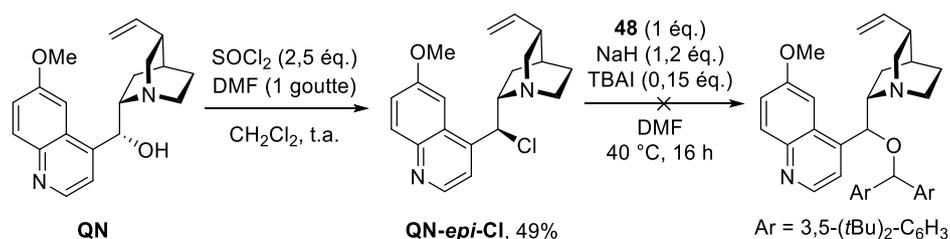
Une dernière tentative d'introduction de groupements encombrés en position C9 a consisté à transformer la position C9 de la quinine en site électrophile. Une étape de chloration de cette dernière à l'aide de chlorure de thionyle, en présence de DMF, a permis d'obtenir la **QN-*epi*-Cl** avec 49% de rendement (Schéma 70), avec une inversion de la configuration absolue telle que décrite dans la littérature (processus S<sub>N</sub>2).<sup>103</sup> La tentative de substitution de la position C9 par l'alcool **48** après déprotonation au NaH n'a malheureusement pas permis d'obtenir le produit escompté.

<sup>100</sup> a) Bikard, Y.; Weibel, J.-M.; Sirlin, C.; Dupuis, L.; Loeffler, J.-P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8895. b) Saudi, M.; van Aerschot, A. *Molecules* **2013**, *18*, 8524.

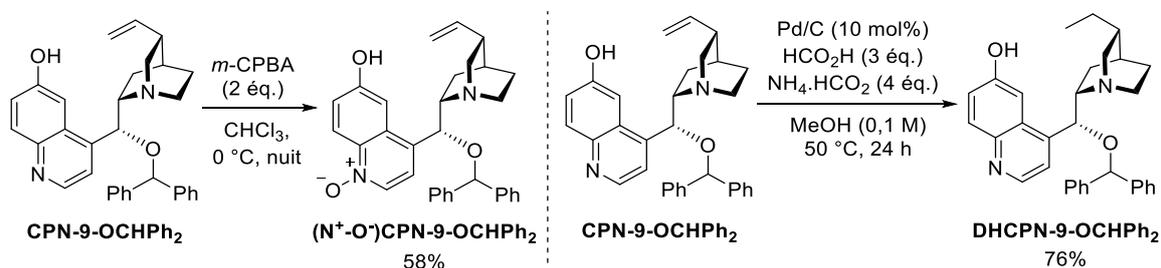
<sup>101</sup> Li, Z.; Zhang, X.; Shen, H.; Liu, Q.; Pan, J.; Hu, W.; Xiong, Y.; Chen, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3115.

<sup>102</sup> Kharul, R. K.; Goswami, A.; Gite, A.; Godha, A. K.; Jain, M.; Patel, P. R. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 1703.

<sup>103</sup> Boratyński, P. J.; Turowska-Tyrk, I.; Skarzewski, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 385.



Par la suite, nous avons voulu réaliser des modulations sur la charpente quinine du **CPN-9-CHPh<sub>2</sub>** (Schéma 71). L'utilisation d'acide *métachloroperbenzoïque* a permis d'oxyder sélectivement l'azote de la partie quinoléine pour obtenir la **(N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>)CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** avec 58% de rendement.<sup>104,105</sup> Ce résultat est surprenant au regard de la littérature car cette réaction est décrite pour conduire à l'oxydation non-sélective des deux atomes d'azote de la quinine: une réduction sélective de la liaison N-O sur la quinuclidine à l'aide d'acide sulfureux est alors nécessaire. L'atome d'azote de la partie quinoléine de notre catalyseur est certainement épargné grâce à l'encombrement stérique généré par la fonction benzhydryle en C9. La réduction de la partie vinyle a pu être réalisée à l'aide de palladium sur charbon et de formiate d'ammonium, fournissant la **DHCPN-9-CHPh<sub>2</sub>** avec 76% de rendement (Schéma 71).<sup>106</sup>



L'ensemble des organocatalyseurs ainsi préparés ont pu être évalués et comparés à la **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** en réaction multicomposés (Schéma 72). La réduction de l'alcène terminal de la partie quinuclidine (**DHCPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**) a conduit à une chute significative de la conversion et de l'excès énantiomérique (74%, 69% *ee*). La transformation de la partie quinoléine des dérivés de la cupréine en architecture *N*-oxide est revendiquée comme conduisant à une augmentation du caractère acide de la fonction hydroxyle en position C6' et par conséquent de son caractère donneur de liaison hydrogène.<sup>105,83</sup> Cependant, le dérivé *N*-oxide (**N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>)CPN-**

<sup>104</sup> Wu, Y.; Singh, R. P.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12458.

<sup>105</sup> Xue, X.-S.; Li, X.; Yu, A.; Yang, C.; Song, C.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7462.

<sup>106</sup> Wu, H.; Hintermann, L. *Synthesis* **2013**, 45, 888.

**9-OCHPh<sub>2</sub>** s'est avéré inadapté à la réaction en conduisant à une chute drastique des excès énantiomériques (20% *ee*). L'introduction d'un atome de fluor en position 4 des noyaux phényles du groupement benzhydryle (**CPN-9-OCH(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>**) n'a pas permis de modifier significativement les résultats obtenus (79% *ee*). Le remplacement des groupements phényles par des 2-naphtyles (**CPN-9-OCH(2-naphtyl)<sub>2</sub>**) a eu une conséquence néfaste sur les excès énantiomériques (15% *ee*) et le rendement (47%). Ce dernier résultat montre les limites de l'apport de l'encombrement stérique en position C9.

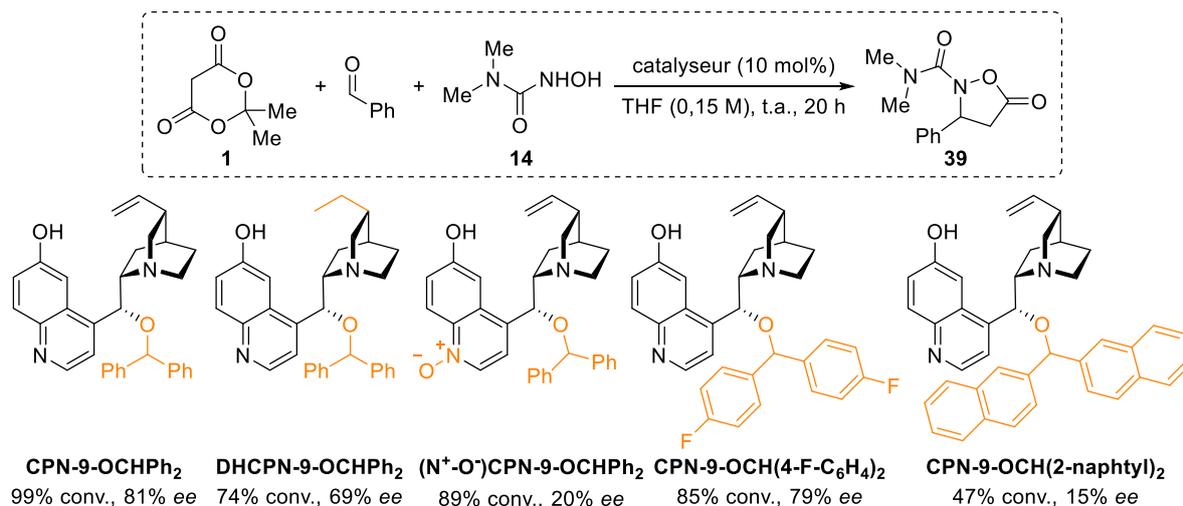


Schéma 72.

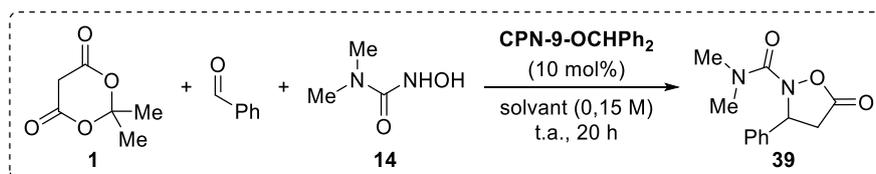
D'autres modifications des groupements en C9, concernant la variation des propriétés électroniques et de l'encombrement stérique, auraient permis une compréhension plus fine de l'organocatalyseur modèle, c'est à dire la **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**. Malheureusement, nous avons rencontré des limitations majeures en termes de réactivité lors de la synthèse de ces catalyseurs, vraisemblablement dues à l'encombrement stérique des précurseurs. Cependant, la **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** nous a permis d'obtenir des résultats sans précédent dans le cadre de la réaction multicomposés KaMC impliquant le benzaldéhyde avec 81% d'excès énantiomérique pour une conversion complète après 20 heures.

#### II-1.4. Criblage des conditions réactionnelles

Nous avons souhaité faire varier les conditions de solvant, de température, de concentration ainsi que les effets des différents additifs sur notre système catalytique avec notre nouveau catalyseur **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**. De plus, des essais avec les hydroxyurées précédemment préparées (cf. § II-1.2.2) ont été réalisés.

### II-1.4.1. Criblage des solvants en réaction multicomposés

Un premier criblage a été réalisé avec la *N,N*-diméthylhydroxyurée. L'ensemble des solvants ont été évalués en présence de 10 mol% du catalyseur (**CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**), une concentration du milieu réactionnel de 0,15 M, à température ambiante pendant 20 heures (Tableau 5). Il est à noter que les solvants polaires protiques, tels que le méthanol, n'ont pas été inclus dans ce criblage. En effet, ils pourraient neutraliser son caractère base de Brønsted *via* des liaisons hydrogène et risqueraient de réaliser une ouverture de l'isoxazolidin-5-one formée durant la réaction. Les solvants apolaires employés n'ont pas permis d'améliorer les excès obtenus précédemment dans le THF (81% *ee*, entrée 1) avec 67% *ee* pour le dichlorométhane (entrée 2), 77% *ee* pour le toluène (entrée 3) et 74% pour l'acétate d'éthyle (entrée 5). De même, les solvants éthers peu polaires comme le CPME (73% *ee*, entrée 6) ou le dioxane (71% *ee*, entrée 7) ont fournis des excès plus faibles. En revanche, le 2-Me-THF a permis d'améliorer l'excès énantiomérique avec 83% *ee* et un rendement quantitatif déterminé par RMN.



Entrée	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	THF	99	99 (74)	81
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80	78 (54)	67
3	toluène	90	92 (74)	77
4	MeCN	83	73 (68)	81
5	AcOEt	99	99 (91)	74
6	CPME	99	78 (71)	73
7	1,4-dioxane	99	99 (77)	71
8	2-Me-THF	99	99 (91)	83

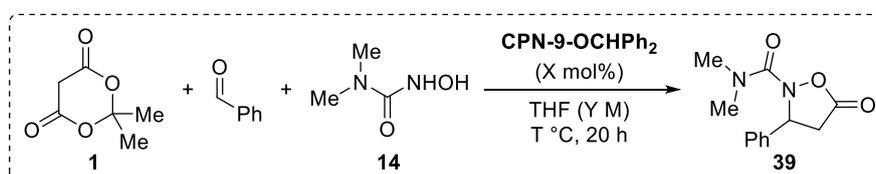
<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut après ajout d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur colonne de gel de silice indiqué entre parenthèses. <sup>d</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale.

Tableau 5.

Les solvants modérément polaires que sont le THF et le 2-Me-THF permettent donc d'obtenir des résultats très proches, permettant difficilement de les départager. La suite de l'optimisation a été réalisée avec un seul solvant, le THF, afin de le comparer avec le 2-Me-THF une fois les conditions optimales fixées.

#### II-1.4.2. Criblage des conditions de concentration et de température

Nous avons souhaité faire varier indépendamment la température et la concentration du milieu réactionnel (Tableau 6). Des premiers essais de diminution (3,3 mol%, entrée 2) et d'augmentation (20 mol%, entrée 3) de la charge catalytique X n'ont pas mené à un changement significatif des excès énantiomériques (82% *ee* dans les deux cas).



Entrée	T (°C)	X (mol%)	Y (M)	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	20	10	0,15	99	99 (74)	81
2	20	3,3	0,15	93	95 (84)	82
3	20	20	0,15	98	99 (92)	82
4	0	10	0,15	21	19 (17)	81
5	5	10	0,15	45	38 (40)	81
6	5	10	0,15	99	99 (88)	80
7	20	10	0,05	82	75 (68)	81
8	20	10	0,1	99	99 (95)	81
9	20	10	0,2	99	99 (80)	83

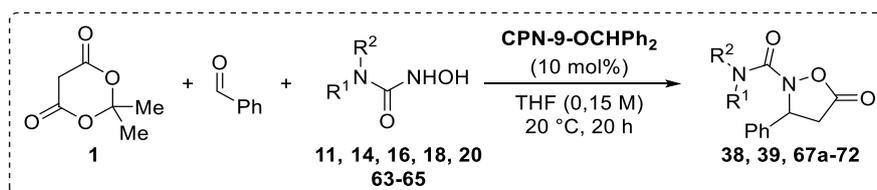
<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut après ajout d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur colonne de gel de silice indiqué entre parenthèses. <sup>d</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale. <sup>e</sup> Temps de réaction de 72 h.

Tableau 6.

La conversion de 93% reste plus qu'honorable avec une charge de 3,3 mol% de catalyseur. L'abaissement de la température à 0 °C (entrée 4) a entraîné une forte chute de rendement (19%) sans modification de l'excès énantiomérique (81%). La situation en termes de conversion est un peu meilleure à 5 °C (entrée 5) puisque 45% de conversion ont été obtenus, toujours avec un excès énantiomérique de 81%. La même réaction réalisée cette fois en 72 heures (entrée 6) a permis d'obtenir un rendement quantitatif sans variation significative de l'*ee* (80% *ee*). Il semblerait donc que la température n'ait pas d'influence significative sur l'induction asymétrique dans notre réaction. Des essais de variation de la concentration du milieu réactionnel à 0,05 M (entrée 7) et 0,1 M (entrée 8) ont donné 81% d'*ee* dans chaque cas mais avec une chute du rendement observée à 0,05 M (75%). En revanche, une augmentation de la concentration du milieu réactionnel à 0,2 M (entrée 9) a permis de légèrement améliorer l'excès énantiomérique (83% *ee*) avec un rendement RMN quantitatif et un rendement isolé de 80%.

#### *II-1.4.3. Criblage des hydroxyurées en réaction multicomposés*

Les différentes hydroxyurées préparées (cf. § II-1.2.2.) ont été évaluées en réaction multicomposés dans nos conditions modèles (Tableau 7). En effet, nous avons supposé que les différences d'encombrement présentées par les substituants des hydroxyurées pourraient avoir une influence sur les sélectivités. L'hydroxyurée dérivée de la morpholine **14** (entrée 2) a permis d'obtenir l'isoxazolidin-5-one correspondante **39** avec un rendement RMN de 43% et un excès énantiomérique de 71%, ce qui est plus faible que pour l'hydroxyurée diméthylée modèle **11** (entrée 1, 74%, 81% *ee*). En revanche, le remplacement des groupements méthyles par des *isopropyles* (entrée 3) a permis d'obtenir le composé **67a** avec un bon rendement de 86% et un meilleur excès énantiomérique de 85%. Cependant, un encombrement stérique plus important (hydroxyurée **24**, entrée 4) a mené à une chute importante de l'excès énantiomérique (66% *ee*) mesuré sur le produit correspondant **78**. L'isoxazolidin-5-one **69**, issue de l'utilisation de la *N,N*-diphénylhydroxyurée **18** (entrée 5), a été obtenue avec un faible excès énantiomérique (14% *ee*) et s'est avérée particulièrement instable (45% de rendement isolé pour 79% de rendement RMN). Enfin, les hydroxyurées secondaires et donc monosubstituées par un groupement phényle (**63** donne **70**, entrée 6) ou benzyle (**64** donne **71**, entrée 7) n'ont pas permis l'obtention des isoxazolidin-5-ones correspondantes. L'hydroxyurée non-substituée **65** (entrée 8) a mené à un résultat identique.



Entrée	Urée (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	Produit	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b,c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1	<b>11</b> (Me, Me)	<b>38</b>	99	99 (74)	81
2	<b>14</b> (morpholinyl)	<b>39</b>	50	44 (43)	73
3	<b>16</b> ( <i>i</i> Pr, <i>i</i> Pr)	<b>67a</b>	94	86 (78)	85
4	<b>24</b> (Me, <i>t</i> Bu)	<b>68</b>	89	78 (63)	66
5	<b>18</b> (Ph, Ph)	<b>69</b>	87	79 (45)	14
6	<b>63</b> (H, Ph)	<b>70</b>	/	/	/
7	<b>64</b> (H, Bn)	<b>71</b>	/	/	/
8	<b>65</b> (H, H)	<b>72</b>	/	/	/

<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut après ajout d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur colonne de gel de silice indiqué entre parenthèses. <sup>d</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale.

**Tableau 7.**

Ce criblage d'hydroxyurée nous a donc permis d'améliorer les excès énantiomériques obtenus sur notre réaction modèle (85% ee) tout en maintenant une très bonne réactivité (20 heures, 86% de rendement RMN avec 10 mol% de catalyseur). Nous avons pu constater qu'un trop grand encombrement stérique ou la substitution par des groupements aromatiques des hydroxyurées détérioraient les résultats en termes d'excès énantiomérique et de rendement. Les résultats obtenus avec les hydroxyurées **63**, **64** et **65** semblent montrer que l'emploi d'hydroxyurées complètement substituées soit nécessaire au bon fonctionnement de la réaction multicomposés.

Nous avons souhaité conclure cette modulation des substrats de départ en étudiant l'effet de la substitution de l'acide de Meldrum sur notre réaction. En effet, certains travaux de la littérature ont déjà montré l'effet bénéfique de ce type de modulation sur les excès énantiomériques obtenus.<sup>50</sup> La réaction de condensation de l'acide malonique sur la cyclohexanone à l'aide d'anhydride acétique et d'une quantité catalytique d'acide

*paratoluènesulfonique* a donné l'acide de Meldrum spiranique **73** avec 33% de rendement (Schéma 73a).<sup>107</sup> Une réaction similaire a été réalisée en employant la cyclopentanone avec une quantité catalytique d'acide sulfurique pour obtenir l'acide de Meldrum spiranique **74** avec 11% de rendement (Schéma 73b).<sup>108</sup>

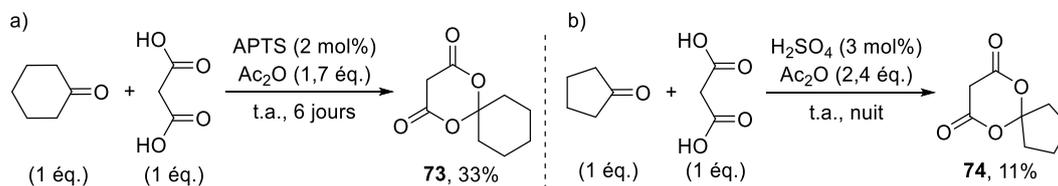


Schéma 73.

Ces deux dérivés ont ensuite été évalués en réaction multicomposés (Schéma 74). Cependant, aucun des deux composés spiraniques **73** et **74** n'apportent un gain significatif d'excès énantiomérique (respectivement 85% *ee* et 86% *ee*) pour des rendements plus faibles (respectivement 36 et 66%) qu'avec l'acide de Meldrum natif.

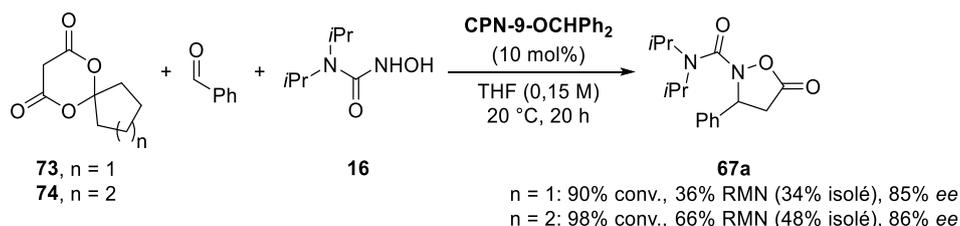


Schéma 74.

Le bis-nucléophile **16** et l'acide de Meldrum natif fournissant les meilleurs résultats pour la réaction multicomposés KaMC, nous avons tenté d'affiner notre optimisation en présence de ces deux substrats.

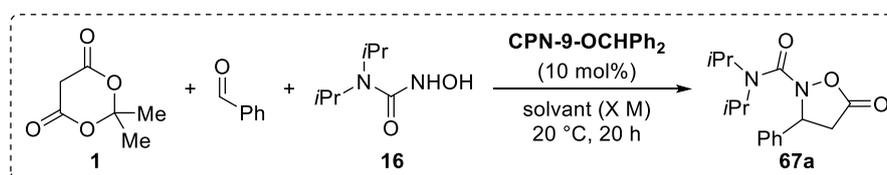
#### II-1.4.4. Optimisation des conditions avec la *N,N*-diisopropylhydroxyurée

Nous avons repris diverses conditions initialement déterminées avec la *N,N*-diméthylhydroxyurée **11** (cf. §II-1.6.1 et 2) et extrapolées à la diisopropylhydroxyurée **16** (Tableau 8). Cette fois-ci, le THF (entrée 1) et le 2-Me-THF (entrée 2) ont donné des excès énantiomériques identiques (85% *ee*). Cependant, un meilleur rendement déterminé par RMN a été obtenu dans le THF (86%) comparativement au 2-Me-THF (74%). Un milieu plus dilué (0,05 M, THF, entrée 3) permet l'obtention d'un rendement similaire (84%) malgré une légère

<sup>107</sup> Velikorodov, A. V. *Russian J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 690.

<sup>108</sup> (a) Jiang, H.; Zhang, J.-M.; Du, W.-Q.; Zhu, S.-Z. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 86. (b) Petersen, I. N.; Kristensen, J. L.; Herth, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *3*, 453.

chute de l'excès énantiomérique à 84%. En concentrant le milieu réactionnel à 0,3 M (entrée 4), une chute plus significative de l'excès énantiomérique est observée (80% *ee*) pour un rendement de 81%. Ce dernier essai montre une différence de l'effet de la concentration selon l'hydroxyurée employée, de meilleurs excès énantiomériques ayant été obtenus en milieu plus concentré pour la *N,N*-diméthylhydroxyurée (Tableau 6, entrées 7-9).



Entrée	Solvant	X (M)	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	THF	0,15	94	86 (78)	85
2	2-Me-THF	0,15	93	74 (64)	85
3	THF	0,05	84	84 (78)	84
4	THF	0,3	96	81 (62)	80

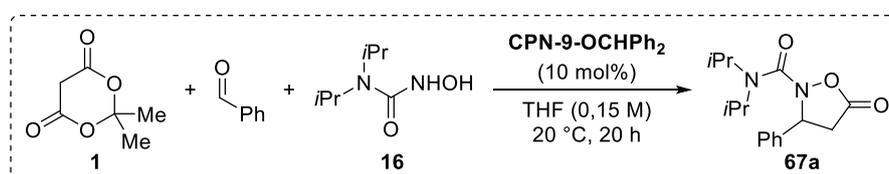
<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut après ajout d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur colonne de gel de silice indiqué entre parenthèses. <sup>d</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale.

Tableau 8.

Ces paramètres de solvant et de concentration étant fixés, une ultime étude de l'effet d'additif sur la réaction multicomposés a été réalisée (Tableau 9).<sup>109</sup> Il est possible de promouvoir la formation de l'alkylidène de l'acide de Meldrum au sein du milieu réactionnel en piégeant l'eau formée lors de la réaction de condensation de Knoevenagel. Nous avons donc réalisé la réaction multicomposés en présence de différents desséchants, le sulfate de magnésium anhydre (entrée 2) ou le tamis moléculaire activé de 3 Å (entrée 3). Aucune amélioration de rendement n'a été observée dans les deux cas (85%), et une légère chute de l'*ee* a été observée en présence de MgSO<sub>4</sub> (83% *ee*). Une modification non-significative de l'excès énantiomérique (86% *ee*) a été observée pour la réaction en présence de tamis activé. Le chlorure de lithium est parfois utilisé en organocatalyse pour modifier la structure du catalyseur ou de l'état de transition de la réaction. Ici, l'emploi de LiCl (entrée 4) a mené à une inhibition complète de la réaction avec un rendement inférieur à 5%. Une complexation

<sup>109</sup> Pour une revue traitant des effets d'additifs en catalyse asymétrique : Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 406.

rédhibitoire et annihilant le caractère base de Brønsted du catalyseur prend certainement place. Plusieurs publications ont montré que des additifs protiques donneurs de liaisons hydrogènes peuvent interagir avec la fonction hydroxyle des cuprines pour mieux organiser l'état de transition de la réaction catalysée.<sup>88</sup> L'introduction d'un équivalent d'eau (entrée 5) ou de méthanol (entrée 6) n'ont cependant pas mené à une amélioration de l'excès énantiomérique (respectivement 85 et 84% *ee*). L'utilisation en quantité catalytique d'additifs chiraux donneurs de liaisons hydrogène, tels que le (*R*)-BINOL (entrée 7) et le (*S*)-BINOL (entrée 8) a entraîné une légère chute de l'induction asymétrique (respectivement 83 et 84% *ee*). Un essai en présence catalytique d'une thiourée achirale donneuse de liaisons hydrogène a également entraîné une légère chute de l'excès énantiomérique à 83% pour un rendement similaire (86%).



Entrée	Additif	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	/	94	86 (78)	85
2	MgSO <sub>4</sub> (1 éq.)	94	85 (67)	83
3	Tamis 3 Å (150 mg)	97	85 (83)	86
4	LiCl (1 éq.)	<5	<5	n.d.
5	H <sub>2</sub> O (1 éq.)	89	89 (80)	85
6	MeOH (1 éq.)	93	96 (76)	84
7	( <i>R</i> )-BINOL (10 mol%)	96	89 (53)	83
8	( <i>S</i> )-BINOL (10 mol%)	93	97 (60)	84
9	<i>N,N'</i> -(3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> thiourée	89	86 (66)	83

<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut après ajout d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rendement isolé après purification sur colonne de gel de silice indiqué entre parenthèses. <sup>d</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale.

Tableau 9.

En l'absence d'amélioration significative des résultats, aucun additif n'a été sélectionné à l'issue de ce criblage, laissant ainsi les conditions réactionnelles inchangées (10 mol% de **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**, THF (0,15 M), 20 °C, 20 heures).

En définitive, seule la variation de l'hydroxyurée employée a permis d'améliorer les résultats obtenus en réaction multicomposés KaMC, cette dernière s'étant avérée sensible à la température. En effet, une diminution de la température n'influe pas sur les excès énantiomériques mais entraîne une baisse drastique du rendement (cf. Tableau 6). Il semblerait donc qu'au moins une étape du cycle catalytique exige un apport en énergie suffisamment important pour qu'une faible baisse de la température (de 20 à 5 °C) ralentisse la réaction. Enfin, l'effet de la concentration du milieu réactionnel s'est avéré dépendant de l'hydroxyurée utilisée.

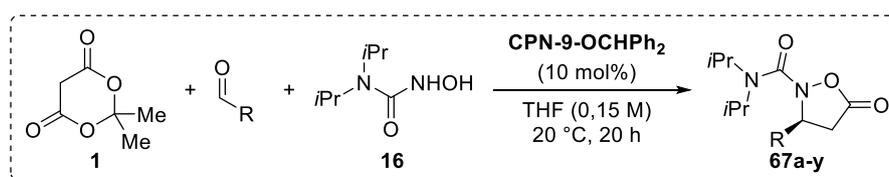
#### *II-1.5. Etude de l'étendue de la réaction*

Nous avons réalisé un premier criblage de différents aldéhydes dans les conditions optimisées (Tableau 10). Ainsi le benzaldéhyde a conduit à l'isoxazolidinone correspondante **67a** de configuration (*S*) (*vide infra*) avec 85% d'excès énantiomérique et 73% de rendement isolé (entrée 1). Les aldéhydes aromatiques testés ont mené aux isoxazolidin-5-ones correspondantes (entrées 1-11, **67a-k**) avec des rendements isolés compris entre 48% et 83% des *ee* constants entre 85 et 89%. Il est à noter que compte tenu de l'observation d'une chute des rendements isolés probablement liée à une décomposition sur la silice, nous avons continué à mesurer aussi les rendements à l'aide d'un étalon interne par RMN <sup>1</sup>H. Ces derniers s'échelonnent de 65 et 99%. Les cas les plus significatifs, bien que difficiles à rationaliser en l'état, sont les produits **67b** (entrée 2, 48% isolé vs 72% par étalon), **67c** (entrée 3, 74% isolé vs 93% par étalon), **67e** (entrée 5, 62% isolé vs 89% par étalon) et **67j** (entrée 10, 63% isolé vs 95% par étalon). Le temps de séjour de ces produits sur gel de silice doit être le plus court possible pour minimiser ce phénomène.

Des isoxazolidinones avec des parties aromatiques substituées en position *ortho* (entrée 2, **67b**, 87% *ee*), *meta* (entrées 3 et 5, **67c**, 87% *ee* et **67e**, 86% *ee*) et *para* (entrées 7-10, **67g-j**, 86-88% *ee*) ont ainsi pu être obtenues. On peut observer sur cette série que l'encombrement stérique ainsi que les effets électroniques n'ont pas d'impact majeur sur la sélectivité de la réaction. Cependant, des rendements plus faibles ont été observés lors de l'emploi du 2-Me-

benzaldéhyde (entrée 2, 48% et 72% par RMN), du 4-Me-benzaldéhyde (entrée 4, 61% et 65% par RMN) et du 4-MeO-benzaldéhyde (entrée 6, 32% de rendement RMN), ce qui peut être attribué à une plus faible réactivité des alkyldènes de l'acide de Meldrum intermédiaires possédant une partie aromatique plus riche en électron voire plus encombrée. D'autre part, le *trans*-cinnamaldéhyde (entrée 12) n'a pas permis d'obtenir l'isoxazolidin-5-one correspondante. Des groupements hétéroaromatiques ont également pu être introduits, avec des résultats variables (entrées 13-16). L'isoxazolidin-5-one contenant un groupement pyridine **67n** a été obtenue avec un rendement isolé de 58%, bien qu'un rendement RMN quantitatif ait été observé. Toutefois, un excès énantiomérique honorable de 76% a été mesuré. L'isoxazolidin-5-one **67o** (entrée 15) comportant un groupement 3-quinoline a été obtenue avec 76% de rendement (93% de rendement RMN) pour un *ee* de 82%. Les fonctions 3-benzothiophène (entrée 13), 5-pyrimidine (entrée 16) et 3-*N*-Boc-indole (entrée 17) ont été introduites avec des rendements plus faibles (respectivement 33, 40 et 29% par RMN).

Des limitations plus importantes ont été rencontrées avec les aldéhydes aliphatiques (entrées 18-24). En effet, dans les conditions optimisées de la réaction, seuls les groupements (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (entrée 18) et cyclohexyle (entrée 19) ont été introduits, mais avec des rendements faibles (respectivement 38 et 21% par RMN). Aucun produit n'a été observé dans les autres cas, notamment pour former un analogue de l'aspartate (entrée 21), de l'arginine (entrée 22) de la *N*-Boc-lysine (entrée 23, le piperidinol étant un aldéhyde masqué) ou de la sérine (entrée 24).



Entrée	R	Produit	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	Ph	<b>67a</b>	94	73 (86)	87
2	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67b</b>	89	48 (72)	87
3	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	<b>67c</b>	97	74 (93)	87
4	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67d</b>	90	61 (65)	87
5	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67e</b>	95	62 (89)	86

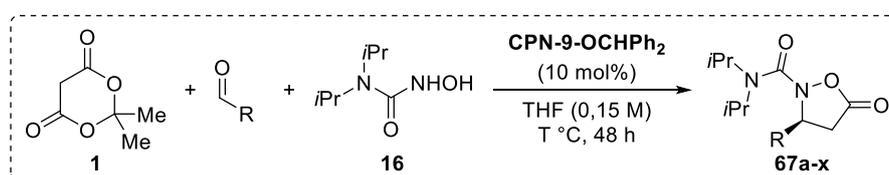
6	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67f</b>	76	(32)	/
7	4-tBu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67g</b>	94	58 (69)	88
8	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67h</b>	97	83 (99)	86
9	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67i</b>	99	82 (99)	86
10	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67j</b>	99	63 (95)	87
11	2-naphtyle	<b>67k</b>	86	76 (78)	89
12	<i>trans</i> -PhCH=CH	<b>67l</b>	/	/	/
13	3-benzothiophène	<b>67m</b>	73	(33)	nd
14	3-pyridine	<b>67n</b>	99	58 (99)	76
15	3-quinoline	<b>67o</b>	93	76 (93)	82
16	5-pyrimidine	<b>67p</b>	42	(40)	nd
17	3-N-Boc-indole	<b>67q</b>	26	(29)	nd
18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	<b>67r</b>	99	17 (38)	76
19	Cyclohexyle	<b>67s</b>	84	21	/
20	Cyclopropyle	<b>67t</b>	/	/	/
21	CO <sub>2</sub> Et	<b>67v</b>	/	/	/
22	Boc <sub>2</sub> (guanidine) (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>67w</b>	/	/	/
23	N-Boc-2- hydroxypiperidine	<b>67x</b>	/	/	/
24	CH <sub>2</sub> OBn	<b>67y</b>	/	/	/

<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement isolé après purification sur colonne de gel de silice. <sup>c</sup> Rendement déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H du brut à l'aide d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.) est indiqué entre parenthèses. <sup>d</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale.

Tableau 10.

Afin de pallier au manque de réactivité associé à certains aldéhydes hétéroaromatiques et la plupart des aldéhydes aliphatiques, un second criblage en 48 heures a été réalisé. (Tableau 11). Les résultats regroupés au sein du tableau 11 présentent les températures pour lesquelles les meilleurs résultats ont été obtenus pour chaque aldéhyde. Les aldéhydes aromatiques

récalcitrants tels que l'*o*-tolualdéhyde ou le *p*-anisaldéhyde (entrée 1 et 2) ont pu être obtenus avec des rendements isolés acceptables de 66% et 59% respectivement (88% et 85% par RMN) et de bons excès énantiomériques allant de 86-87% *ee* en augmentant la température à 25 °C pour l'*o*-tolualdéhyde (entrée 1) et à 30 °C pour le *p*-anisaldéhyde (entrée 2). L'augmentation de la température à 30 °C a permis d'obtenir les isoxazolidin-5-ones avec un groupement 3-benzothiophène (entrée 3, **67m**) et 5-pyrimidine (entrée 4, **67p**) avec des rendements améliorés de 58% et 26% (73% et 59% par RMN) ainsi que de bons *ee* de 81% et 76% *ee*. En revanche, nous ne sommes pas parvenus à isoler l'isoxazolidin-5-one **67q** contenant le groupement 3-*N*-Boc-indole (entrée 5). Malgré un chauffage à 40 °C, le rendement RMN n'a atteint que 36% et le produit pur n'a pu être isolé.



Entrée	R	Produit	T (°C)	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67b</b>	25	99	66 (88)	86
2	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>67f</b>	30	92	59 (85)	87
3	3-benzothiophène	<b>67m</b>	30	85	58 (73)	81
4	5-pyrimidine	<b>67p</b>	30	56	26 (59)	76
5	3- <i>N</i> -Boc-indole	<b>67q</b>	40	51	(36)	/
6	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	<b>67r</b>	30	99	58 (96)	77
7	Cyclohexyle	<b>67s</b>	40	99	73 (94)	84
8	<i>N</i> -Boc-2-hydroxypiperidine	<b>67x</b>	25	/	/	/

<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement isolé après purification sur colonne de gel de silice. <sup>c</sup> Rendement déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H du brut à l'aide d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.) est indiqué entre parenthèses. <sup>d</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale

Tableau 11.

Les composés portant un pendant (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (entrées 6, **67r**) et cyclohexyle (entrées 7, **67s**) ont pu être obtenus avec des rendements isolés moyens de 58-73% bien que les rendements

évalués par RMN à l'aide d'un étalon interne aient été bons (94 et 96% respectivement). Malgré tout, de bons excès énantiomériques ont été obtenus (77 et 84% *ee* respectivement). Les autres aldéhydes avec des fonctions plus sensibles n'ont pas permis d'accéder aux isoxazolidin-5-ones correspondantes, tel qu'illustré avec l'aldéhyde masqué en entrée 8. Une augmentation de la température à 30 ou 40 °C n'a pas permis de faire réagir ces aldéhydes. Souhaitant accéder à des architectures plus élaborées, nous avons tenté d'exploiter l'aldéhyde dérivé du cinnamate d'éthyle, aisément préparé par réaction de Heck (Schéma 75).<sup>110</sup> Nous avons préparé l'alkylidène de l'acide de Meldrum correspondant **75** avec un rendement de 10% selon les conditions décrites par Fillion (Schéma 75).<sup>55</sup>

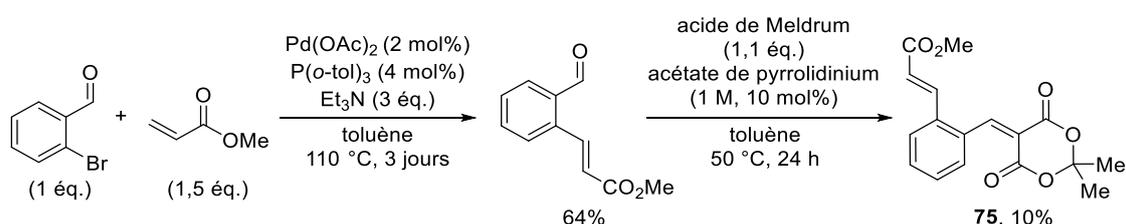


Schéma 75.

Ce dernier a été engagé en réaction bicomposés (la réaction multicomposés n'ayant pas fonctionnée) à 40 °C pendant 48 heures (Schéma 76), nous permettant d'obtenir l'isoxazolidin-5-one **67y** (31% RMN, 27% isolé) avec un excès énantiomérique correct de 77%. En conditions de transfert de phase solide-liquide, en présence de carbonate de césium (0,5 éq.) et de bromure de benzyltriéthylammonium (0,5 éq.), le produit de cyclisation **76** a pu être obtenu avec 85% de conversion et un rapport diastéréomérique de 54:46 (Schéma 76). Compte de tenu de ce résultat nous n'avons pas poursuivi cette approche.

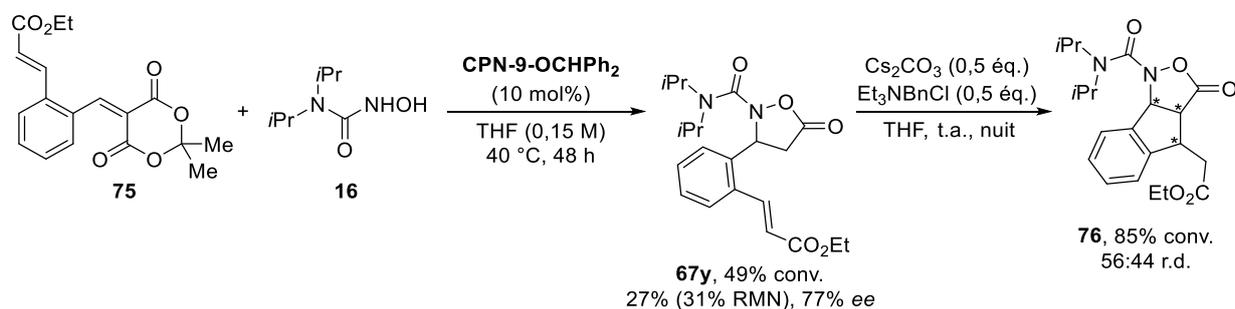


Schéma 76.

<sup>110</sup> Tang, M.; Tong, L.; Ju, L.; Zhai, W.; Hu, Y.; Yu, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5180.

Nous avons ainsi pu étendre notre réaction multicomposés KaMC énantiosélective à une gamme importante d'aldéhydes aromatiques avec de bons rendements isolés allant de 48 à 83% bien que les rendements évalués par RMN aient été supérieurs (69-99% Rdt RMN) et des excès énantiomériques homogènes de 85-89%. Des aldéhydes hétéroaromatiques ont également pu être exploités avec des rendements plus faibles (59-99% RMN, 26-76% isolé) et excès énantiomériques corrects de 76-82% *ee*. Notre méthode a trouvé sa limite due au manque de réactivité des aldéhydes aliphatiques dont seulement deux exemples ont donné des bons rendements ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph et Cyclohexyle - 94-96% RMN, 58-73% isolé respectivement) et des *ee* de 77-84%. Enfin, une montée en échelle (1,2 mmol) a été réalisée sur notre réaction modèle, en baissant la charge catalytique à 5 mol% de catalyseur, avec un rendement isolé amélioré de 88% (99% RMN) et une conservation de l'excès énantiomérique à 86% *ee* (Schéma 77).

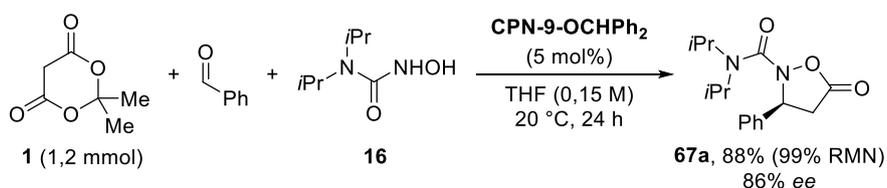


Schéma 77.

## II-1.6. Valorisation des isoxazolidin-5-ones

### II-1.6.1. Essais d' $\alpha$ -alkylation des isoxazolidin-5-ones

Nous avons souhaité exploiter les isoxazolidin-5-ones énantiorenrichies issues de notre méthodologie comme plateformes pour réaliser des fonctionnalisations. La possibilité de générer un énoate à partir de cet hétérocycle permet d'envisager l'introduction d'électrophiles en position  $\alpha$  du carbonyle, idéalement de façon diastéréosélective, afin d'obtenir des isoxazolidin-5-ones  $\alpha,\beta$ -disubstituées. Nous nous sommes inspirés de la littérature et des précédents travaux de l'équipe pour exploiter différentes méthodes d' $\alpha$ -alkylation, résumées au sein du Schéma 78. Différents électrophiles (acrylates, carbonate de Morita-Baylis-Hillman, halogénures d'alkyle et d'allyle) ont ainsi été employés avec le modèle **67a**. Plusieurs méthodes exploitant les isoxazolidin-5-ones et leurs énoates lithiés correspondants ont été décrites dans la littérature.<sup>111</sup> L'application de ces procédures

<sup>111</sup> a) Ishikawa, T.; Nagai, K.; Kudoh, T.; Saito, S. *Synlett* **1995**, 1171. b) Shindo, M.; Itoh, K.; Tsuchiya, C.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3119. c) Bentley, S. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Toms, S. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4604.

(conditions b) sur notre substrat modèle avec les différents électrophiles envisagés n'a cependant mené qu'à la dégradation de l'isoxazolidin-5-one. La modification des conditions réactionnelles (température, temps de réaction, diverses bases, équivalents de réactifs, etc.) n'a pas permis d'obtenir le produit d'alkylation. Nous avons tenté d'extrapoler des méthodes d'alkylation d'isoxazolidin-5-ones par catalyse par transfert de phase (conditions c).<sup>23,24,27</sup> Quels que soit les électrophiles testés et les conditions réactionnelles évaluées, l'isoxazolidin-5-one de départ a été récupéré. En forçant les conditions (excès de réactif à température ambiante), des produits de di-alkylation impurs ont été obtenus. Enfin, parmi les essais d'alkylation exploitant une probase silylée, le BSA,<sup>112</sup> seul le produit de mono-alkylation de **67a** par l'acrylate de méthyle a pu être obtenu avec 47% de rendement, avec à priori, un seul diastéréoisomère (conditions a).

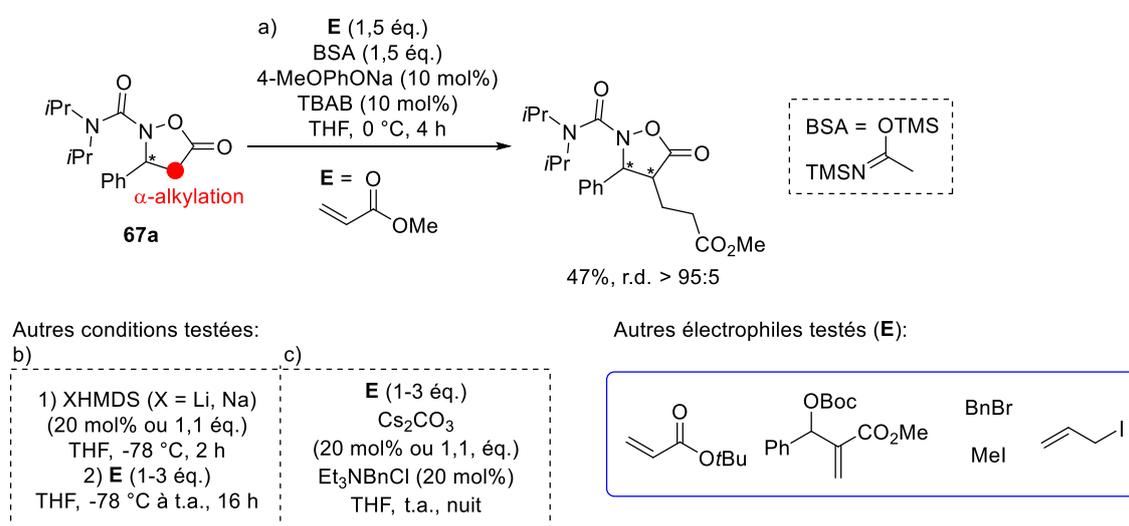


Schéma 78.

Il semble donc que l'α-alkylation de nos isoxazolidin-5-ones soit bien plus délicate qu'anticipé initialement. La fonction urée portée par nos hétérocycles a certainement un rôle dans cette limitation, en modifiant les propriétés électroniques et d'encombrement de l'hétérocycle. En effet, les isoxazolidin-5-ones protégées par un groupement benzyle, méthylbenzyle<sup>111</sup> ou Boc<sup>23,24,27</sup> montrent une meilleure réactivité et stabilité vis-à-vis des conditions d'alkylation dans la littérature. Enfin, l'absence de substitution initiale en α du carbonyle a souvent mené à une di-alkylation difficilement maîtrisable de nos produits.

<sup>112</sup> a) Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 841. b) Teng, B.; Chen, W.; Dong, S.; Kee, C. W.; Gandamana, D. A.; Zong, L.; Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9935.

### II-1.6.2. Transformation des isoxazolidin-5-ones en acides $\beta$ -aminés protégés

Nous avons souhaité mettre au point une voie d'accès vers les acides  $\beta$ -aminés à partir des isoxazolidin-5-ones issues de notre méthodologie énantiosélective. Cependant, la présence d'une fonction urée, indispensable à l'obtention de bons excès énantiomériques, représente désormais une contrainte. En effet, le clivage d'un tel groupement est réputé difficile eu égard à la stabilité de cette fonction. Nous nous sommes donc intéressés aux méthodes décrites dans la littérature afin de transformer l'urée en amines ou en groupements carbamates, plus facilement déprotégeables et utiles en synthèse peptidique.

Plusieurs méthodes employant des conditions dures à haute température, soit basiques (alcoolate de sodium, Schéma 79a)<sup>113</sup> soit acides (HCl concentré, Schéma 79b),<sup>114</sup> permettent de former des amines secondaires à partir d'urée.

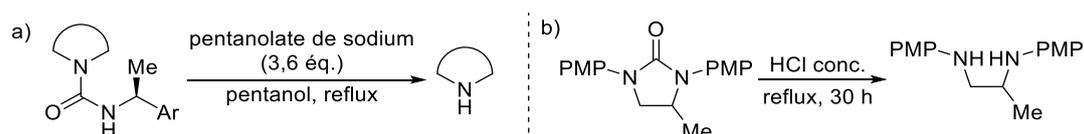


Schéma 79.

L'équipe de Li a montré que des urées symétriques pouvaient être clivées en présence de diéthylènetriamine, mais à haute température (120 °C) pendant 12 heures (Schéma 80).<sup>115</sup>

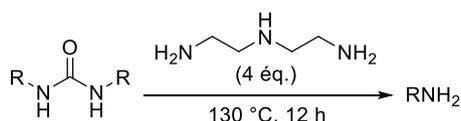


Schéma 80.

Dans le but d'accéder à des dérivés d'amines chiraux, l'équipe de Moran a exploité des urées dérivées de cyclohexane diamine.<sup>116</sup> La contrainte cyclique transannulaire de ces composés améliorant leur réactivité, ces urées ont pu être ouvertes en conditions acides et à 120 °C par un alcool ou une amine ou simplement par un chlorure d'ammonium (Schéma 81).

<sup>113</sup> Schöenberger, B.; Brossi, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1486.

<sup>114</sup> Li, H.; Song, F.; Widenhoefer, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 955.

<sup>115</sup> Noshita, M.; Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6062.

<sup>116</sup> Fuentes de Arriba, A. L.; Seisdedos, D. G.; Simon, L.; Alcazar, V.; Raposo, C.; Moran, J. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8303.

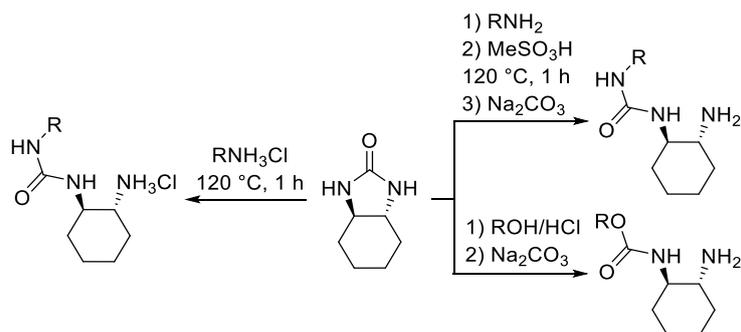


Schéma 81.

L'équipe de Clayden a montré que le clivage d'une urée pouvait être réalisée dans le butanol, à 118 °C pendant 14 heures afin d'obtenir l'amine secondaire correspondante (Schéma 82a).<sup>117</sup> La conversion de ce type d'urée a également pu être réalisée par réduction au DIBALH, ou par oxydation de l'urée en nitroso puis clivage à l'hydroxyde de lithium (Schéma 82b).<sup>118</sup>

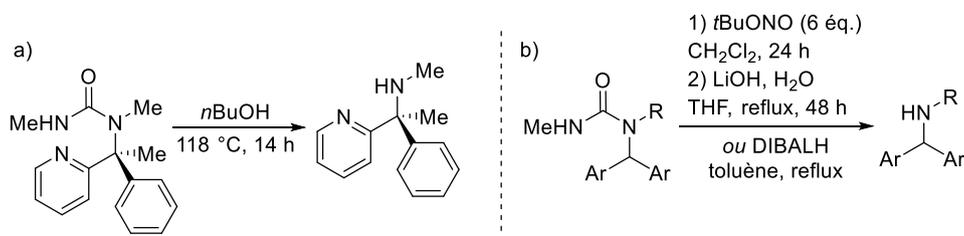


Schéma 82.

Enfin, l'équipe de Lloyd-Jones et Booker-Milburn a décrit une méthode générale où des urées encombrées ont pu être converties en carbamates correspondants, en passant par un intermédiaire isocyanate, par simple chauffage en présence d'un alcool (Schéma 83).<sup>119</sup>

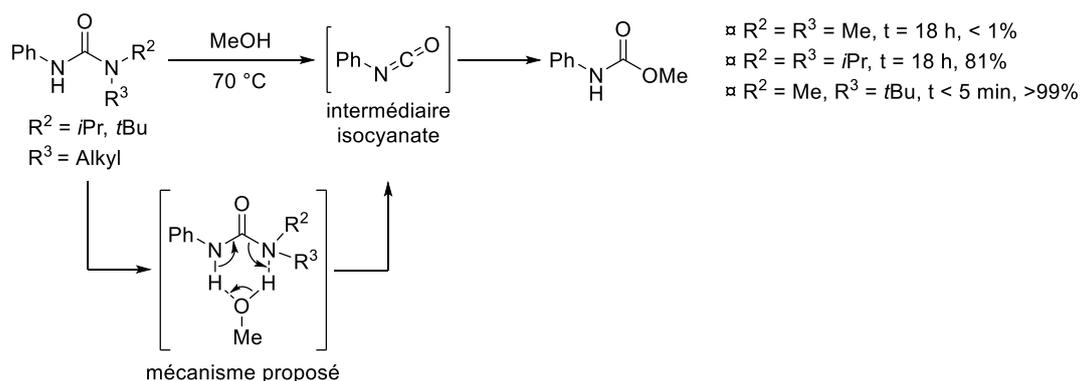


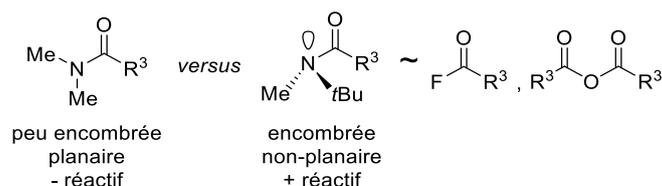
Schéma 83.

<sup>117</sup> Clayden, J.; Hennecke, U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3567.

<sup>118</sup> Clayden, J.; Dufour, J.; Grainger, D. M.; Helliwell, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7488.

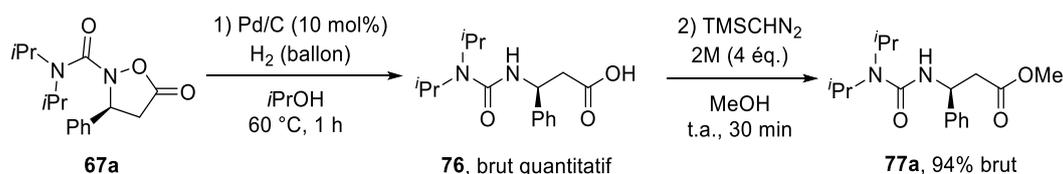
<sup>119</sup> Hutchby, M.; Houlden, C. E.; Ford, J. G.; Tyler, S. N.; Gagne, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8721.

Cette méthode a particulièrement retenu notre attention. Les conditions relativement douces (chauffage peu élevé, pas de base ni d'acide) devraient limiter d'éventuels phénomènes de racémisation sur nos substrats énantiométriques. De plus, cette stratégie montre une corrélation importante entre l'encombrement de la partie urée disubstituée et sa réactivité face à un nucléophile. Des études réalisées sur des amides encombrés ont montré que l'encombrement stérique permettrait de briser la planarité, lui donnant en conséquence un caractère électrophile proche de celui d'un fluorure d'acyle ou d'un anhydride (Schéma 84).<sup>120</sup>



**Schéma 84.**

Nous avons donc envisagé d'exploiter ces méthodes sur nos substrats. Pour cela, un clivage de la liaison N-O du substrat modèle **67a** en présence de palladium, sous une atmosphère d'hydrogène dans l'*isopropanol* à 60 °C a permis d'obtenir quantitativement l'acide correspondant **76** (Schéma 85). Des essais préliminaires n'ont pas permis de transformer l'urée en carbamate à partir de **76**. Nous avons donc synthétisé l'ester méthylique **77a** à l'aide de triméthylsilyldiazométhane (TMSCHN<sub>2</sub>) avec un rendement de 94%.<sup>121</sup> Cette transformation facilite les purifications sur colonne de gel de silice.



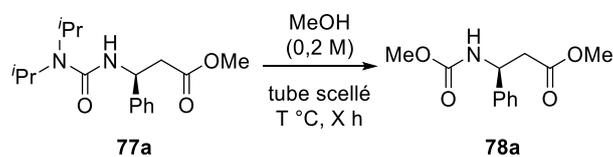
**Schéma 85.**

Des premiers essais reprenant les conditions de Li (en présence de diéthylènetriamine à 130 °C) et de Clayden (*t*BuOH à 120 °C) n'ont pas mené au clivage de l'urée. Différentes tentatives de transformation de l'urée en carbamate ont ensuite été réalisées en présence de méthanol comme solvant et nucléophile (Tableau 12). Un premier essai à 70 °C pendant 48 heures a

<sup>120</sup> Pour des articles traitant de la réactivité des amides et urées encombrées : a) Pace, V.; Holzer, W.; Ielo, S.; Meng, G.; Hanna, M.; Szostak, R.; Szostak, M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 4423. b) Li, G.; Peng, L.; Szostak, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5622. c) Cai, K.; Ying, H.; Cheng, J. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 7345.

<sup>121</sup> Kühnel, E.; Laffan, D. D. P.; Lloyd-Jones, G. C.; Martínez del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7075

mené à 70% de conversion (entrée 1). L'augmentation de la température à 90 °C, avec du méthanol, a permis d'obtenir 57% de rendement sur 24 heures (entrée 2) et une conversion complète en 48 heures (entrée 3).



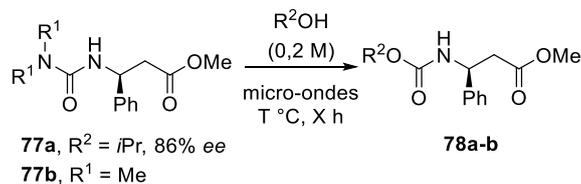
Entrée	T (°C)	X (h)	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	70	48	70
2	90	24	57
3	90	48	100

<sup>a</sup> Conversion de l'urée **77a** en carbamate correspondant déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut.

Tableau 12.

Nous avons ensuite réalisé des essais en réacteur micro-ondes dans l'optique de réduire les temps de réaction (Tableau 13). En présence de méthanol, l'augmentation de la température à 100 °C en chauffage micro-ondes a permis d'obtenir 35% de conversion au bout d'une heure (entrée 1) et une conversion totale en 2 heures (entrée 2). Une conversion totale en carbamate **78a** a pu être atteinte en une heure en augmentant la température à 130 °C (entrée 3), avec un rendement isolé de 73%. De plus, une très faible érosion de l'excès énantiomérique initial (86% *ee* pour le produit de départ, 84% *ee* pour le produit d'arrivée) a été observée. Dans le but de convertir l'urée en groupement protecteur de type carbamate tel que le Cbz, plus communément employé en synthèse peptidique, nous avons réalisé des essais avec l'alcool benzylique (entrées 4-5). Cependant, cet alcool étant difficile à éliminer du milieu réactionnel en fin de réaction, ce dernier a été utilisé en excès (20 éq.) plutôt qu'en tant que solvant comme avec le méthanol. La réaction a alors été réalisée dans le trifluorotoluène, qui est un solvant usuel en chauffage par micro-ondes. La conversion a été améliorée de 89 à 93% (entrées 4-5) en augmentant le temps de chauffage de 2 à 3 heures, et un rendement isolé de 85% a été obtenu (entrée 5). Ces conditions ont mené à une très faible chute de l'excès énantiomérique (83% *ee*). Un essai de transformation de l'urée en carbamate a été réalisé avec l'urée peu encombrée **77b** (R<sup>1</sup> = Me, entrée 6), à 130 °C dans le méthanol sous irradiation micro-ondes mais seul le produit de départ a été récupéré. Cet essai confirme l'importance de

l'encombrement apporté par les groupements substituant l'urée afin de rendre cette dernière réactive vis-à-vis d'un alcool.



Entrée	R <sup>1</sup>	ROH	Produit	T (°C)	X (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Rendement isolé (%)	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	<i>i</i> Pr	MeOH	<b>78a</b>	100	1	35	/	/
2	<i>i</i> Pr	MeOH	<b>78a</b>	100	2	100	/	/
3	<i>i</i> Pr	MeOH	<b>78a</b>	130	1	100	73	84
4	<i>i</i> Pr	BnOH <sup>c</sup>	<b>78b</b>	130	2	89	/	/
5	<i>i</i> Pr	BnOH <sup>c</sup>	<b>78b</b>	130	3	93	85	83
6	Me	MeOH	/	130	1	/	/	/

<sup>a</sup> Conversion de l'urée **77a-b** en carbamate correspondant déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Excès énantiomérique déterminé après séparation sur colonne HPLC munie d'une phase stationnaire chirale.

<sup>c</sup> Réaction réalisée dans le trifluorotoluène (0,2 M) avec 20 éq. d'alcool benzylique.

Tableau 13.

Ainsi, nous sommes parvenus à exploiter l'isoxazolidin-5-one modèle **67a** de notre méthodologie pour accéder aux acides β-aminés *N*-protégés par des groupements carbamates de méthyle **78a** ou benzyle **78b**. La courte séquence réactionnelle mise au point a permis d'obtenir de bons rendements isolés (73-85%) sans affecter de manière significative l'excès énantiomérique (perte de 2-3% *ee*).

### II-1.7. Détermination de la configuration absolue et modèle d'induction asymétrique

Comme vu ci-dessus, l'isoxazolidin-5-one **67a** a été transformée en analogue d'acide β-aminé *N*-Cbz correspondant **78b** (§II-1.6.2). Nous avons ainsi pu comparer le chromatogramme HPLC avec les données décrites dans la littérature, ce qui a permis d'attribuer, par analogie, la configuration (*S*) à l'énantiomère majoritaire (cf. Partie expérimentale).<sup>122</sup>

<sup>122</sup> Rodríguez-Mata, M.; García-Urdiales, E.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 395.

Nous avons vérifié cette attribution de la configuration absolue en réalisant la transformation de l'acide (*R*) 3-amino-3-phénylpropanoïque commercial en dérivé de type urée **77a** (Schéma 86). Nous avons d'abord synthétisé l'ester méthylique correspondant grâce au méthanol en présence d'acide sulfurique, puis introduit la fonction urée en milieu basique à l'aide du chlorure de carbamoyle de diisopropylamine.

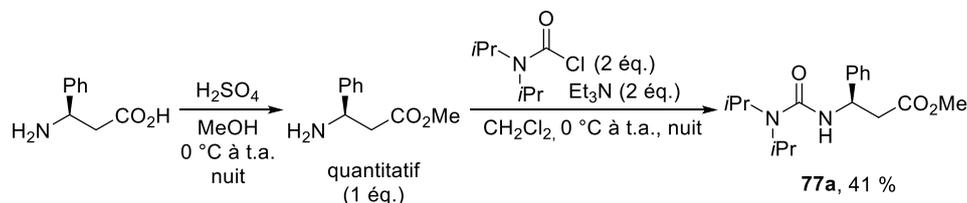
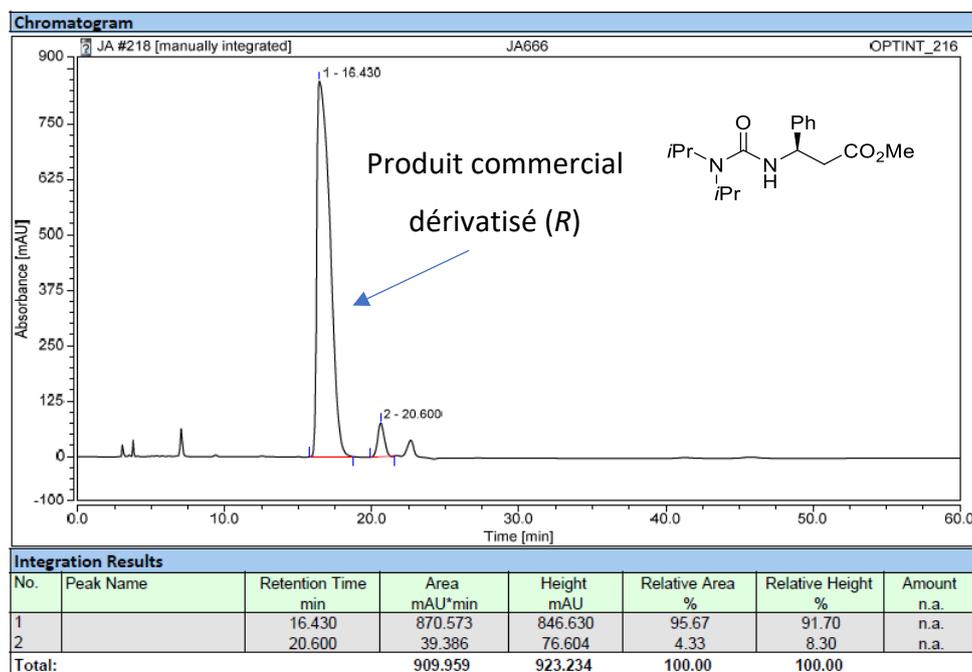


Schéma 86.

La comparaison du chromatogramme HPLC du produit **77a** obtenu par la dérivation de l'acide (*R*) 3-amino-3-phénylpropanoïque commercial avec celui issu de la réaction multicomposés KaMC énantiosélective, nous a permis de confirmer la configuration (*S*) du centre stéréogène (Figure 16). Nous avons extrapolé l'attribution de cette configuration absolue aux autres isoxazolidin-5-ones préparées durant l'étude de l'étendue de la réaction, dont les énantiomères majoritaires sont quasi-exclusivement (sauf **67p**) les produits les moins polaires en HPLC chirale (cf. Partie Expérimentale pour les conditions de séparation).



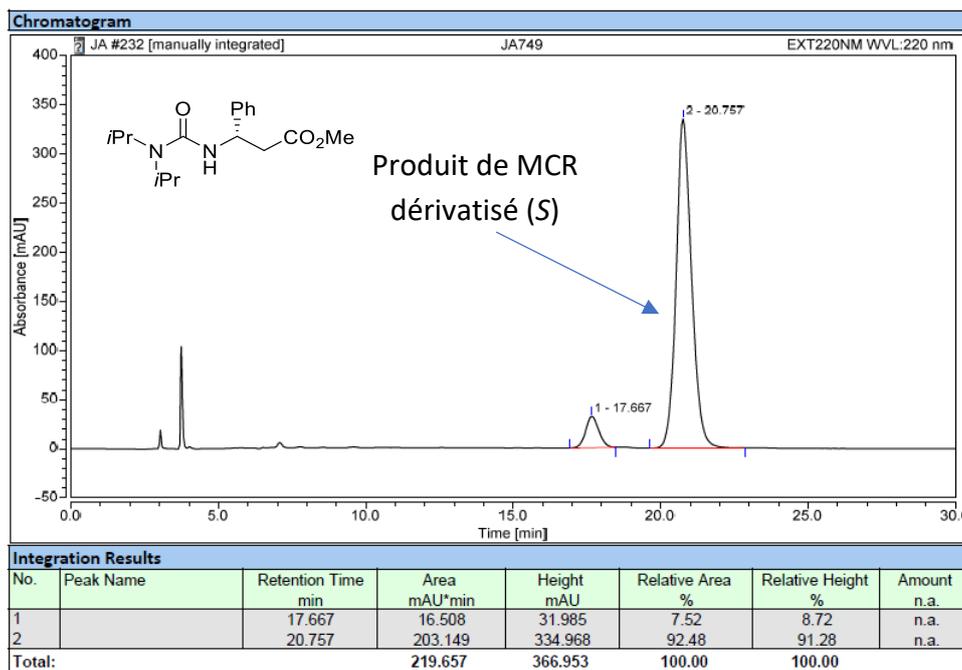


Figure 16.

**MODELE D'INDUCTION.** Afin de proposer un mode d'interaction entre le catalyseur et les substrats, nous avons repris quelques réactions. En effet, nous avons déjà observé que la 6-hydroxyquinoléine (un fragment de notre catalyseur de type cupréine) ne catalysait pas la réaction multicomposés (cf. Schéma 61), mais la **(N<sup>+</sup>-O)CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** a conduit à une chute significative de l'*ee* (cf. Schéma 72). Nous avons alors réalisé un essai en réaction dicomposés, avec l'alkylidène de l'acide de Meldrum et la 6-hydroxyquinoléine comme catalyseur, qui a conduit à un rendement de 74% après 20 heures de réaction. Il semble clair que la 6-hydroxyquinoléine n'est pas en capacité de promouvoir la réaction de Knoevenagel, mais peut intervenir dans les étapes d'addition de l'hydroxyurée sur l'alkylidène de l'acide de Meldrum. Cependant, un essai comparatif en réaction dicomposés sur 5 heures (Schéma 87) a montré la plus grande efficacité de la **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (65% de rendement RMN) vis-à-vis de la 6-hydroxyquinoléine (18% de rendement RMN). Ces résultats semblent alors indiquer que l'importance du caractère basique de la partie quinoléine soit minime eu égard à la capacité d'accélération de la réaction multicomposés par notre catalyseur bifonctionnel.

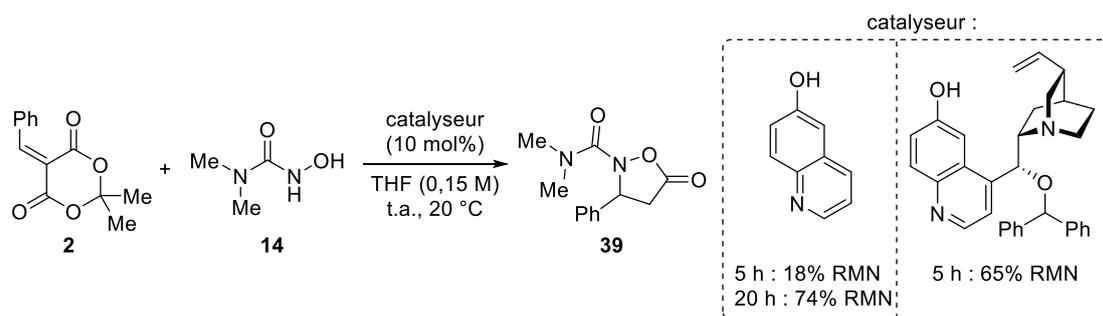


Schéma 87.

Dans ce contexte, nous avons proposé des modèles d'état de transition décrits au sein du Schéma 88. En nous basant sur les travaux réalisés par l'équipe de Cheng sur les dérivés de cupréine,<sup>105</sup> nous avons supposé que la conformation préférentielle (et réactive) du catalyseur serait de type *anti-ouverte*.<sup>80,81,88</sup> L'approche de l'hydroxyurée serait guidée par la quinuclidine *via* une interaction entre son amine tertiaire et le NH du nucléophile. L'hydroxy en C6' du catalyseur formerait une interaction par liaison hydrogène avec un des carbonyles de l'alkylidène de l'acide de Meldrum, permettant son activation et son positionnement. Une telle organisation de l'état de transition favoriserait l'approche du nucléophile par la face *Re*, minimisant les interactions stériques défavorables entre le catalyseur et l'alkylidène de l'acide de Meldrum. Cette approche mène à l'isoxazolidin-5-one de configuration (*S*), ce qui est en accord avec la configuration déterminée précédemment. Nous supposons que le groupement benzhydryle substituant la cupréine en C9 permet également de maintenir la conformation *anti-ouverte* et active du catalyseur. L'introduction de groupements plus encombrants en C9, ou la modification de la charpente de la cupréine viendrait certainement déstabiliser cette conformation, ce qui serait en accord avec la chute des *ee* observés dans ces cas.

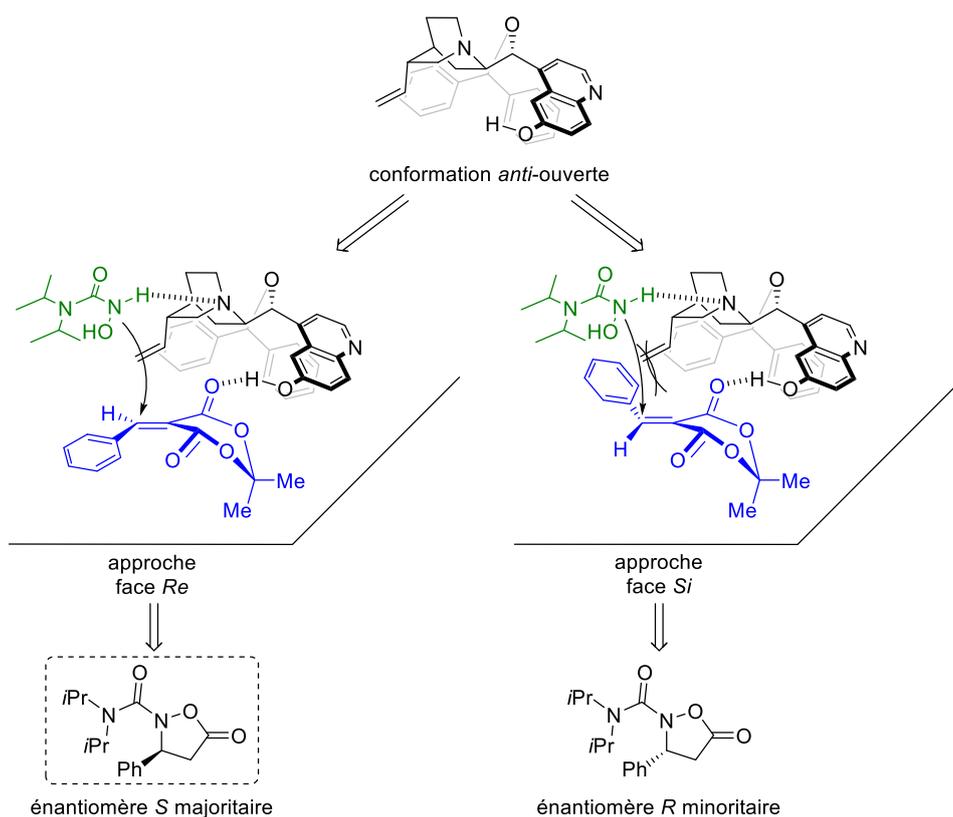


Schéma 88.

Nous avons considéré que la même induction asymétrique conduisant à la configuration absolue (*S*) s'appliquait aux autres isoxazolidin-5-ones chirales préparées durant l'étude de l'étendue de la réaction.

## II-2. Exploitation de la KaMC pour accéder à des hétérocycles complexes

### II-2.1. Contexte bibliographique

Les peptides cycliques occupent une place de choix parmi les molécules développées en industrie pharmaceutique et en recherche académique.<sup>123</sup> Leur architecture cyclique leur permet quelquefois d'adopter une conformation qui possède une meilleure interaction avec des cibles biologiques données. Cette même structure cyclique induit l'absence de fonctions C- et N-terminales et limite ainsi la dégradation de ces peptides par des enzymes. Enfin, l'absence de ces fonctions C- et N-terminales ionisables en milieu biologique rend ces composés plus perméables vis-à-vis des membranes. Ainsi la préparation de nombreux peptides cycliques aux dimensions variées, souvent inspirés de molécules naturelles, représente un sujet d'intérêt majeur en chimie médicinale.

Les 1,4-diazépane-2,5-diones, une famille de cyclopeptides à 7 chaînons composés des motifs acides  $\alpha$  et  $\beta$ -aminés, ont trouvé plusieurs applications en tant que molécules bioactives (Schéma 89). Dans cette famille se trouve un inhibiteur de chymase humaine, impliquée dans la régulation des angiotensines qui sont des hormones peptidiques ayant un impact sur la vasoconstriction et la tension artérielle (Schéma 89a).<sup>124</sup> Une 1,4-diazépane-2,5-dione naturelle présente une activité antibiotique contre des souches résistantes à la méthicilline (Schéma 89b).<sup>125</sup> Le Suvorexant a été employé comme traitement contre l'insomnie (Schéma 89c),<sup>126</sup> et d'autres diazépanediones sont utilisées dans le cadre du traitement du cancer (Schéma 89d-e).<sup>127,128</sup>

---

<sup>123</sup> Pour des revues sur les peptides cycliques : a) Baeriswyl, V.; Heinis, C. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 337. b) Bockus, A. T.; McEwen, C. M.; Lokey, R. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 821.

<sup>124</sup> Tanaka, T.; Sugawara, H.; Maruoka, H.; Imajo, S.; Muto, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4233.

<sup>125</sup> Yuan, C.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11777.

<sup>126</sup> Chen, Y.; Zhou, Y.; Li, J.-H.; Sun, J.-Q.; Zhang, G.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 103.

<sup>127</sup> Wattanasin, S.; Kallen, J.; Myers, S.; Guo, Q.; Sabio, M.; Ehrhardt, C.; Albert, R.; Hommel, U.; Weckbecker, G.; Welzenbach, K.; Weitz-Schmidt, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1217.

<sup>128</sup> Moure, A.; Orzáez, M.; Sancho, M.; Messeguer, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7097.

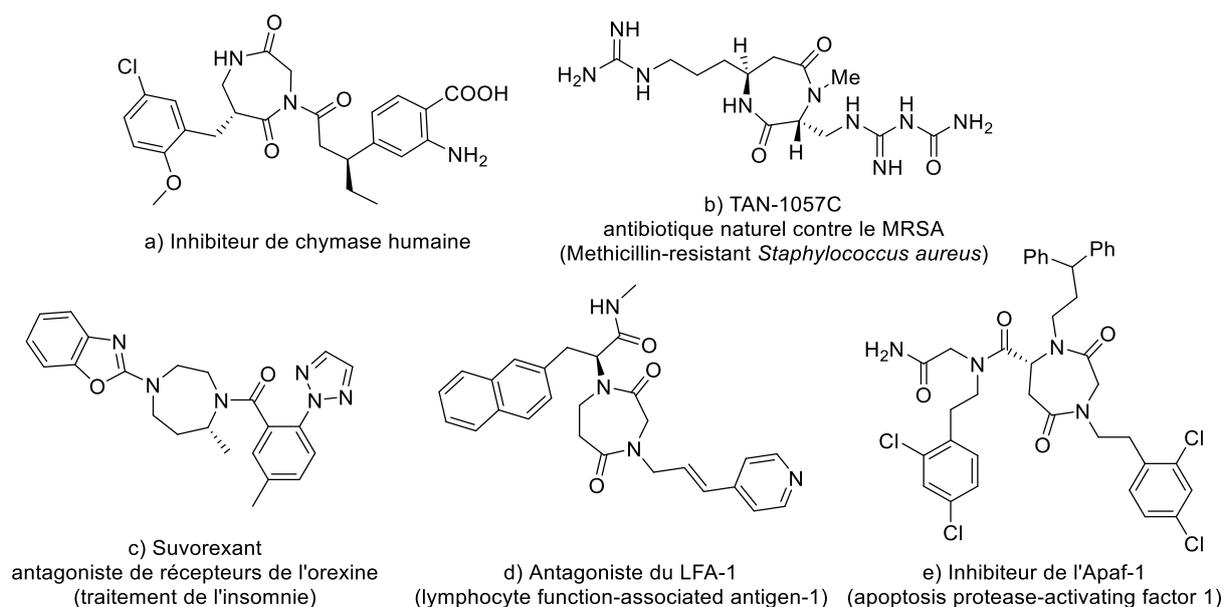


Schéma 89.

Cependant, la préparation de cycles de taille moyenne (7-11 chaînons), en particulier en série de lactame à 7 chaînons reste un défi en soi. La synthèse de ces cycles de taille moyenne à partir de précurseurs linéaires est défavorisée par les contraintes transannulaires induites lors de l'étape de cyclisation.<sup>129</sup> De plus, la conformation majoritaire de la liaison amide est transoïde. En effet, cette forme est favorisée d'un point de vue thermodynamique et permet de diminuer les interactions stériques défavorables qui existent dans la forme cissoïde. Malheureusement, la conformation transoïde éloigne les fonctions amine et acide terminales, qui nécessiterait le passage à la forme cissoïde pour initier une réaction de cyclisation en diazépanedione (Schéma 90).

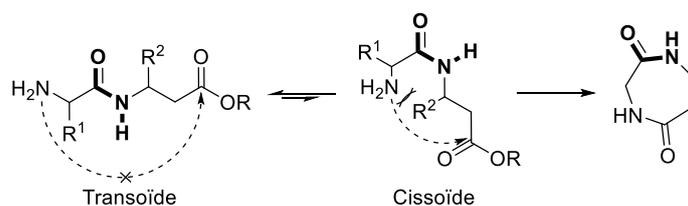


Schéma 90.

Afin de promouvoir une conformation cissoïde favorable à l'étape de cyclisation, différentes méthodes ont été décrites au sein de la littérature (Schéma 91).<sup>130</sup> La synthèse de peptides sur support solide a été exploitée afin de préparer des  $\alpha,\beta$ -dipeptides pour ensuite utiliser la

<sup>129</sup> Pour une revue sur les lactones de taille moyenne : Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 125.

<sup>130</sup> Pour une revue sur les macrocyclisations de peptides : White, C. J.; Yudin, A. K. *Nature*, **2011**, 3, 509.

matrice de support comme contrainte de repliement de la chaîne linéaire, et ainsi favoriser la cyclisation (Schéma 91a).<sup>131,132,133</sup> Cette méthode de « libération par cyclisation » est compatible avec les méthodes de chimie combinatoire pour un accès rapide à des bibliothèques de composés, mais les rendements restent souvent peu élevés. L'emploi d'auxiliaires (tels que des dérivés d'acide salicylique), sur le principe d'un effet « template », a été exploité afin de rapprocher les fonctions impliquées dans la formation du cycle (Schéma 91b).<sup>134,135,136</sup> En conditions basiques, un transfert d'acyle de l'oxygène vers l'azote permet alors une réaction de contraction de cycle donnant la diazépanedione correspondante. D'autres méthodes permettent l'accès à ces cycles à 7 chaînons sans rapprochement préalable des fonctions amine et acide. L'activation de la fonction acide afin de réaliser la cyclisation a été décrite à l'aide d'agents de couplage peptidique classiques (TBTU)<sup>137</sup> sur certaines structures contenant une amine substituée par un groupement aliphatique ( $R^1 = \text{Me}$ ). Une gamme de substrats plus large a pu être exploitée à l'aide du  $\text{PhPOCl}_2$  (Schéma 91c), mais n'a jamais été reprise ultérieurement dans la littérature.<sup>138</sup> La formation d'un thioester<sup>139</sup> ou d'un ester méthylique<sup>140</sup> permet également l'accès aux diazépanediones (Schéma 91c). La dérivatisation du dipeptide linéaire en intermédiaire hautement réactif comportant une fonction azoture de phosphonium et un thioester permet d'accéder aux cycles à 7 chaînons par réaction de Staudinger (Schéma 91d).<sup>141</sup> Ces méthodes nécessitent l'emploi de conditions diluées afin d'éviter toute réaction intermoléculaire. De plus, on remarque souvent la présence d'un groupement  $R^4$  assez encombré sur l'amide (Schéma 91c) pour probablement favoriser la forme cissoïde.

---

<sup>131</sup> Giovannoni, J.; Subra, G.; Amblard, M.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5389.

<sup>132</sup> Caroen, J.; Clemmen, A.; Kámán, J.; Backaert, F.; Goeman, J. L.; Fülöp, F.; Van der Eycken, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 148.

<sup>133</sup> Moure, A.; Sanclimens, G.; Bujons, J.; Masip, I.; Alvarez-Larena, A.; Pérez-Payá, E.; Alfonso, I.; Messeguer, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7927.

<sup>134</sup> Bieräugel, H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1830.

<sup>135</sup> Rutters, J. P. A.; Verdonk, Y.; de Vries, R.; Ingemann, S.; Hiemstra, H.; Levacher, V.; van Maarseveen, J. H.

<sup>136</sup> Springer, J.; Jansen, T. P.; Ingemann, S.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 361.

<sup>137</sup> Yuan, C.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11777.

<sup>138</sup> Jiménez-González, E.; Ávila-Ortiz, C. G.; González-Olvera, R.; Vargas-Caporali, J.; Dewynter, G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9842.

<sup>139</sup> Popovic, S.; Wijsman, L.; Landman, I. R.; Sangster, M. F.; Pastoors, D.; Veldhorst, B. B.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 443.

<sup>140</sup> MeONa : Chen, Y.; Zhou, Y.; Li, J.-H.; Sun, J.-Q.; Zhang, G.-S. *Chinese Chem. Lett.* **2015**, *26*, 103.

<sup>141</sup> Ha, K.; Monbaliu, J.-C. M.; Williams, B. C.; Pillai, G. G.; Ocampo, C. E.; Zeller, M.; Stevens, C. V.; Katritzky, A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8055.

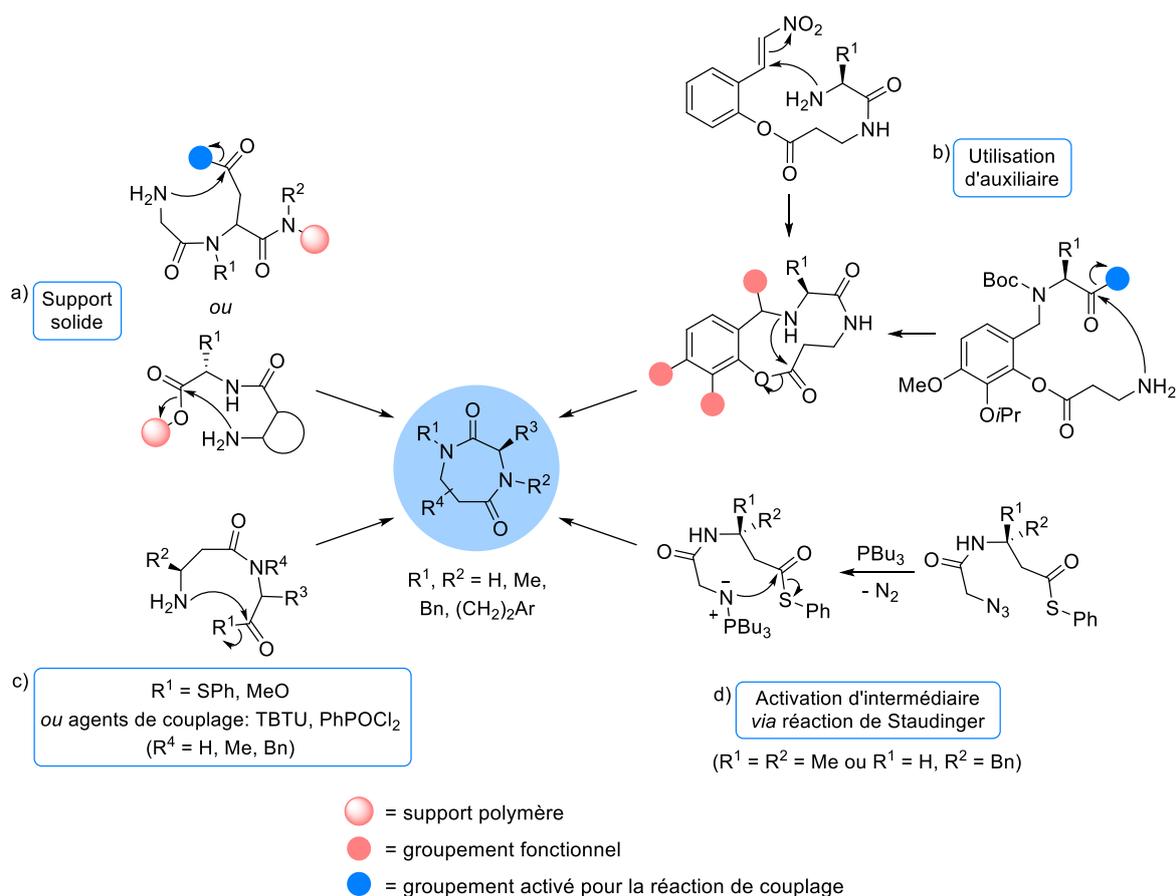


Schéma 91.

Les différentes méthodes décrites nécessitent l'emploi d'agents de couplage coûteux et/ou toxiques, ou alors la fonctionnalisation ou dérivatisation préalable du dipeptide, rendant l'accès aux diazépandiones contraignante et substrat dépendante.

La réaction KaMC a permis d'accéder de façon énantiosélective à des bicyclopyrazolidinones tel que décrit précédemment par notre équipe,<sup>52</sup> ainsi qu'à des isoxazolidin-5-ones au travers des travaux décrits au sein de ce manuscrit. Un accès diastéréosélectif à ces dernières a également été décrit par notre équipe *via* l'emploi d'aldéhydes chiraux.<sup>53</sup> Nous avons souhaité poursuivre notre effort d'accès à des hétérocycles d'intérêt en exploitant différentes hydroxylamines au sein de la réaction multicomposés, rapide et versatile, notamment en employant des dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés en tant que nucléophiles. Ainsi, l'emploi d'hydroxylamides  $\alpha$ -aminés, dérivés des acides aminés énantio-purs et protéinogènes, permettrait d'intégrer directement un acide  $\alpha$ -aminé aux isoxazolidin-5-ones et donc, après clivage de la liaison N-O, d'accéder à des  $\alpha,\beta$ -dipeptides en tant que précurseurs de 1,4-diazépane-2,5-diones (Schéma 92). D'une manière générale, l'intégration d'un motif acide  $\beta$ -

aminés au sein d'un peptide est intéressant car il permet à la fois d'augmenter sa stabilité face aux dégradations enzymatiques, et d'influencer sa structure secondaire.<sup>3</sup> Nos dipeptides seraient donc des briques moléculaires d'intérêt en tant que telles et permettraient un accès aux diazépanediones par couplage peptidique cyclisant.

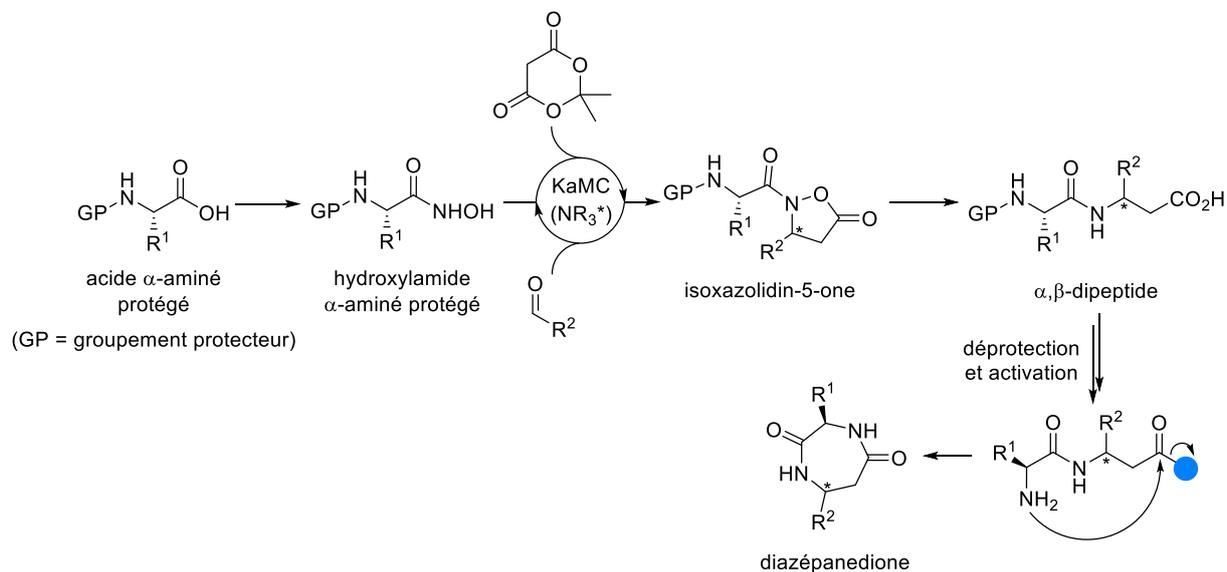


Schéma 92.

D'autre part, ces isoxazolidin-5-ones contenant un acide  $\alpha$ -aminé représentent une plateforme potentielle pour favoriser la formation des structures cycliques de type 1,4-diazépane-2,5-diones (Schéma 93). En effet, la structure cyclique isoxazolidin-5-one permettrait de favoriser l'étape de cyclisation (1) grâce au caractère électrophile de la fonction carbonyle et (2), par effet « template », de rapprocher les fonctions amine et carbonyle. Ainsi nous pourrions nous affranchir des problèmes conformationnels posés par les  $\alpha,\beta$ -dipeptides linéaires (liaison amide transoïde). De plus, l'accès aux isoxazolidin-5-ones par une seule réaction multicomposés dont les seuls sous-produits sont de l'eau, de l'acétone et du  $\text{CO}_2$  représenterait une économie conséquente de temps et d'atomes pour accéder aux diazépanediones.

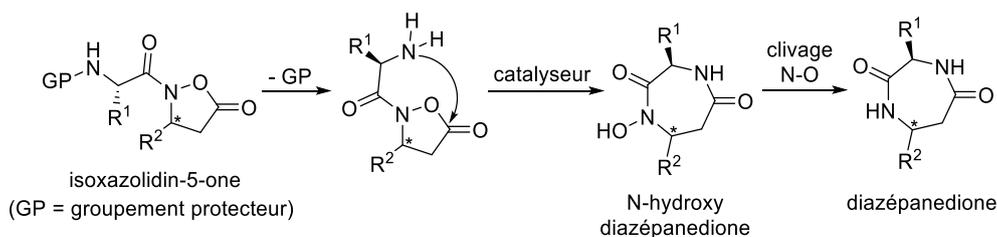


Schéma 93.

Ce projet a été initié par Pierre Millet, stagiaire en Master 2 (que j'ai eu le plaisir d'encadrer) puis durant le début de son doctorat au sein de l'équipe Hétérocycles.

## *II-2.2. Exploitation des dérivés d'acides $\alpha$ -aminés en réaction KaMC diastéréosélective*

### *II-2.2.1. Préparation des hydroxylamides dérivés d'acides $\alpha$ -aminés*

Plusieurs méthodes de couplage ont été décrites dans la littérature afin de transformer des acides  $\alpha$ -aminés en leur équivalent hydroxylamide (Schéma 94). Celles-ci permettent d'activer la fonction acide pour y introduire la partie hydroxylamine ou son dérivé *O*-protégé, impliquant dans ce cas une étape subséquente de déprotection. Ces méthodes ont été employées sur des dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés *N*-protégés.

Il est possible d'introduire la fonction hydroxylamine *O*-protégée par un groupement trityle *via* des conditions de couplage peptidique classique en présence d'EDC et de HOBt en milieu basique ( $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, conditions a).<sup>142</sup> Le groupement trityle peut ensuite être clivé à l'aide d'un acide de Lewis, le dibromure de magnésium, pour former la fonction hydroxylamide.

Des agents de couplage moins conventionnels tels que l'anhydride cyclique de l'acide 1-propanephosphonique (conditions b)<sup>143</sup> ou des dérivés d'imine (conditions c, NBocOXY ou 4-NBsOXY)<sup>144,145</sup> permettent la formation directe de l'hydroxylamide à partir du sel d'hydroxylammonium. Il est également possible d'employer le chloroformiate d'éthyle pour activer la fonction acide et introduire la *O*-benzylhydroxylamine, le clivage de la fonction benzyle à l'aide de palladium et d'hydrogène permettant d'obtenir l'hydroxylamide (conditions d).<sup>146</sup> La trichlorotriazine (TCT), en présence de bases (NMM, DMAP) permet l'activation de l'acide puis l'introduction de l'hydroxylamine (conditions e)<sup>147</sup>.

---

<sup>142</sup> a) Yang, S.-M.; Lagu, B.; Wilson, L. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8123. b) Flipo, M.; Charton, J.; Hocine, A.; Dassonneville, S.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6790.

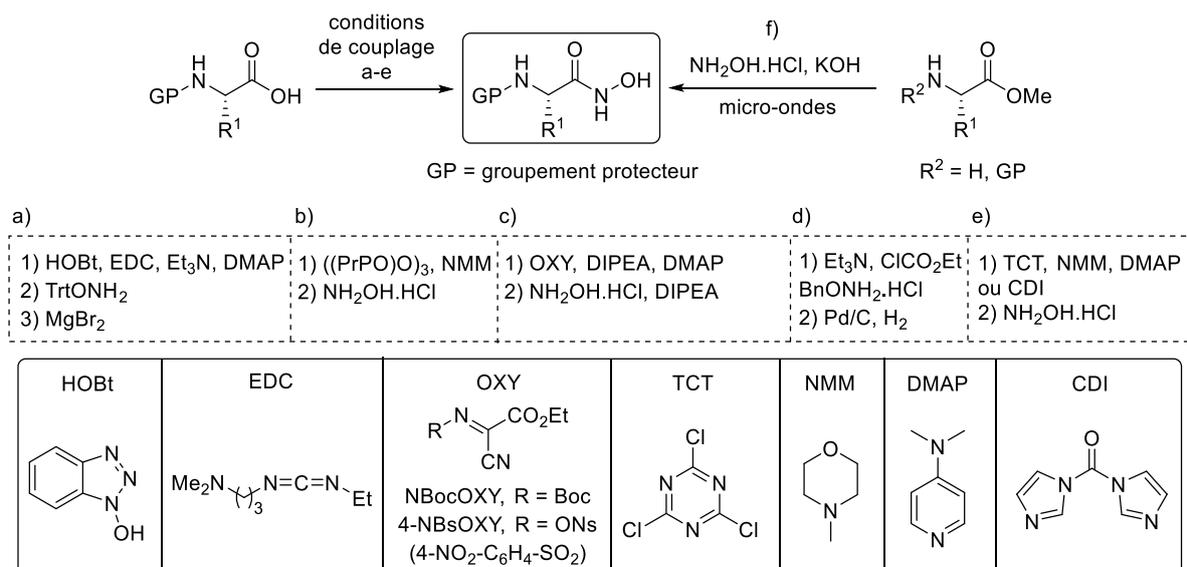
<sup>143</sup> Vasantha, B.; Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *Synthesis* **2010**, 2990.

<sup>144</sup> Manne, S. R.; Thalluri, K.; Giri, R. S.; Paul, A.; Mandal, B. *Tet. Lett.* **2015**, *56*, 6108.

<sup>145</sup> Thalluri, K.; Manne, S. R.; Dev, D.; Mandal, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3765.

<sup>146</sup> Hanessian, S.; Govindan, S.; Warriar, J. S. *Chirality* **2005**, *17*, 540.

<sup>147</sup> Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715.



**Schéma 94.**

Une alternative a été décrite à l'aide du carbonyldiimidazole (CDI) : ce réactif de couplage moins toxique et moins sensible à l'humidité permet, sans ajout de base, de former l'hydroxylamide directement à partir de l'hydroxylammonium (conditions e).<sup>148</sup> Une dernière méthode permet la formation de l'hydroxylamide à partir d'un acide  $\alpha$ -aminé non protégé mais estérifié à l'aide de conditions de chauffage en four micro-ondes (conditions f).<sup>149</sup>

Des essais ont été réalisés sur les dérivés de L-proline à l'aide de la méthode de couplage au chloroformiate d'éthyle, suivie d'une déprotection du groupement benzyle à l'aide du catalyseur de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>/C). Souhaitant exploiter une méthode directe faisant l'économie d'une étape de déprotection, nous avons utilisé la méthode avec la trichlorotriazine, sans obtenir de bons rendements. Nous nous sommes alors penchés sur la méthode exploitant le CDI. Elle présente l'avantage de ne pas avoir à employer une base afin de libérer l'hydroxylamine à partir du sel correspondant, la base (imidazole) étant générée *in situ* à partir de l'agent de couplage (CDI). Cette méthode s'est avérée efficace pour obtenir le dérivé de glycine **79** avec 76% de rendement (Schéma 95).

<sup>148</sup> Usachova, N.; Leitis, G.; Jirgensons, A.; Kalvinsh, I. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 927.

<sup>149</sup> Massaro, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Russo, F.; Taddei, M. *Synthesis* **2007**, *20*, 3201.

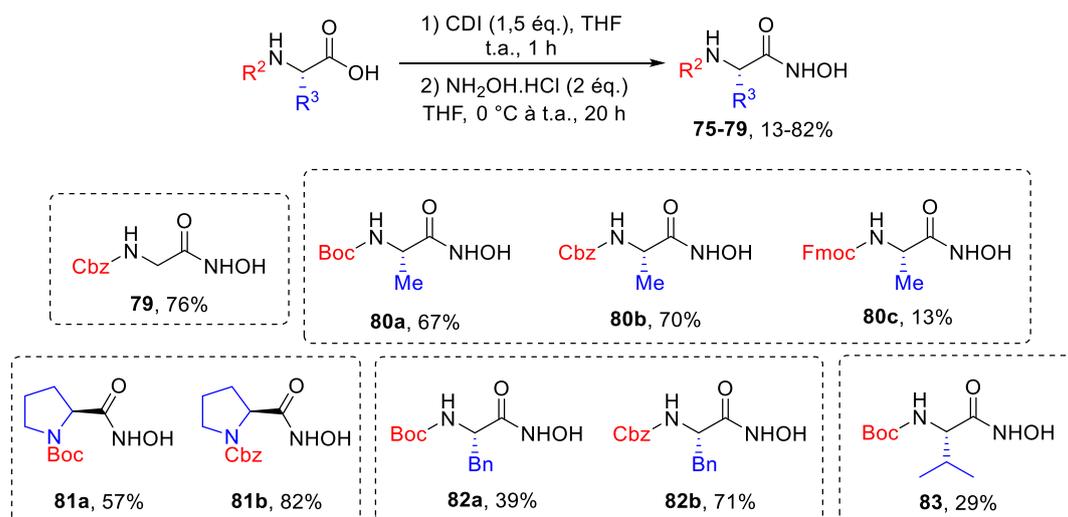


Schéma 95.

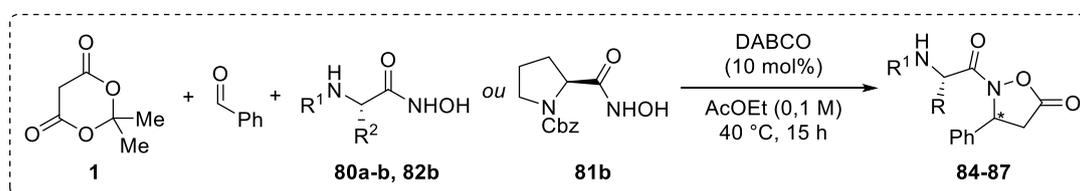
Nous avons donc engagé dans ces conditions de couplage différents acides  $\alpha$ -aminés *N*-protégés. Cette méthode simple nécessite l'emploi d'un acide  $\alpha$ -aminé *N*-protégé avec du CDI (1,5 éq.) dans le THF pendant 1 heure, suivi d'un ajout en excès (2 éq.) de chlorure d'hydroxylammonium à 0 °C pour obtenir les hydroxylamides après 20 heures d'agitation à température ambiante (Schéma 95). Une simple cristallisation permet d'obtenir le produit propre à l'issue du traitement du brut réactionnel. L'hydroxylamide dérivé de la L-alanine a été obtenu avec des rendements variables selon le groupement protecteur. De bons rendements ont été obtenus pour les dérivés comportant un groupement Boc (**80a**, 67%) ou Cbz (**80b**, 70%), contrairement au composé Fmoc (**80c**, 13%). Ce dernier, difficile à purifier sur colonne chromatographique, a été isolé à partir d'un brut comportant de nombreux produits secondaires. De bons rendements ont été atteints pour les dérivés de L-proline protégés par un groupement Boc (**81a**, 57%) et Cbz (**81b**, 82%). Les hydroxylamides dérivés de la L-phénylalanine comportant un groupement Boc **82a** et Cbz **82b** ont été préparés avec des rendements corrects (respectivement 39 et 71%). Enfin, le dérivé de la L-valine **83** a été obtenu avec 29% de rendement, ce rendement faible se justifiant notamment par la nécessité de réaliser une colonne chromatographique sur gel de silice.

La préparation de neuf hydroxylamides dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés diversement protégés a ainsi pu être réalisée grâce à la méthode de couplage employant le CDI, des chutes de rendements ayant été observées dans le cas où des purifications sur colonne chromatographique étaient nécessaires.

## II-2.2.2. Mise au point de la version diastéréosélective de la KaMC

### II-2.2.2.1. Essais préliminaires

Afin de déterminer lequel des dérivés d'acide  $\alpha$ -aminé serait le meilleur candidat dans le cadre de la réaction multicomposés, des essais préliminaires en présence d'un catalyseur achiral (le DABCO, 10 mol%) ont été réalisés (Tableau 14). Plusieurs dérivés protégés par un groupement Cbz ont été évalués (entrées 1-3). Après 15 heures de réaction dans l'acétate d'éthyle à 40 °C, des rendements corrects ont été obtenus pour le dérivé de proline **84** (60%, entrée 1), de phénylalanine **85** (59%, entrée 2) ou d'alanine **86** (53%, entrée 3). Un faible rapport diastéréomérique a pu être observé dans chacun des cas (~62/38). Cependant, la présence de rotamères a compliqué l'interprétation de ces spectres. L'emploi d'un groupement protecteur Boc pour accéder au composé **87** (entrée 4) a permis d'obtenir les diastéréomères avec des rendements similaires (60%) et des *rd* similaires (67/33) tout en supprimant la présence de rotamères pour les deux diastéréomères. De plus, ces derniers présentent une importante différence de polarité permettant d'envisager une séparation facile par colonne de gel de silice.



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nucléophile	Produit	Rendement (%) <sup>a</sup>	<i>rd</i> (%) <sup>b</sup>
1	-	-	<b>81b</b>	<b>84</b>	60	63/37
2	Cbz	Benzyl	<b>82b</b>	<b>85</b>	59	62/38
3	Cbz	Me	<b>80b</b>	<b>86</b>	53	62/38
4	Boc	Me	<b>80a</b>	<b>87</b>	60	67/33

<sup>a</sup> Rendement isolé des deux diastéoisomères après purification sur colonne de gel de silice. <sup>b</sup> Rapport diastéréomérique déterminé d'après la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

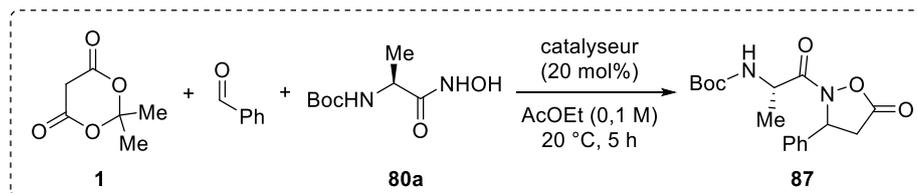
Tableau 14.

Le dérivé de *N*-Boc-Alanine a donc été sélectionné afin de réaliser une étude de la version diastéréosélective de la réaction KaMC.

#### II-2.2.2.2. Criblage des organocatalyseurs

Le criblage de catalyseur a été réalisé en employant un équivalent de chaque réactif dans l'acétate d'éthyle (0,1 M) à 20 °C pendant 5 heures et en présence de 20 mol% de catalyseur (Schéma 96). Les rendements indiqués ont été déterminés par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (0,25 éq. de Bn<sub>2</sub>O), afin de réaliser un criblage plus rapide.

Nous avons débuté notre étude en évaluant les dérivés commerciaux du *Quinquina* (Schéma 96). Ces derniers (QN, QD, CD, CN) ont permis d'obtenir de bonnes conversions (89-94%) ainsi que des rendements corrects (63-72%) mais aucune amélioration des rapports diastéréomériques, qui égalent celui obtenu en présence de DABCO dans le meilleur des cas (QD, 67/33 *rd*). Les dérivés de type cupréine (CPN) et cupréidine (CPD) n'ont pas permis d'améliorer ces résultats (64/36 et 58/42 *rd*). Des dérivés du *Quinquina* comportant une fonction thiourée donneuse de liaisons hydrogène en position C9 ont également été évalués. Le dérivé de quinine correspondant (9-*epi*-QN-TU) a induit une chute du *rd* (59/41) tandis que le dérivé de la série quinidine (9-*epi*-QD-TU) a eu un effet positif en permettant d'atteindre un *rd* de 71/29 pour un rendement de 46%.



N.B.: Rendement de la somme des deux diastéréoisomères déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H à l'aide d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.).

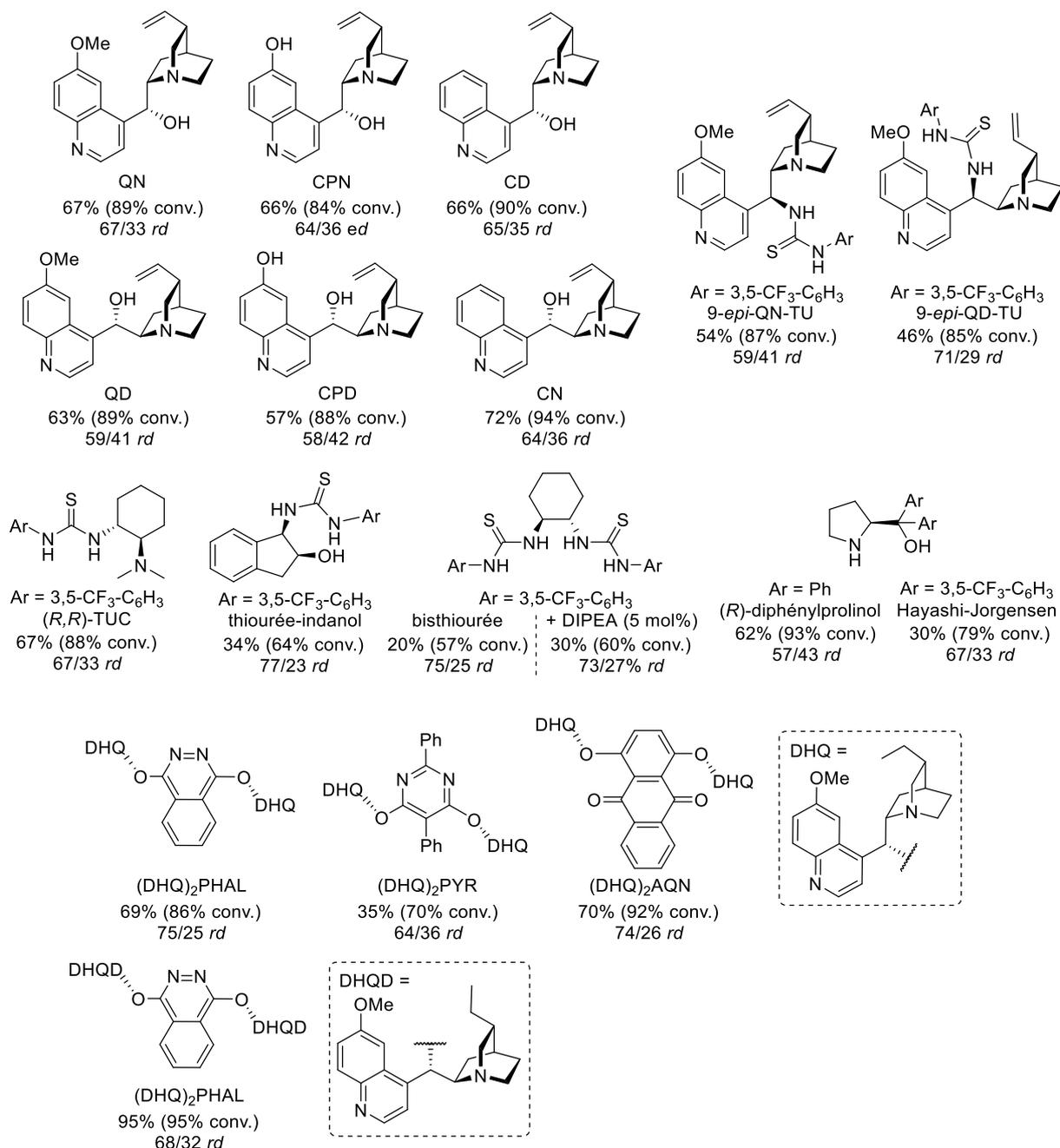


Schéma 96.

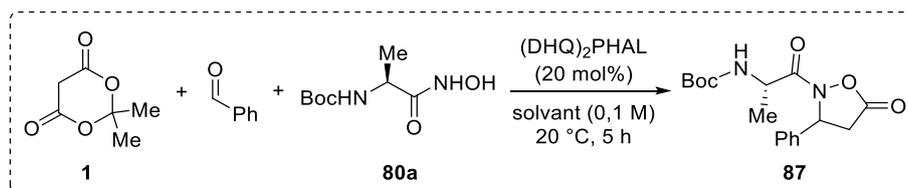
Différents organocatalyseurs chiraux comportant une fonction thiourée ont alors été testés. Le catalyseur bifonctionnel de Takemoto (*R,R*-TUC), comportant une fonction thiourée donneuse de liaisons hydrogène et une base de Brønsted, s'est avéré peu efficace avec un

rapport diastéréomérique de 67/33. Un dérivé d'indanol comportant une thiourée a permis d'obtenir, en l'absence de fonction basique, un rendement de 34% pour un *rd* amélioré de 77/23. La bithiourée dérivée de la cyclohexanediamine a permis l'obtention d'un rapport diastéréomérique de 75/25 pour seulement 20% de rendement. L'ajout d'une base complémentaire (DIPEA) en quantité catalytique n'a pas eu d'influence significative sur le rendement (30%) sans érosion majeure du *rd* (73/27). Les catalyseurs bifonctionnels dérivés de la L-proline comportant une fonction hydroxy donneuse de liaison hydrogène n'ont pas donné de résultats intéressants (57/43-67/33 *rd*). Enfin, nous avons souhaité déterminer l'influence des dimères dérivés du *Quinina* sur les rapports diastéréomériques obtenus. Il s'est avéré que le (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (69%, 75/25 *rd*) et le (DHQ)<sub>2</sub>AQN (70%, 74/26 *rd*) ont permis l'obtention de très bons rendements et rapports diastéréomériques. Le (DHQ)<sub>2</sub>PYR, quant à lui, a conduit à des rendements et *rd* inférieurs aux autres dimères (35%, 64/36 *rd*). Il est à noter que le dimère du *pseudo*-énantiomère de la quinine, le (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, a mené à une chute du rapport diastéréomérique (68/32 *rd*) certainement dû à un effet « mismatch » entre le catalyseur et le dérivé de L-alanine employé dans la réaction.

Le (DHQ)<sub>2</sub>PHAL donnant un rapport diastéréomérique légèrement supérieur, nous l'avons sélectionné pour la suite de l'optimisation de la réaction.

#### II-2.2.2.3. Criblage des conditions réactionnelles

Un premier criblage de solvant a été réalisé à une concentration de 0,1 M et à 20 °C pendant 5 heures en présence de 20 mol% du catalyseur (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (Tableau 15). Le rapport diastéréomérique obtenu dans l'acétate d'éthyle (69%, 75/25 *rd*, entrée 1) a pu être amélioré avec des solvants éthers tels que le THF, le 2-Me-THF, le CPME, le 1,4-dioxane, le diéthyléther (80/20-81/19 *rd*, entrées 2-6) ou le diglyme (78/22 *rd*, entrée 7). Cependant, les rendements obtenus sont inférieurs (19-35%), notamment dans l'éther diéthylique qui ne donne que 5% de rendement après 5h (entrée 6). D'autre part, le dichlorométhane (entrée 8) a permis d'atteindre un *rd* de 86/14 avec un rendement de 30%. Un solvant plus polaire, l'acétonitrile, a été évalué (entrée 9) et a mené à une chute du *rd* (73/27).



Entrée	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> <sup>c</sup>
1	AcOEt	86	69	75/25
2	THF	68	19	80/20
3	Me-THF	75	41	80/20
4	CPME	38	12	80/20
5	1,4-dioxane	71	35	81/19
6	Et <sub>2</sub> O	21	5	80/20
7	diglyme	94	31	78/22
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	91	30	86/14
9	MeCN	76	44	73/27
10	toluène	<5	n.d.	n.d.
11	PhCF <sub>3</sub>	61	23	88/12

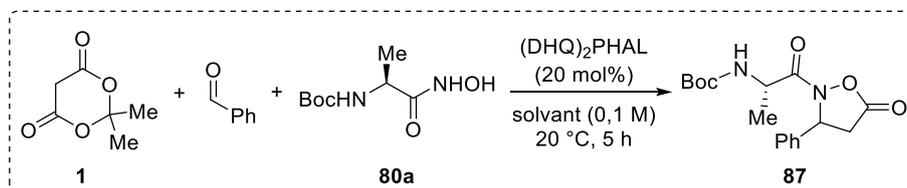
<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H à l'aide d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rapport diastéréomérique déterminé d'après la RMN <sup>1</sup>H du brut.

Tableau 15.

Des solvants apolaires ont enfin été évalués (entrée 10 et 11). Un rendement quasi nul a été observé avec le toluène (< 5%, entrée 10) qui n'a pas permis de solubiliser les réactifs, mais dans le cas du trifluorotoluène (entrée 11) un très bon rapport diastéréomérique (88/12 *rd*) et un rendement peu élevé (23%) ont été observés.

Face aux résultats prometteurs donnés par le dichlorométhane et le trifluorotoluène, nous avons souhaité évaluer notre réaction avec des mélanges binaires de solvant (Tableau 16). Une nette amélioration du rendement a été observée avec un ratio toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (52%, entrée 1) en maintenant un bon *rd* de 85/15. L'augmentation du ratio en faveur du toluène (3:1, entrée 2) a permis d'augmenter le rendement à 68% en obtenant un *rd* de 86/14. En revanche, le passage à un ratio de 4:1 mène à une chute du rendement (39%, entrée 3). Dans

le cas où le trifluorotoluène a été employé avec le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dans un ratio de 3:1 (entrée 4), aucune amélioration des résultats n'a été observée (68%, 85/15 *rd*). Enfin, le remplacement du toluène par un solvant analogue, le *m*-xylène (entrée 5) a mené à une chute drastique du rendement (20%).



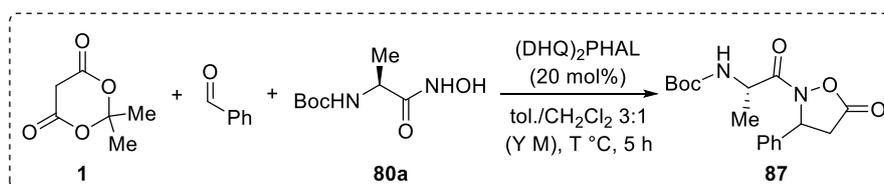
Entrée	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> <sup>c</sup>
1	toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	87	52	85/15
2	toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3:1)	92	68	86/14
3	toluène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (4:1)	83	39	87/13
4	PhCF <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3:1)	84	68	85/15
5	<i>m</i> -xylène/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3:1)	71	20	86/14

<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H à l'aide d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rapport diastéréomérique déterminé d'après la RMN <sup>1</sup>H du brut.

Tableau 16.

Il semblerait donc que l'emploi d'un mélange de solvants toluène/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:1 permette d'améliorer significativement les excès diastéréomériques obtenus pour cette réaction multicomposés. Nous avons alors poursuivi notre effort d'optimisation en modifiant la température et la concentration du milieu réactionnel (Tableau 17). Une diminution de la température à 10 °C (entrée 2) a permis une augmentation du rapport diastéréomérique à 90/10, mais une chute importante du rendement à 11% a été observée. A 0 °C, aucun produit n'est obtenu après 5 heures de réaction (entrée 3). Ces résultats montrant l'influence critique d'une baisse de la température sur la vitesse de la réaction, nous avons poursuivi l'optimisation à 20 °C. Une augmentation de la concentration du milieu réactionnel (0,2 M, entrée 4) s'est avérée néfaste tant pour le rendement (56%) que pour le rapport diastéréomérique (78/22 *rd*). En revanche, une dilution plus importante du milieu réactionnel a mené à une augmentation significative des rapports diastéréomériques (entrée 5 et 6), le meilleur résultat étant obtenu avec une concentration de 0,025 M (91/9 *rd*). Une baisse de

rendement a été observée (41%) mais ce dernier reste acceptable pour un temps de réaction de seulement 5 heures.



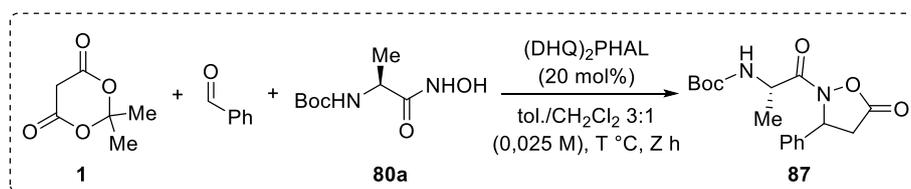
Entrée	Concentration Y (M)	T (°C)	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>	rd <sup>c</sup>
1	0,1	20	92	68	86/14
2	0,1	10	39	11	90/10
3	0,1	0	<5	n.d.	n.d.
4	0,2	20	79	27	78/22
5	0,05	20	85	52	89/11
6	0,025	20	73	41	91/9

<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H à l'aide d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rapport diastéréomérique déterminé d'après la RMN <sup>1</sup>H du brut.

Tableau 17.

Nous avons alors poursuivi notre investigation en modifiant le temps de réaction (Tableau 18). Après 24 heures, à 20 °C et 0,025 M (entrée 2), un rendement de 82% et un rapport diastéréomérique semblable de 90/10 sont obtenus. Souhaitant atteindre une conversion et un rendement total, nous avons reproduit ces conditions à 30 °C (entrée 3), mais une chute importante du rendement (52%) pour un rd presque identique (89/11) ont été obtenus. Nous avons essayé de réaliser la réaction multicomposés en présence d'un excès (1,5 éq.) d'acide de Meldrum. Aucune différence n'est observée à 20 °C (entrée 4), mais un rendement RMN de 85% (67% isolé) avec un rd de 90/10 sont obtenus à 30 °C (entrée 5). Nous avons alors décidé d'essayer ces conditions à plus faible température afin d'améliorer les rd à l'issue de la réaction. A 15 °C, avec 1,5 équivalent d'acide de Meldrum, 77% de rendement et un rd de 92/8 sont obtenus après 15 heures (entrée 6). Cependant, une tentative sur 24 heures a conduit à une légère chute du rendement (72%, entrée 7). De plus, un rendement de 85% est observé à 30 °C avec 10 mol% de catalyseur (entrée 8), soit un résultat identique à la réaction menée durant 24 heures avec 20 mol% de catalyseur. Une baisse de la charge en catalyseur à 5 mol%

(entrée 9) permet de maintenir un rendement à 89%, mais une chute du rapport diastéréomérique à 86/14 a été mesurée.



Entrée	Acide de Meldrum (éq.)	T (°C)	Z (h)	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>	rd <sup>c</sup>
1	1	20	5	73	41	91/9
2	1	20	24	92	82	90/10
3	1	30	24	85	52	89/11
4	1,5	20	24	90	79	90/10
5	1,5	30	24	96	85 (67) <sup>d</sup>	90/10
6	1,5	15	15	94	77	92/8
7	1,5	15	24	95	72	93/7
8 <sup>e</sup>	1,5	15	24	96	85	90/10
9 <sup>f</sup>	1,5	15	24	89	89	86/14

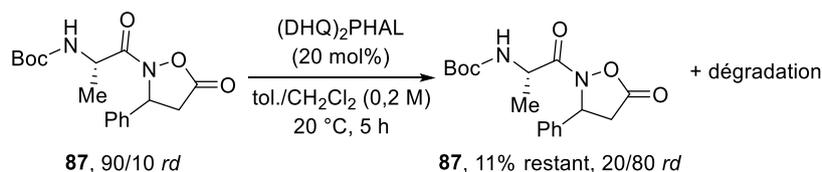
<sup>a</sup> Conversion de l'aldéhyde en isoxazolidin-5-one correspondante déterminée par RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>b</sup> Rendement déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H à l'aide d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.). <sup>c</sup> Rapport diastéréomérique déterminé d'après la RMN <sup>1</sup>H du brut. <sup>d</sup> Rendement isolé des deux diastéréomères après purification sur colonne de gel de silice. <sup>e</sup> Réaction réalisée avec 10 mol% de catalyseur. <sup>f</sup> Réaction réalisée avec 5 mol% de catalyseur.

Tableau 18.

Ainsi, le meilleur compromis entre un rendement optimal et un bon rapport diastéréomérique semble être obtenu dans un mélange binaire de solvant toluène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:1 en conditions diluées (0,025 M), à 30 °C sur une durée de 24 heures. Une baisse de la température a eu des conséquences trop importantes sur le rendement pour de faibles améliorations du *rd* tandis que l'augmentation de la température du milieu réactionnel ne semble pas l'éroder. L'emploi d'un léger excès d'acide de Meldrum a permis de maintenir un bon rendement à 30°C.

Afin d'expliquer la chute de rendement dans des conditions un peu forcées (30°C ou concentration > 0,025 M), nous avons alors émis l'hypothèse qu'une fois tous les produits de

départ consommés, l'isoxazolidin-5-one obtenu pouvait être dégradée par l'organocatalyseur. Cette hypothèse a été confirmée par un essai mettant en jeu l'isoxazolidin-5-one **87** avec 20 mol% de (DHQ)<sub>2</sub>PHAL dans les conditions réactionnelles (20 °C, 5 heures, 0,2 M, Schéma 97). D'une part, une importante dégradation du produit a été observée (seulement 11% de produit de départ restant) et, d'autre part, une inversion du rapport diastéréomérique a été mesurée passant de 90/10 à 20/80.



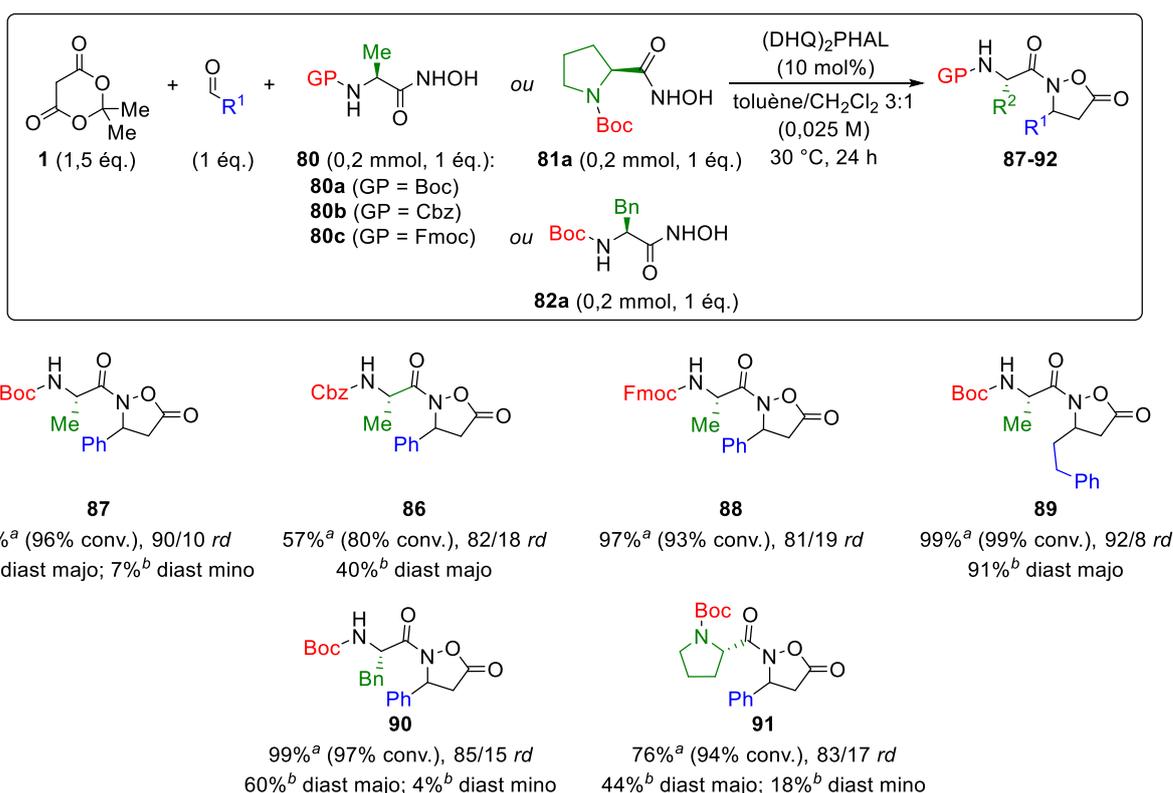
**Schéma 97.**

A la lumière de ces résultats plusieurs commentaires s'imposent. Il est probable que l'utilisation *in fine* (1) d'un excès d'acide de Meldrum, permettant de maintenir tout ou partie du catalyseur (DHQ)<sub>2</sub>PHAL sous une forme protonée, ainsi que (2) des conditions diluées (0,025 M) minimisent la décomposition du produit **87** obtenu au cours de la réaction. Bien que ce résultat mériterait d'être approfondi, l'inversion du rapport diastéréoisomérique tend à montrer que le diastéréoisomère majoritaire se décompose plus rapidement que le minoritaire (malheureusement pour nous). Ce phénomène de dégradation du produit **87** par le catalyseur explique, tout du moins en partie, que nous avons eu des soucis à rationaliser plusieurs de nos résultats durant les phases d'optimisation. Quoi qu'il en soit, grâce à cette optimisation, il est remarquable de synthétiser ces nouvelles isoxazolidin-5-ones avec plus de 80% de rendement estimée par RMN (rendement isolé global des deux diastéréomères de 71%) et avec un *rd* d'environ 90/10.

#### II-2.2.2.4. Etude de l'étendue de la réaction

Il est ici possible de faire varier le nucléophile dérivé d'acide aminé (Ala, Phe, Pro, Val), son groupement protecteur (Boc, Cbz, Fmoc) ainsi que l'aldéhyde employé (Schéma 98). Dans le cadre du temps qui m'était imparti, nous avons dans un premier temps voulu exploiter le nucléophile modèle au sein de la méthodologie, c'est-à-dire le dérivé de Boc-alanine **80a**. Les deux diastéréomères (90/10 *rd*) de l'isoxazolidin-5-one **87** issue de la réaction multicomposés avec le benzaldéhyde se sont avérés instables sur silice, conduisant à une importante différence entre le rendement de 85% déterminé par étalon interne par RMN <sup>1</sup>H, et les

rendements isolés de chacun des diastéréomères (60% pour le diastéréomère majoritaire, 7% pour le minoritaire). L'isoxazolidin-5-one **89** substituée par un groupement aliphatique a pu être synthétisée avec un rendement RMN quantitatif, un meilleur rapport diastéréomérique (92/8 *rd*) et un très bon rendement après purification de 91%. D'autres groupements protecteurs ont été essayés dans le cadre de l'exemplification, mais cela a résulté en une importante chute des rapports diastéréomériques (GP = Cbz, **86**, 82/18 *rd* et GP = Fmoc, **88**, 81/19 *rd*). Nous avons alors évalué la réactivité des dérivés *N*-Boc de la L-proline **81a** et de la L-phénylalanine **82a**. L'isoxazolidin-5-one dérivée de la phénylalanine **90** a été obtenue avec un rendement quantitatif, mais un rapport diastéréomérique inférieur (85/15 *rd*) à celui obtenu avec le dérivé de L-alanine (90/10). Ce produit est également instable sur gel de silice (60% pour le diastéréomère majoritaire, 4% pour le minoritaire). Le dérivé de proline **91** issu de la KaMC a montré un comportement similaire avec un *rd* modeste de 83/17 et une importante chute du rendement après purification.



<sup>a</sup> Rendement déterminé sur le mélange réactionnel brut par RMN <sup>1</sup>H à l'aide d'un étalon interne (Bn<sub>2</sub>O, 0,25 éq.).

<sup>b</sup> Rendement isolé après purification sur colonne de gel de silice.

Schéma 98.

L'instabilité des différentes isoxazolidin-5-ones contenant des acides  $\alpha$ -aminés est apparue comme un verrou majeur à ce niveau du projet. Malgré nos efforts, nous ne sommes pas

parvenus à limiter la différence importante entre rendement déterminé par étalon interne et le rendement isolé. Cela résulte également en une isolation difficile du second diastéréomère. Cependant, un résultat prometteur a été obtenu avec un aldéhyde aliphatique, tel que le dihydrocinnamaldéhyde, dont le produit **89** semble plus facile à purifier. Ce résultat ayant été obtenu sur le tard, nous avons poursuivi le projet avec les dérivés de benzaldéhyde en tentant d'accéder aux diazépanediones et aux  $\alpha,\beta$ -dipeptides à partir des isoxazolidin-5-ones pures issues de la réaction KaMC diastéréosélective.

#### II-2.2.2.5. Détermination de la configuration relative

L'obtention d'un cliché par diffraction des rayons X du diastéréomère minoritaire du composé **86** a permis de proposer la configuration absolue (*R*) du centre stéréogène porté par l'isoxazolidin-5-one (Figure 17). Il est important de noter que nous avons supposé à ce stade que nous n'avions pas de racémisation de l'acide aminé de départ (notre appareil de diffraction des RX n'a fournie qu'une configuration relative). Le centre stéréogène du diastéréomère majoritaire de l'isoxazolidin-5-one **86** issue de la réaction multicomposés serait donc (*S*). Nous avons extrapolé l'attribution de cette configuration relative et absolue aux autres isoxazolidin-5-ones préparées durant l'étude de l'étendue de la réaction multicomposés en supposant que le sens d'induction était identique.

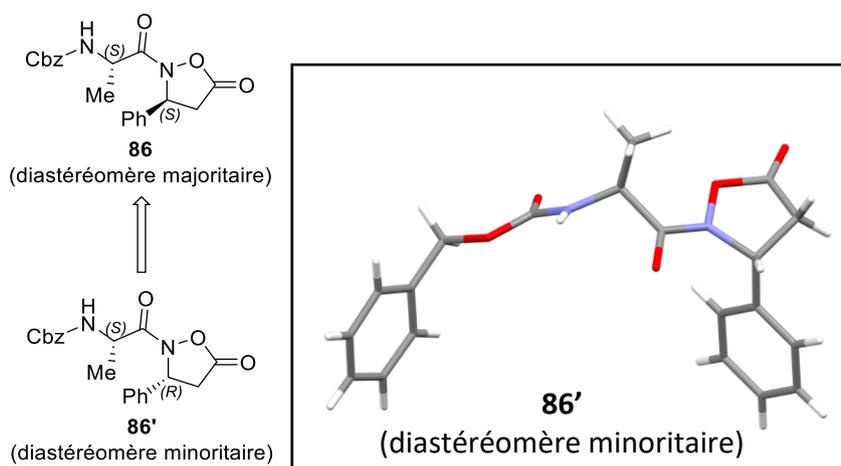


Figure 17.

#### II-2.3. Stratégies d'accès aux diazépanediones par effet « template »

Afin d'accéder aux diazépanediones à partir des différentes isoxazolidin-5-ones préparées, différentes stratégies ont été envisagées à l'aide de catalyseur de type acide de Brønsted ou de Lewis, ou encore de type base de Brønsted ou de Lewis. Dans un premier temps, des essais

ont été réalisés à partir des isoxazolidin-5-ones comportant un pendant glycine afin de simplifier les analyses par RMN des éventuels produits.

### II-2.3.1. Essais de cyclisation par catalyse basique

L'isoxazolidin-5-one **92** comportant un pendant *N*-Cbz glycine a été préparée en conditions racémiques à partir de l'hydroxylamide **79** avec un rendement de 68% (Schéma 99).

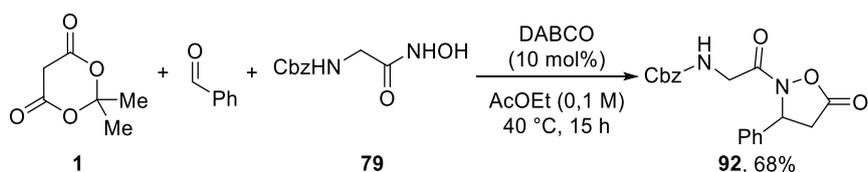
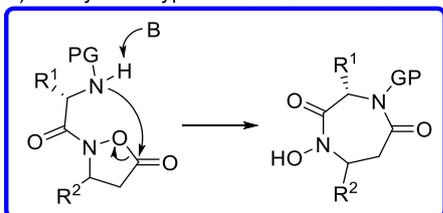


Schéma 99.

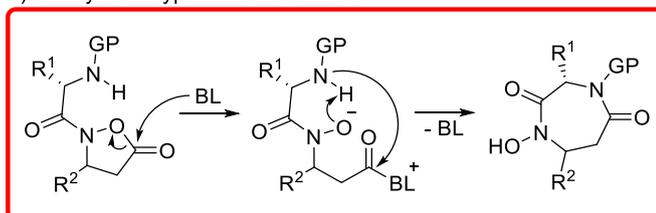
Afin de promouvoir la formation du cycle à 7 chaînons à partir de l'isoxazolidin-5-one, différents catalyseurs basiques ont été envisagés (Schéma 100). Des catalyseurs de type base de Brønsted permettraient d'activer l'amine protégée afin de réaliser l'addition nucléophile sur le carbonyle de l'isoxazolidin-5-one (Schéma 100a). Des bases de Lewis ont également été envisagées (Schéma 100b). L'addition du catalyseur sur le carbonyle résulterait en une ouverture de cycle et la formation d'un intermédiaire activé, tandis que l'alcoolate ainsi formé pourrait activer l'amine protégée pour former la diazépanedione.

a) Catalyse de type base de Brønsted :



GP = groupement protecteur  
B = base de Brønsted

b) Catalyse de type base de Lewis :



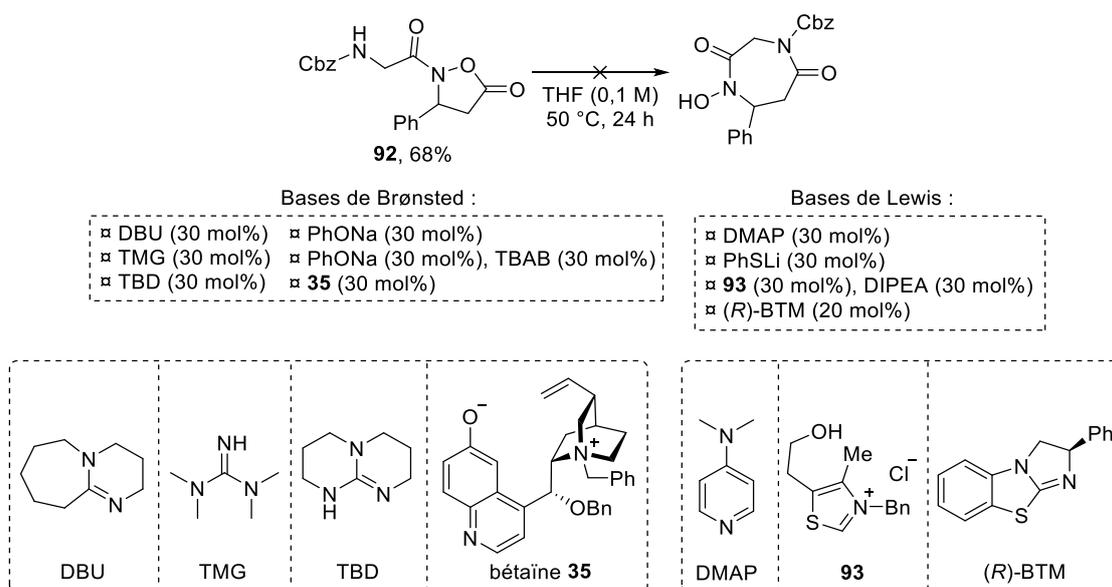
GP = groupement protecteur  
BL = base de Lewis

Schéma 100.

Les différents essais ont été réalisés à 50 °C dans le THF à 0,1 M pendant 24 heures (Schéma 101). Différentes bases de Brønsted non-nucléophiles telles que des amidines (DBU) ou des guanidines (TMG, TBD) ont été testées. Aucun produit d'intérêt n'a été observé tout en conduisant à une dégradation quasi-complète de l'isoxazolidin-5-one de départ. Afin de prévenir d'éventuels phénomènes d'addition intermoléculaire, des essais à plus haute dilution (0,01 et 0,001 M) ont été menés avec le DBU mais n'ont pas conduit à un nouveau produit. Le

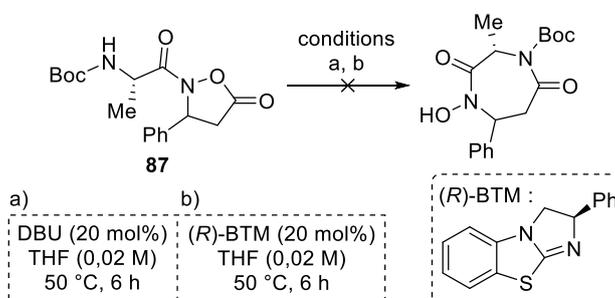
phénolate de sodium, avec ou sans catalyseur de transfert de phase (TBAB), n'a conduit ni à la cyclisation ni à la dégradation de l'hétérocycle engagé.

Différentes bases de Lewis ont ensuite été évaluées. La DMAP, présentant un caractère nucléophile, a conduit à une dégradation partielle du produit de départ. Le thiophénolate de sodium n'a pas montré de réactivité avec l'isoxazolidin-5-one. Nous avons ensuite envisagé d'exploiter des bases de Lewis de type carbène (NHC). Le carbène généré *in situ* à partir du chlorure de thioimidazolium **93** et de DIPEA a malheureusement conduit à un mélange inexploitable. Enfin, le (*R*)-BTM a été testé mais n'a pas conduit au produit escompté.



**Schéma 101.**

Quelques essais de cyclisation par catalyse basique ont également été réalisés avec l'isoxazolidin-5-one protégée par un groupement Boc **87** (Schéma 102). L'utilisation d'une base de Brønsted (DBU) ou de Lewis ((*R*)-BTM) a conduit à la récupération du produit de départ.



**Schéma 102.**

L'utilisation de catalyseurs basiques ne conduisant qu'à des produits de dégradation des isoxazolidin-5-ones, une approche différente a été envisagée.

### II-2.3.2. Essais de cyclisation par catalyse acide

La seconde stratégie envisagée consiste à activer le carbonyle de l'hétérocycle en amplifiant son caractère électrophile par différents catalyseurs de type acide de Brønsted ou de Lewis, afin de promouvoir son ouverture par l'amine protégée par un groupement Cbz (Schéma 103). C'est notamment l'instabilité des isoxazolidin-5-ones sur gel de silice qui nous a suggéré que ces dernières pourraient présenter une réactivité intéressante en milieu acide.

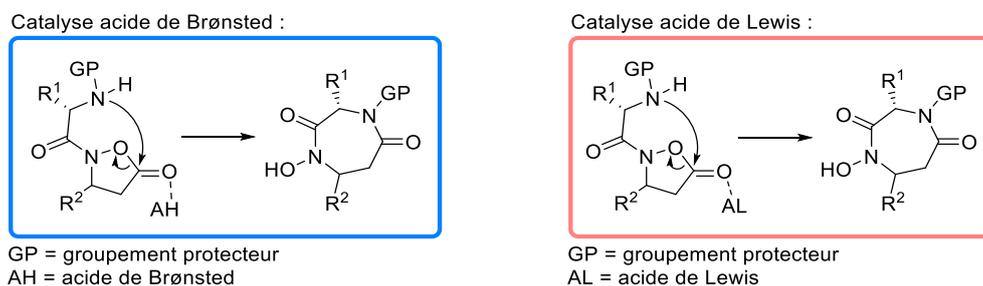


Schéma 103.

Les différents catalyseurs acides ont été évalués dans le THF (0,1 M) pendant 20 heures à 50 °C (Schéma 104). L'isoxazolidin-5-one **92** n'a montré aucune réactivité face aux acides de Brønsted tels que l'acide citrique, la silice ou l'APTS supporté sur silice. Une dégradation importante du produit de départ a été observée avec l'acide sulfurique, le TFA, l'acide acétique et l'acide camphorsulfonique sans qu'aucun produit de cyclisation n'ait été détecté. Une série d'acides de Lewis a ensuite été évaluée. Aucune réactivité n'a été observée avec le triflate de cuivre  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , et une dégradation partielle a résulté de l'emploi des triflates de bismuth ( $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ), de scandium ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ) ou de triméthylsilyle ( $\text{TMSOTf}$ ). Ces derniers ont en revanche conduit à une réaction inattendue de clivage de la liaison amide.

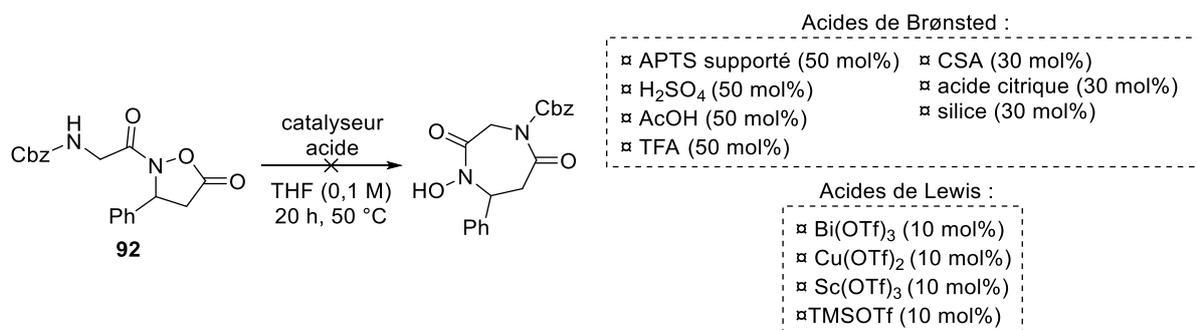


Schéma 104.

L'exploitation de la catalyse acide pour accéder aux diazépanediones à partir des isoxazolidin-5-ones semble donc inadapté. Une dernière voie d'accès a alors été envisagée, qui consiste en l'usage d'un groupement protecteur original.

### II-2.3.3. Stratégie d'accès à partir d'isoxazolidin-5-ones SES-protégées

Les différents essais menés sur les *N*-Boc et *N*-Cbz isoxazolidin-5-ones n'ont malheureusement pas permis d'obtenir de résultats encourageants. Le caractère peu nucléophile des amines désactivées par leur groupement protecteur étant certainement à l'origine du manque de réactivité, nous avons alors envisagé une dernière stratégie visant à employer les amines libres afin d'accéder aux diazépanediones. À la suite d'essais préliminaires, les isoxazolidin-5-ones issues de la déprotection du Boc à l'aide de TFA se sont avérées peu stables, et la déprotection sélective du groupement Cbz, sans clivage de la liaison N-O, est difficile à mettre en place. Nous avons alors considéré des groupements protecteurs différents, clivables de façon sélective et permettant de générer l'amine libre au sein du milieu réactionnel pour l'engager immédiatement en étape de cyclisation. Cette démarche nous a conduit au groupement 2-triméthylsilyléthanesulfonyl (SES).<sup>150</sup> Ce dernier présente l'avantage d'être clivable à l'aide d'ions fluorures (CsF, TBAF), des conditions que nous supposons être compatibles avec le cycle isoxazolidinone. A l'image du Schéma 105, nous pourrions ainsi générer au sein du milieu réactionnel l'intermédiaire nucléophile amine afin de faciliter l'étape de cyclisation en diazépanedione.

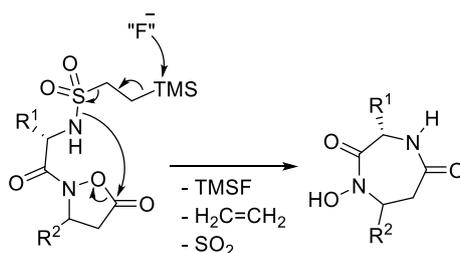


Schéma 105.

Le précurseur SES-Cl étant disponible commercialement mais à un prix très élevé (~ 150 €/g), nous avons préparé ce dernier selon les protocoles décrits dans la littérature (Schéma 106).<sup>151</sup> Une première étape d'addition de l'hydrogénosulfite de sodium sur le vinyltriméthylsilane **94**

<sup>150</sup> Pour une revue sur l'utilisation du groupement SES en synthèse : Ribière, P.; Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2249.

<sup>151</sup> Weinreb, S. M.; Chase C. E.; Wipf P.; Venkatraman S. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 161

en présence d'un initiateur radicalaire ( $\text{PhCO}_3t\text{Bu}$ ) permet d'obtenir le sulfinate de sodium **95** avec 83% de rendement. Un excès de chlorure de thionyle (8 éq.) et une quantité catalytique de DMF permettent d'obtenir le chlorure de sulfonyle **96** (SES-Cl) avec 57% de rendement. La présence d'anhydride sulfonique en tant que produit secondaire est limitée par une addition très lente du chlorure de thionyle à 0 °C.

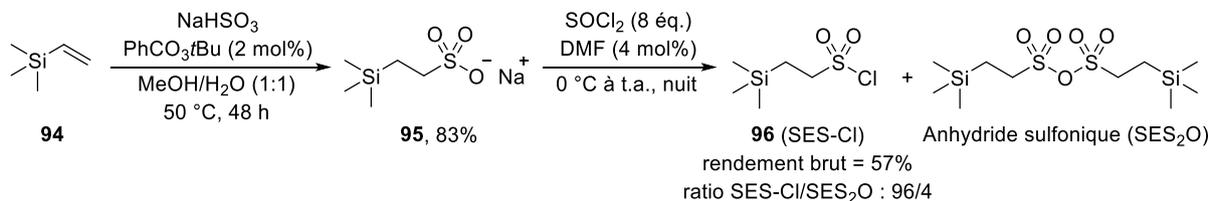


Schéma 106.

Plusieurs acides  $\alpha$ -aminés SES-protégés ont été préparés selon une séquence décrite dans la littérature (Schéma 107).<sup>152</sup> L'acide  $\alpha$ -aminé étant majoritairement présent sous forme de carboxylate d'ammonium, une première étape de protection de la fonction acide par du TMS-Cl est nécessaire. Un ajout de triéthylamine permet de libérer la fonction amine, puis l'addition de SES-Cl permet de former l'acide  $\alpha$ -aminé dont la fonction acide est déprotégée après traitement au méthanol. Nous avons ainsi pu obtenir les dérivés *N*-SES de la glycine (**97**, 67%) et de la L-alanine (**98**, 51%) avec des rendements moyens. A l'aide de la méthode de couplage au CDI, ces derniers ont été convertis en hydroxylamides correspondants **99** (R = H, 66%) et **100** (R = Me, 51%) avec des rendements corrects.

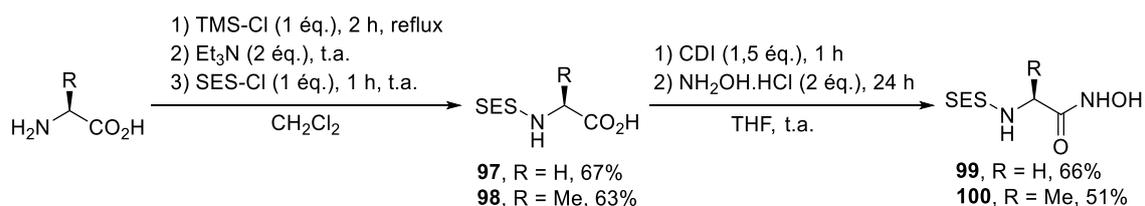


Schéma 107.

Ces deux hydroxylamides ont pu être employés en réaction multicomposés catalysée au DABCO (Schéma 108) pour obtenir les *N*-SES isoxazolidin-5-ones dérivées de la glycine **101** (60%) et de la L-alanine **102** (50% diast majo, 27% diast mino) avec des rendements corrects.

<sup>152</sup> Nouvet A.; Binard M.; Lamaty F.; Lazaro R. *Lett. Pept. Sci.* **1999**, *6*, 239.

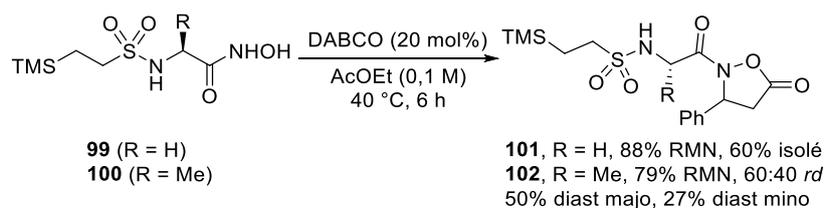


Schéma 108.

Nous avons ensuite pu évaluer la réactivité de ces isoxazolidin-5-ones possédant un groupement SES en présence de plusieurs sources de fluorure (Schéma 109). Cependant, en suivant des conditions de la littérature,<sup>150</sup> aucun produit de déprotection ni de cyclisation n'a pu être obtenu en présence de CsF (conditions a) ou de TBAF (conditions b), et une décomposition partielle du produit de départ a été observée. La modification du nombre d'équivalents d'ions fluorures n'a pas conduit à une amélioration de la réactivité. L'association d'une base (DBU) à l'agent de déprotection (TBAF) a conduit à la dégradation partielle du produit de départ (conditions c).

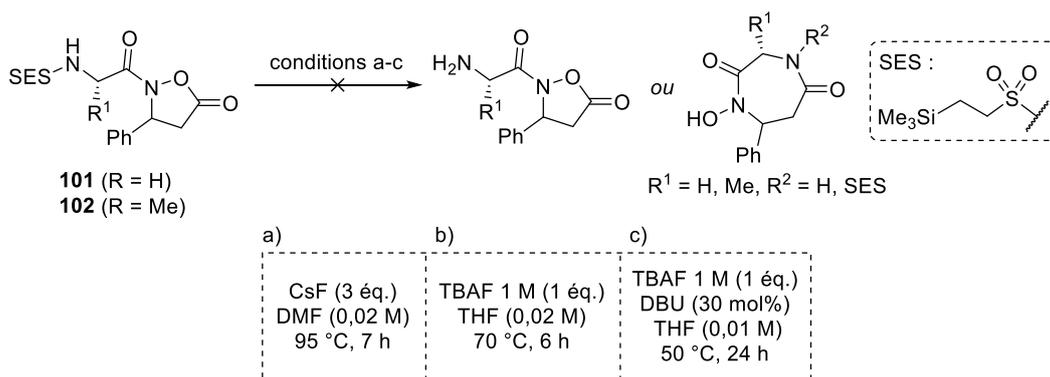


Schéma 109.

Malheureusement, cette dernière stratégie visant à exploiter les isoxazolidin-5-ones comme plateforme d'accès aux diazépanediones s'est avérée infructueuse. Le manque de réactivité des composés protégés par un groupement SES, notamment vis-à-vis des réactifs de déprotection, n'a pas permis d'obtenir l'amine libre envisagée pour promouvoir l'étape de cyclisation.

**REFLEXION.** L'analyse par diffraction des rayons X des structures d'isoxazolidin-5-ones comportant un groupement protecteur de type carbamate (Cbz, Boc) avait montré la géométrie pyramidale de l'azote du cycle oxazole (Figure 18a).<sup>53</sup> Ce phénomène est d'autant plus marqué avec l'isoxazolidin-5-one **67a** qui possède une fonction *N,N*-diisopropyle urée

(Figure 18b). Cette observation était le fondement de l'hypothèse du rapprochement des deux fonctions impliquées dans la cyclisation. Cependant, la structure révélée par diffraction des rayons X du diastéréomère minoritaire du composé **86'** a montré le caractère  $sp^2$  trigonal plan de l'azote de l'hétérocycle (Figure 18c). Cette topologie écarte donc considérablement l'amine de la partie acide  $\alpha$ -aminé et la fonction C=O électrophile de l'isoxazolidin-5-one. Ce phénomène complique considérablement les possibilités de cyclisation par effet « template ».

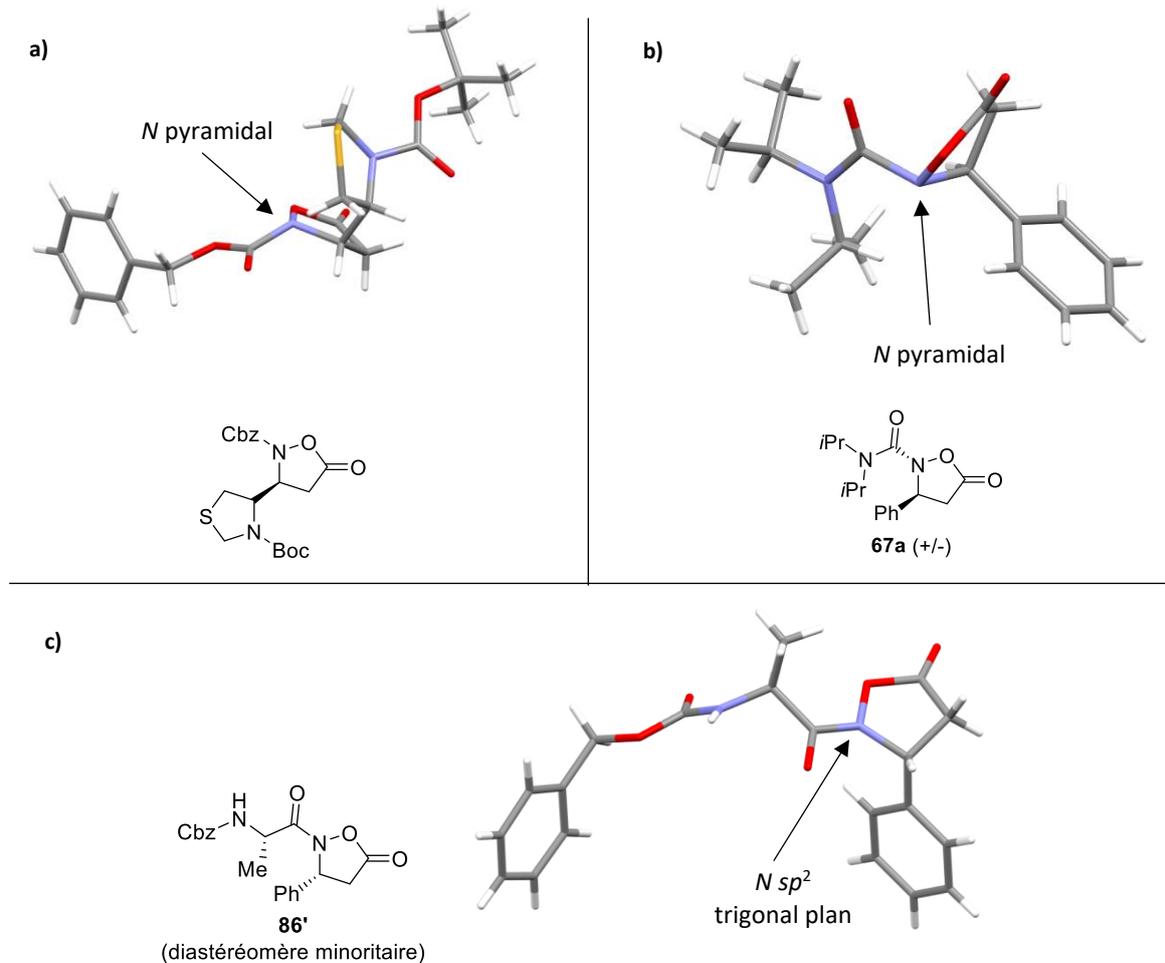
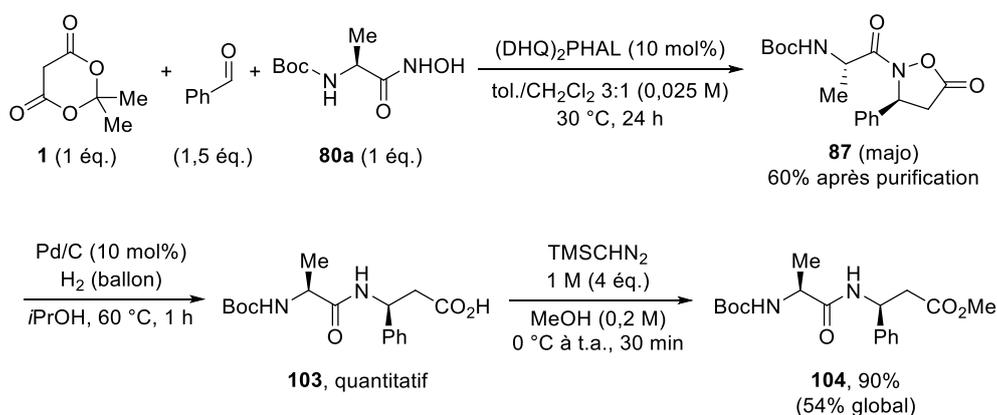


Figure 18.

#### II-2.4. Mise au point de la séquence d'accès aux $\alpha,\beta$ -dipeptides

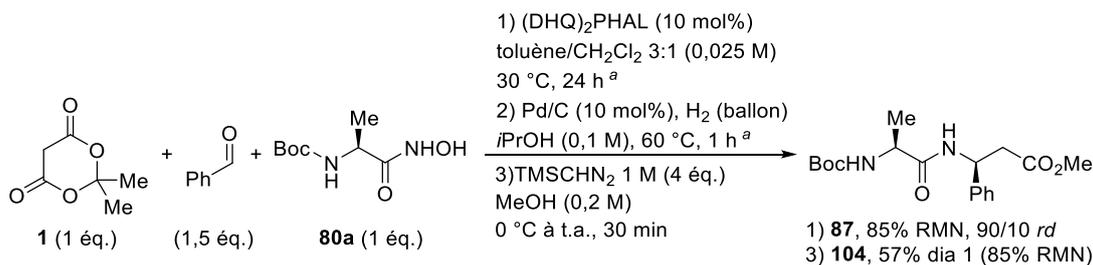
La réaction KaMC diastéréosélective permet d'accéder à des isoxazolidin-5-ones comportant un pendant acide  $\alpha$ -aminé, et donc d'accéder directement à des  $\alpha,\beta$ -dipeptides par simple clivage de la liaison N-O. La réaction multicomposés permettraient l'introduction de groupements fonctionnels variés sur la partie acide  $\beta$ -aminé *via* l'aldéhyde engagé, ainsi que la partie acide  $\alpha$ -aminé en modifiant le bis nucléophile de départ pour ainsi accéder à une vaste librairie de dipeptides.

La séquence d'accès aux  $\alpha,\beta$ -dipeptides a été réalisée sur le diastéréomère majoritaire de la *N*-Boc isoxazolidin-5-one modèle **87** (Schéma 110). Reprenant les conditions précédemment mises au point (cf. §II-1.6.2), la *N*-Boc isoxazolidin-5-one **87** a été transformée complètement en dipeptide **103** à l'aide d'une quantité catalytique de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène à 60 °C dans l'*isopropanol*. Le produit brut, pur d'après l'analyse RMN  $^1\text{H}$ , a été estérifié en produit **104** grâce à l'emploi de  $\text{TMSCHN}_2$  pour faciliter la purification par chromatographie sur silice. Le produit **104** a été isolé après purification avec un rendement de 90%, soit 54% de rendement global sur les 3 étapes.



Il est donc possible d'accéder avec d'excellents rendements aux  $\alpha,\beta$ -dipeptides depuis les isoxazolidin-5-ones. Cependant, à l'issue de la KaMC, l'étape de séparation des deux diastéréomères instables sur silice induit une forte chute du rendement global. Afin de nous dédouaner de cette étape de purification problématique, nous avons alors envisagé de réaliser une séquence réactionnelle en incluant la réaction multicomposés et la réduction du mélange réactionnel à l'état brut (Schéma 111). Le rendement (85% évalué par RMN avec un étalon) ainsi que le rapport diastéréomérique (90/10 *rd*) ont été déterminés sur le brut réactionnel (après une simple filtration sur silice pour éliminer le catalyseur) à l'issue de la réaction multicomposés KaMC (étape 1). La réaction de clivage de la liaison N-O (étape 2 suivie d'une filtration sur Célite®) puis de formation de l'ester méthylique (étape 3) a conduit à un rendement déterminé par RMN de 85% mais une chute du rendement isolé pour le diastéréomère majoritaire de **104** (57%). En effet, la purification à l'issue de la troisième étape est rendue plus délicate par la présence d'impuretés et par une séparation difficile des diastéréomères du dipeptide **104**. Cependant, le rendement issu de la réaction séquencée

(57%) est équivalent à celui obtenu en réalisant la séquence à partir du diastéréomère majoritaire purifié de l'isoxazolidin-5-one **87** (54% global).



<sup>a</sup> Une filtration est réalisée à la fin de l'étape de la séquence.

### Schéma 111.

Pour conclure, une voie d'accès rapide et efficace vers les  $\alpha,\beta$ -dipeptides a été mise au point à partir des isoxazolidin-5-ones. La séparation des deux diastéréoisomères à l'issue de la réaction multicomposés permet, après deux courtes étapes de synthèse, l'obtention d'un dipeptide diastéréopur avec un bon rendement. Une version séquencée de cette méthode, sans séparation préalable des deux diastéréomères permet d'obtenir le dipeptide désiré avec un rendement global similaire. La mise en œuvre de la séquence est facilitée par une simple filtration à l'issue de la réaction multicomposés et de l'étape de clivage de la liaison N-O, malgré une purification plus difficile des diastéréomères à la fin de la séquence. Afin d'accéder à une plus large variété de ces composés à haute valeur ajoutée, cette séquence devra être exploitée sur des isoxazolidin-5-ones comportant des groupements variés afin d'accéder à des  $\alpha,\beta$ -dipeptides originaux incluant pour certains des fonctions s'approchant des acides aminés protéinogéniques.

### III. Conclusion et perspectives

Durant ma thèse, nous nous sommes focalisés sur la mise au point de réactions multicomposés organocatalysées de type Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation (KaMC) impliquant l'acide de Meldrum dans des processus énantio ou diastéréosélectifs afin d'accéder à des hétérocycles d'intérêt, les isoxazolidin-5-ones (Schéma 112). Cette réaction multicomposés présente notamment l'intérêt de générer *in situ* un intermédiaire hautement électrophile, l'alkylidène de l'acide de Meldrum. Les isoxazolidin-5-ones obtenues ont été exploitées comme briques moléculaires afin d'accéder à des composés d'intérêts en chimie médicinale tels que les acides  $\beta$ -aminés, les  $\alpha,\beta$ -dipeptides ainsi que des 1,4-diazépane-2,5-diones.

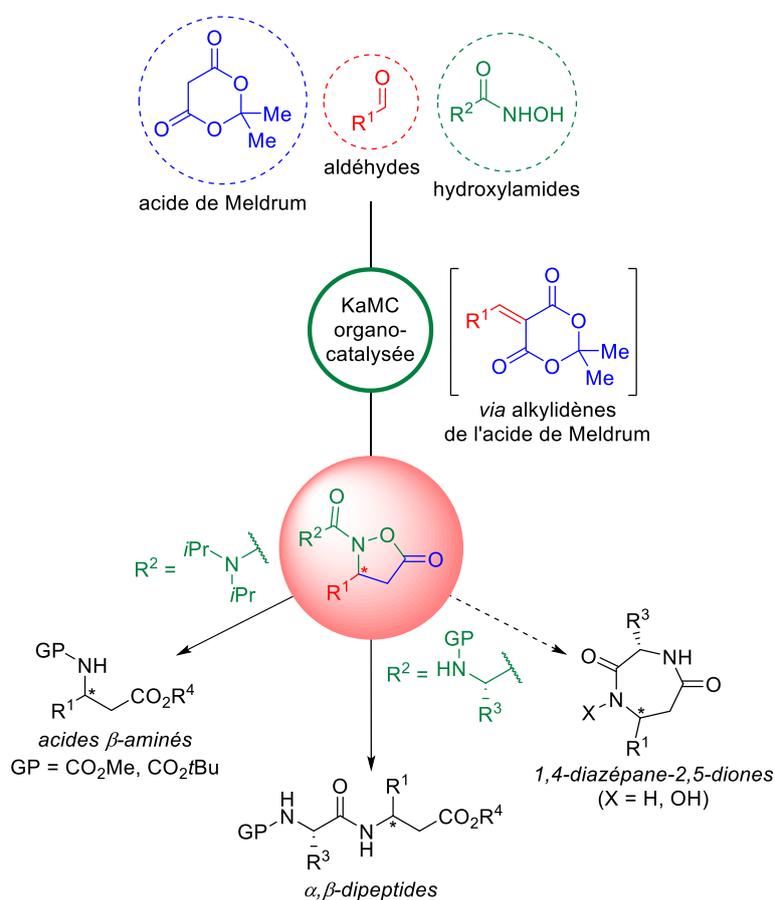


Schéma 112.

Nous avons tout d'abord exploité l'intermédiaire alkylidène de l'acide de Meldrum au sein d'une réaction multicomposés KaMC énantiosélective sans précédent. Elle constitue en effet le premier exemple de réaction multicomposés organocatalysée énantiosélective permettant d'accéder à des isoxazolidin-5-ones  $\beta$ -substituées. Afin d'y parvenir, nous avons employé les

bis-nucléophiles originaux que sont les hydroxyurées avec un nouvel organocatalyseur bifonctionnel dérivé de la cupréine, la **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (Schéma 113). Le couple hydroxylamine/organocatalyseur ainsi établi a permis d'obtenir de bons excès énantiomériques allant de 76 à 89% et des rendements corrects (26-88%) parmi les 18 exemples réalisés au sein de l'étude de l'étendue de la réaction. Cette réaction a trouvé sa limitation avec l'emploi d'aldéhydes aliphatiques, dont les alkylidènes correspondants se sont avérés peu réactifs avec seulement deux exemples qui ont pu être réalisés avec des rendements satisfaisants. Dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Vincent Tognetti de l'équipe Analyse et Modélisation du laboratoire COBRA, des calculs DFT sont en cours afin d'étudier le mécanisme d'addition des hydroxylamines sur les intermédiaires alkylidènes de l'acide de Meldrum de la réaction multicomposés KaMC.

Nous avons ensuite montré que les isoxazolidin-5-ones ainsi préparées permettent d'accéder aux acides β-aminés protégés correspondants par une séquence de clivage/estérification suivie d'une conversion de l'urée en groupement carbamate en présence d'un excès d'alcool par simple chauffage en condition micro-ondes (Schéma 113). Cette transformation, réalisée sur notre isoxazolidin-5-one modèle, permet d'accéder efficacement (73-85%) et avec une très faible érosion de l'excès énantiomérique à l'acide β-aminé correspondant et protégé par différents groupements au niveau de l'amine (CO<sub>2</sub>Me, Cbz).

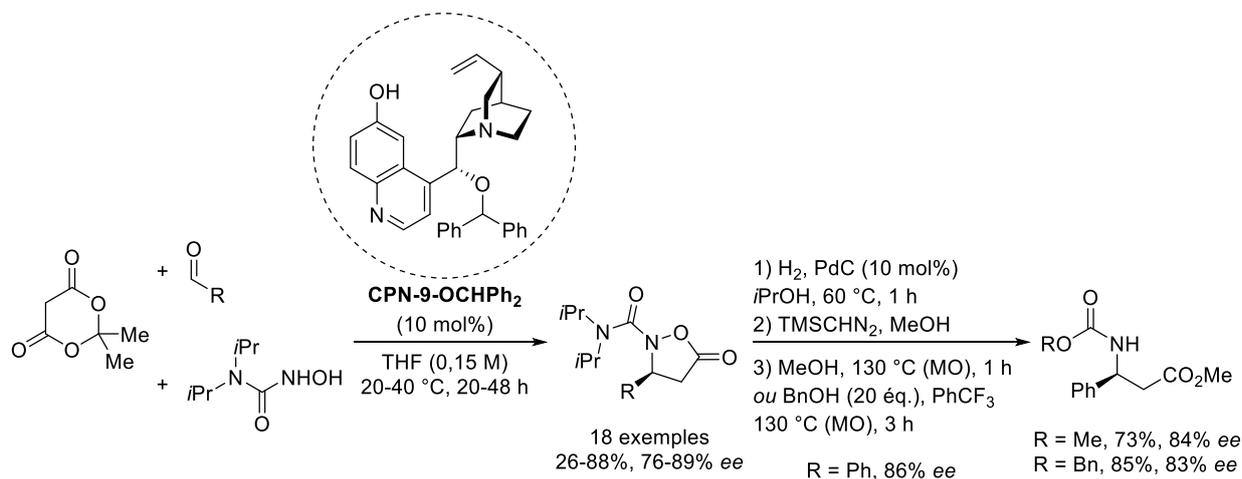


Schéma 113.

Il est notable que le nouvel organocatalyseur développé lors de cette méthodologie a pu être exploité avec succès par mon collègue Thomas Martzel au sein d'une réaction domino de cyclisation/décarboxylation/protonation énantiosélective afin d'accéder à des coumarines à

partir d'acides de Meldrum disubstitués, avec des excès énantiomériques atteignant jusqu'à 86% *ee* (Schéma 114).<sup>153</sup>

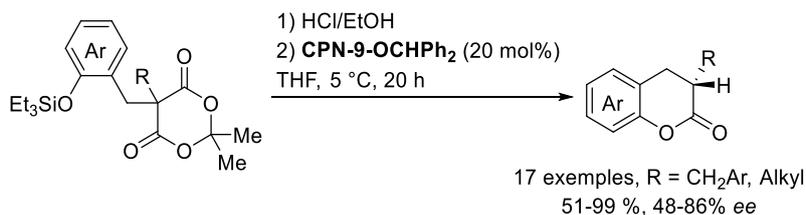


Schéma 114.

Nous avons ensuite désiré exploiter des hydroxylamides dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés au sein de la réaction multicomposés KaMC afin d'obtenir des isoxazolidin-5-ones originales possédant un pendant d'acide  $\alpha$ -aminé. Nous sommes ainsi parvenus à développer une version diastéréosélective de cette réaction multicomposés organocatalysée, dont la base de Brønsted chirale, le **(DHQ)<sub>2</sub>PHAL**, a permis d'améliorer significativement les rapports diastéréomériques d'une série de composés issue de divers aldéhydes et acide  $\alpha$ -aminés (Schéma 115). Ces composés hybrides très originaux, car ils possèdent un pendant acide  $\alpha$ -aminé et un motif acide  $\beta$ -aminé masqué (sous forme d'isoxazolidin-5-one) sont dorénavant aisément accessibles grâce à notre stratégie. Cependant, ils souffrent d'une instabilité marquée lors de la purification sur colonne de silice qui permet toutefois de séparer les deux diastéréoisomères dans de nombreux cas. Une stratégie impliquant le clivage réductif de la liaison N-O du produit brut a été aussi proposée. Malgré tout, il est encourageant d'avoir observé une meilleure stabilité avec le produit issu de la réaction à partir de l'aldéhyde aliphatique, le dihydrocinnamaldéhyde. Cette série devra être retravaillée, d'autant plus qu'elle permettrait de construire des  $\alpha,\beta$ -dipeptides avec des fonctions présentes sur les acides aminés protéinogéniques.

<sup>153</sup> Martzel, T.; Annibaleto, J.; Levacher, V.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 995.

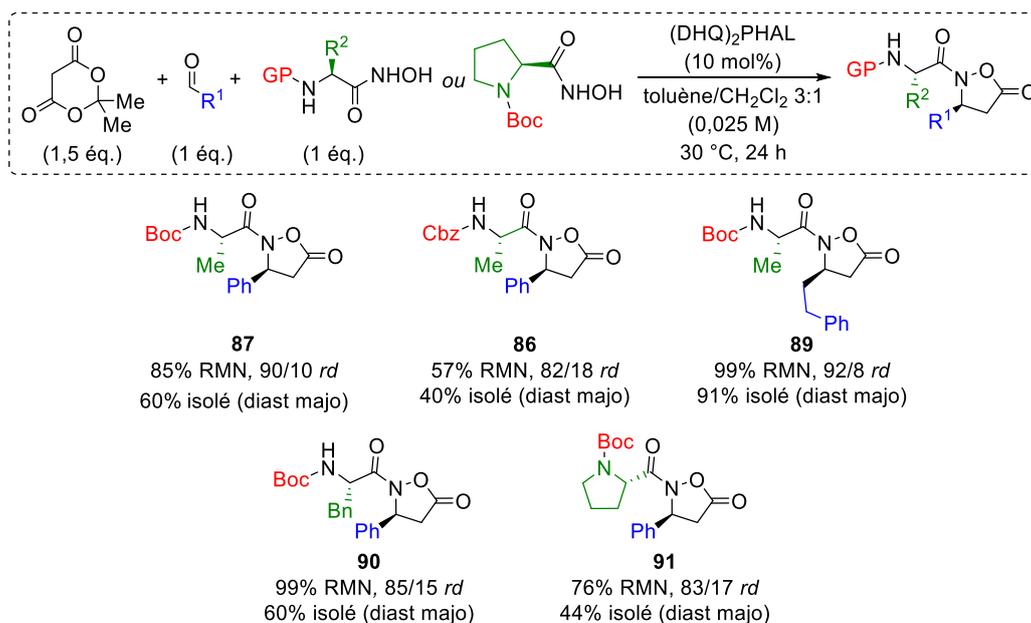


Schéma 115.

Nous avons tenté d'exploiter les isoxazolidin-5-ones comportant un pendant acide  $\alpha$ -aminé afin de proposer une voie de synthèse originale - par effet « template » - vers les 1,4-diazépans-2,5-diones, des cycles à 7 chaînons d'intérêt biologique mais difficiles d'accès. Nos tentatives, par le biais de catalyseurs de type acide ou base de Lewis/Brønsted, ainsi que de libération de l'amine nucléophile *in situ* par déprotection d'un groupement SES à l'aide des ions fluorures, n'ont malheureusement pas été couronnées de succès (Schéma 116).

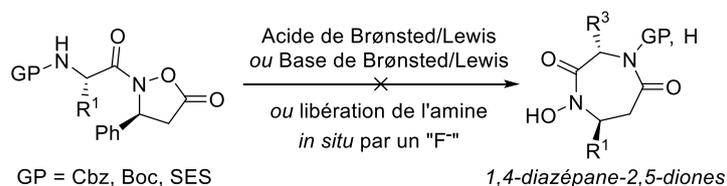


Schéma 116.

En parallèle, nous avons réussi à accéder directement à un  $\alpha,\beta$ -dipeptide *N*-Boc protégé sous forme d'un seul stéréoisomère depuis le diastéréoisomère majoritaire de notre isoxazolidin-5-one modèle avec un excellent rendement (Schéma 117).

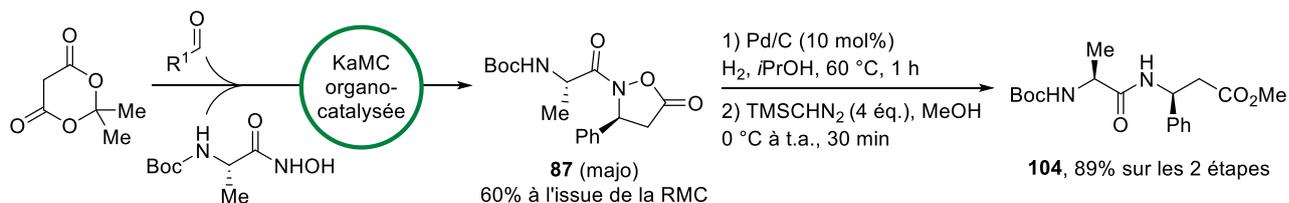


Schéma 117.

Il est également possible d'exploiter la réaction multicomposés afin d'introduire des fonctions originales sur les isoxazolidin-5-ones pour accéder aux dipeptides correspondants et les valoriser pour d'éventuelles applications en milieu biologique (Schéma 118). En effet, la présence de fonctions alcyne ou azoture permettrait de réaliser des réactions de chimie click afin d'introduire des groupements aux propriétés intéressantes, tels que des fluorophores. Il est également envisageable de réaliser des réactions de post-fonctionnalisation à l'aide, par exemple, de dérivés de borane. Ces dipeptides pourraient également être modifiés sur la position C-terminale afin de réaliser des couplages peptidiques et obtenir des tripeptides, ou encore pour accéder aux 1,4-diazépane-2,5-diones précédemment envisagées *via* la formation de thioester.<sup>154</sup>

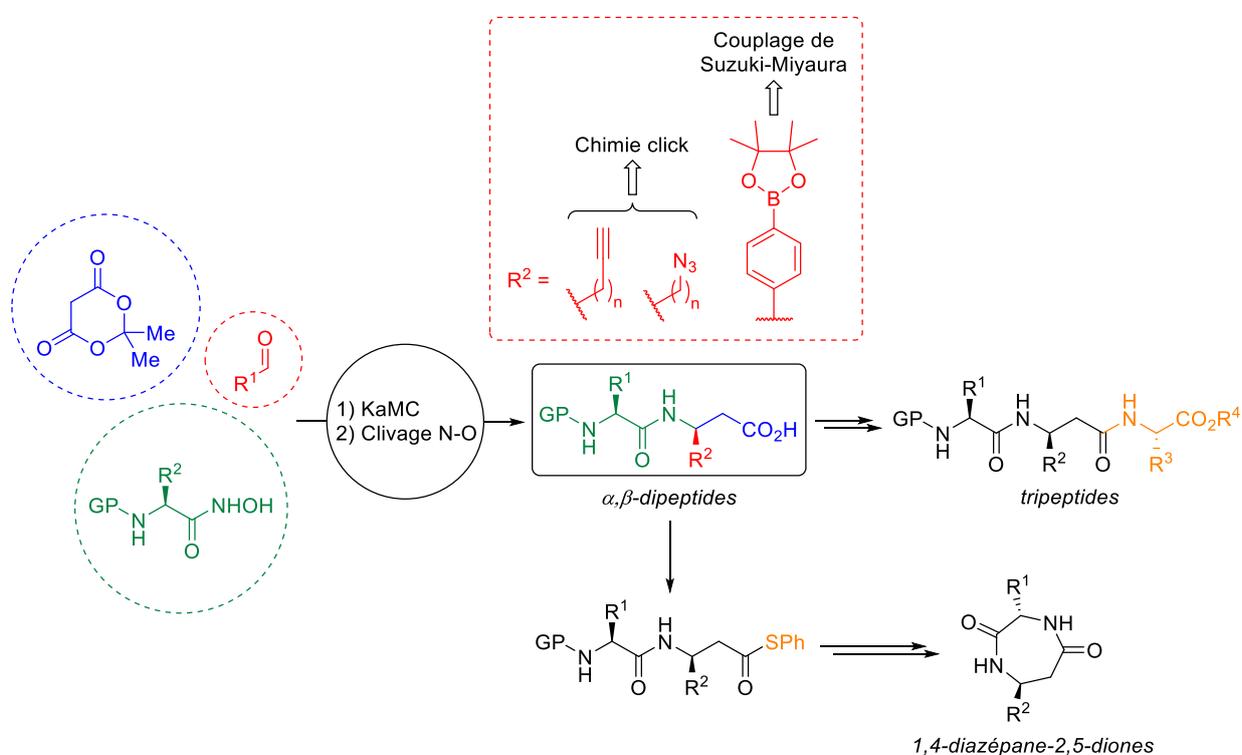


Schéma 118.

<sup>154</sup> Popovic, S.; Wijsman, L.; Landman, I. R.; Sangster, M. F.; Pastoors, D.; Veldhorst, B. B.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 443.



## IV. Partie expérimentale

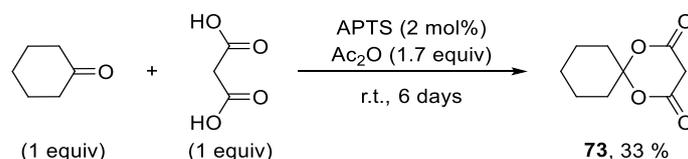
Reactions were performed using oven dried glassware under inert atmosphere of dry argon or nitrogen with freshly distilled or purified aldehydes. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received. Et<sub>2</sub>O, THF, Toluene, MeCN and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were dried over MBRAUN MB SPS-800 Apparatus. Reactions were monitored by thin-layer chromatography with silica gel 60 F254 pre-coated aluminium plates (0.25 mm). Visualization was performed under UV light, phosphomolybdic acid or KMnO<sub>4</sub> oxidation. Chromatographic purification of compounds was achieved with 60 silica gel (40-63 μm).<sup>155</sup> Melting points were measured on a WME Köfler hot-stage (Stuart SMP3) and are uncorrected. Infrared spectra (IR) were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 Series FT-IR spectrometer. Liquids and solids were applied on the Single Reflection Attenuated Total Reflectance (ATR) Accessories. Data are reported in cm<sup>-1</sup>. Optical rotations were determined with a JASCO P-2000 polarimeter with a water-jacketed 10 cm cell. Specific rotations are reported in 10<sup>-1</sup> deg cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> and concentrations in g per 100 mL. <sup>1</sup>H Spectra (300 MHz) and <sup>13</sup>C NMR spectra (75 MHz) were recorded on a Bruker Avance 300. Data appear in the following order: chemical shifts in ppm which were referenced to the internal solvent signal, multiplicity (*s*, singlet; *d*, doublet; *t*, triplet; *q*, quadruplet; *m*, multiplet, *AB*, AB system; *br*, broad), coupling constant *J* in Hertz and number of protons. Accurate Mass measurements (HRMS) were performed by the Mass Spectrometry Laboratory of the University of Rouen and using a Waters LCT Premier XE mass spectrometer. Accurate Mass measurements (HRMS) were recorded with a Waters LCP 1er XR spectrometer. HPLC analyses were performed with Daicel Chiralpak<sup>®</sup> columns (4.6 mm × 250 mm). A spectroscopy UV 1000 thermofisher detector and a chiral detector (polarimeter) JASCO OR-1590 were used.

---

<sup>155</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

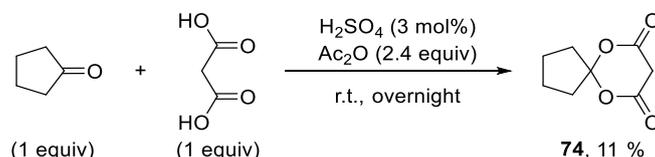
## IV-1. Preparation of substrates and precursors

### 1,5-dioxaspiro[5.5]undecane-2,4-dione **73**.



According to literature procedure,<sup>156</sup> to a suspension of malonic acid (3.2 g, 30.8 mmol) in acetic anhydride (5 mL, 52.9 mmol) was added APTS (0.1 g, 0.53 mmol), followed by a dropwise addition of cyclohexanone (3.2 mL, 30.9 mmol) resulting in a homogeneous mixture. The reaction media was stirred for 6 days at room temperature, then diluted with water (30 mL) and cooled down to -10 °C. The resulting crystalline reaction product was filtered off, washed with water and crystallized from a petroleum ether/ethanol mixture (5:2). After filtration and washing with petroleum ether/ethanol (5:2), a colorless crystalline compound was obtained (1.86 g, 33%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.62 (s, 2H), 1.97 - 1.93 (m, 4H), 1.75 - 1.68 (m, 4H), 1.52 - 1.47 (m, 2H); in accordance with literature data.<sup>156</sup>

### 6,10-dioxaspiro[4.5]decane-7,9-dione **74**.

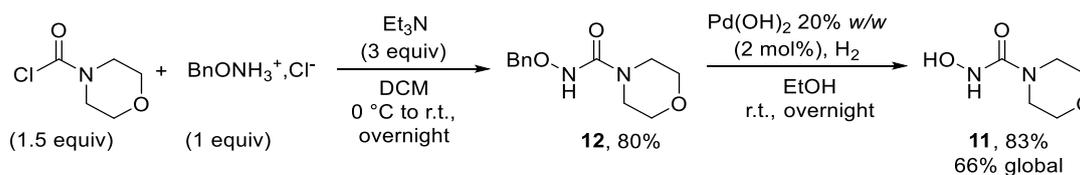


According to literature procedure,<sup>157</sup> to a suspension of malonic acid (11.4 g, 110 mmol) in acetic anhydride (25 mL, 265 mmol) was added sulfuric acid 97 % (0.15 mL, 3 mmol), followed by a dropwise addition (over 1.5 hour) of cyclopentanone (9.7 mL, 110 mmol) resulting in a homogeneous solution. The reaction media was stirred overnight at room temperature, then diluted with water (60 mL) and stirred for 1 hour. Then, the mixture was cooled down to 5 °C and the resulting crystalline reaction product was filtered off and washed with water and cold ethanol. The crystallization protocol was repeated twice in order to afford a light yellow crystalline compound (2.06 g, 11%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.62 (s, 2H), 2.23 - 2.18 (m, 4H), 1.92 - 1.87 (m, 4H); in accordance with literature data.<sup>157</sup>

<sup>156</sup> Velikorodov, A. V. *Russian J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 690.

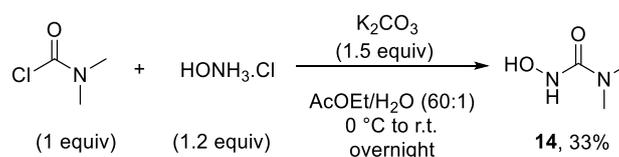
<sup>157</sup> (a) Jiang, H.; Zhang, J.-M.; Du, W.-Q.; Zhu, S.-Z. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 86. (b) Petersen, I. N.; Kristensen, J. L.; Herth, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *3*, 453.

### 3-hydroxy-1-morpholinylurea **11**.



According to literature procedure,<sup>159,158</sup> morpholinylcarbonyl chloride (0.7 mL, 6 mmol) was added dropwise to a mixture of *O*-benzylhydroxylamine hydrochloride (0.96 g, 6 mmol) and triethylamine (2.5 mL, 18 mmol) in dichloromethane (12 mL) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction mixture could reach room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane, washed three times with water and the organic phase dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product **12** (80 %) was then partially engaged (0.485 mg, 2 mmol) in the subsequent debenzylation step. The residue was solubilized in dry EtOH solution (8.5 mL),  $\text{N}_2$  was bubbling through for 15 minutes, then, the Pearlman's catalyst (20% w/w, 32 mg, 10 mol%) was added.  $\text{N}_2$  was bubbled for 15 minutes and, likewise, with  $\text{H}_2$  for 15 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight under hydrogen atmosphere, flushed with  $\text{N}_2$ , then filtrated on a Celite<sup>®</sup> pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with  $\text{Et}_2\text{O}$ , filtrated and dried under vacuum to afford the desired product **11** (250 mg, 66 % overall yield).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.08 (s, 0.5 N-H), 8.07 (d,  $J = 1.8$  Hz, 0.5 N-H), 6.02 (s, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 4H), 3.24 - 3.20 (m, 4H); in accordance with literature data.<sup>159,158</sup>

### 3-hydroxy-1,1-dimethylurea **14**.



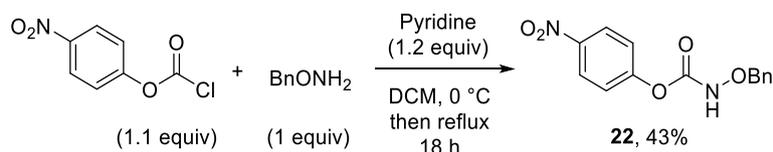
According to literature procedure,<sup>159</sup> dimethylcarbonyl chloride (2.0 mL, 22 mmol) was added dropwise to a mixture of hydroxylamine hydrochloride (1.8 g, 26.4 mmol) and potassium carbonate (3 g, 24 mmol) in  $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$  (60 : 1, 15/0.25 mL) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under vigorous stirring. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was filtered and the solid phase washed several times with boiling  $\text{AcOEt}$ . The

<sup>158</sup> Mannino, C.; Nievo, M.; Machetti, F.; Papakyriakou, A.; Calcedrone, V.; Fragai, M.; Guarna, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7392.



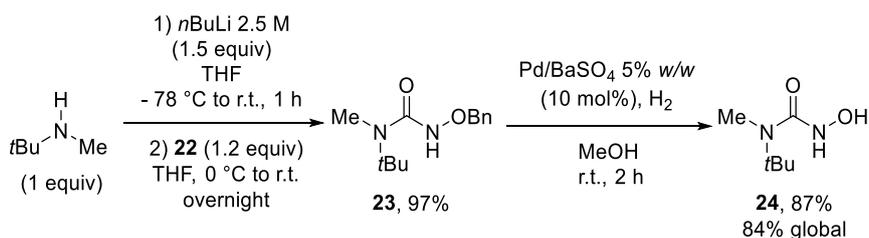
column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 30/1 to 20:1 to 10:1) to afford product **18** as an amorphous white solid (164 mg, 8%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.08 (m, 6H); in accordance with literature data.<sup>161</sup>

### 3-hydroxy-1-*tert*butyl-1-methylurea **24**.



Following literature procedure,<sup>162</sup> 4-nitrophenyl-*N*-(*O*-benzylhydroxy)carbamate **22** was obtained as a white solid (950 mg, 43 %). Spectral data was in accordance with the literature. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H); in accordance with literature data.<sup>162</sup>

The following two-step sequence was inspired from previously described protocols.<sup>162, 163</sup>



1) *n*-BuLi 2.5 M (0.6 mL, 1.5 mmol) (1.5 equiv) was added dropwise to a solution of *tert*butylmethylamine (87.2 mg, 120 μL, 1 mmol) (1 equiv) in THF (6 mL) at -78 °C. The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and stirred for 1 hour. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and 4-nitrophenyl-*N*-(*O*-benzylhydroxy)carbamate **22** (346 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) was added. The solution was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. Then, the mixture was diluted with dichloromethane and the reaction quenched with saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was washed four times with aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M), washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product **23** (230 mg, 97 %) was directly

<sup>161</sup> Tel, R. M.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 22.

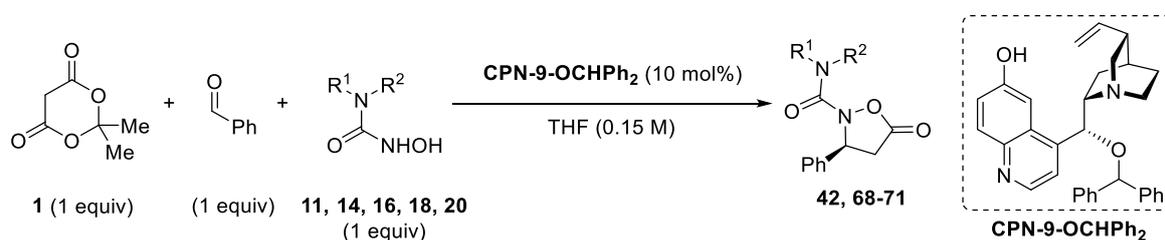
<sup>162</sup> Parrish, D. A.; Zou, Z.; Allen, C. L.; Day, C. S.; King, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8841.

<sup>163</sup> Grzyb, J. A.; Shen, M.; Yoshina-Ishii, C.; Chi, W.; Brown, R. S.; Bateya, R. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7153.

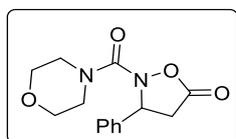
engaged in the second step.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.33-7.20 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

2) The crude product (100 mg, 0.42 mmol) is solubilized in MeOH (1.8 mL) and  $\text{N}_2$  was bubbling through the solution for 15 minutes. Pd/BaSO<sub>4</sub> (5% w/w, 90 mg, 0.04 mmol) (10 mol%) was added,  $\text{N}_2$  was bubbling through the solution for 15 minutes and, likewise,  $\text{H}_2$  for another 15 minutes. The reaction mixture was stirred for 2h at room temperature, flushed with nitrogen and filtered on a Celite<sup>®</sup> pad. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue triturated in Et<sub>2</sub>O to afford the pure compound **24** as an amorphous hygroscopic white solid (53 mg, 87 %). Mp = 135-136 °C.  $R_f$  = 0.28 (Petroleum ether/AcOEt: 1/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3228, 2961, 1726, 1667, 1462, 1364, 1275, 1112, 745  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  8.62 (s, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  162.1, 57.1, 29.9, 28.5. HR MS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 147.1128, found: 147.1131.

## IV-2. Enantioselective preparation of isoxazolidin-5-ones from urea derivatives



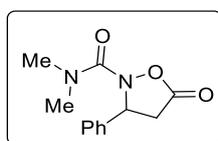
### *N*-morpholinyl-3-phenylisoxazolidin-5-one **38**.



To a mixture of *N*-morpholinyl-*N'*-hydroxyurea **11** (21.9 mg, 0.15 mmol, 1 equiv), Meldrum's acid **1** (21.6 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and CPN-9-OCHPh<sub>2</sub> (7.2 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) were introduced into a tube under nitrogen and anhydrous THF was added (1.3 mL, 0.15 M/Meldrum's acid) and the benzaldehyde (15.3  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol, 1 equiv) at room temperature. The resulting solution was stirred at 20 °C during 20 hours. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and quickly purified by flash column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ethyl acetate: 1/1) to afford isoxazolidin-5-one **38** as a

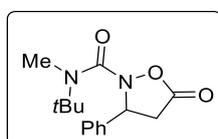
colourless solid (18 mg, 43% isolated yield). Mp = 118 - 119 °C.  $R_f$  = 0.41 (Petroleum ether/AcOEt: 1/1). IR (neat)  $\nu_{\max}$  2918, 1796, 1687, 1432, 1252, 1159, 1113, 1061, 996, 853, 705, 573, 518  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.40 - 7.26 (m, 5H), 5.52 (br t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.49 (m, 8H), 3.27 (dd,  $J$  = 17.5, 8.4 Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J$  = 17.5, 6.9 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  173.1 (C), 159.5 (C), 137.9 (C), 129.2 (2CH), 128.7 (C), 126.7 (CH), 66.7 (2CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (2CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 277.1183; found: 277.1187. HPLC analysis (73% ee): Daicel Chiralcel IB (Heptane/IPA = 8:2, flow rate 1 mL.min<sup>-1</sup>, UV 215 nm),  $t_{\text{major}}$  = 13.0 min;  $t_{\text{minor}}$  = 15.4 min.

### ***N,N*-dimethyl-3-phenylisoxazolidin-5-one 39.**



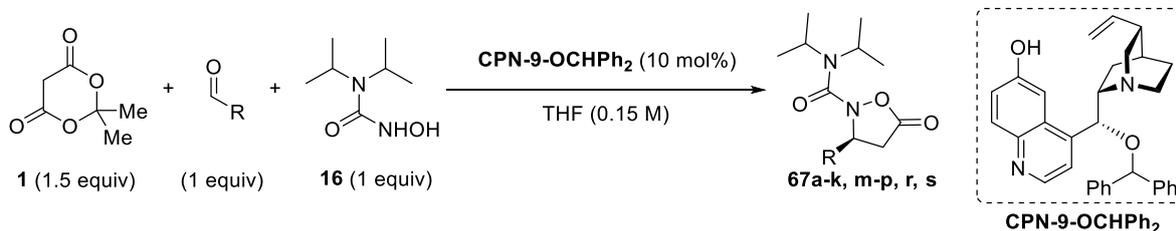
To a mixture of **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (7.2 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%), Meldrum's acid **1** (21.6 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and *N,N*-dimethyl-*N'*-hydroxyurea **14** (15.6 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) into a tube at 20 °C (bath temperature) under nitrogen atmosphere was added tetrahydrofuran (1 ml) then benzaldehyde (15.3  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol, 1 equiv). The resulting homogeneous solution was stirred at 20 °C for 20 hours. The reaction medium was immediately concentrated *in vacuo* and purified by silica gel column chromatography (Petroleum ether/ethyl acetate: 1/1) to give the compound **39** as a colourless solid (26 mg, 74% isolated yield).  $R_f$  = 0.5 (Petroleum ether/ethyl acetate: 1/1). Mp = 81 - 83 °C. IR (neat)  $\nu_{\max}$  3042, 1786, 1645, 1560, 1497, 1238, 1141, 886, 724, 697, 635  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.36-7.19 (5 H, m), 5.43 (1 H, dd,  $J$  = 8,1, 7,0 Hz), 3.19 (1 H, dd,  $J$  = 17,3, 8,4 Hz), 2.95 (6 H, s), 2.78 (1 H, dd,  $J$  = 17,3, 6,6 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  173.5 (C), 160.5 (C), 138.1 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 126.7 (CH), 62.6 (CH), 37.6 (CH<sub>3</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 235.10772; found: 235.10738. HPLC analysis (81% ee) Daicel Chiralcel IE (Heptane/IPA = 8:2, flow rate 1 mL.min<sup>-1</sup>, UV 215 nm),  $t_{\text{major}}$  = 18.5 min;  $t_{\text{minor}}$  = 15.5 min.

### ***N*-tertbutyl-*N*-methyl-3-phenylisoxazolidin-5-one 68.**



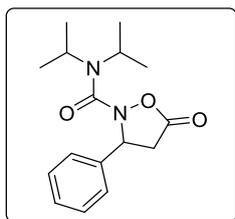
To a mixture of *N*-*tert*butyl-*N*-methyl-*N'*-hydroxyurea **24** (21.9 mg, 0.15 mmol, 1 equiv), Meldrum's acid **1** (21.6 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (7.2 mg, 15 μmol, 10 mol%) were introduced into a tube under nitrogen and anhydrous THF was added (1.3 mL, 0.15 M/Meldrum's acid) and the benzaldehyde (15.3 μL, 0.15 mmol, 1 equiv) at room temperature. The resulting solution was stirred at 20 °C during 20 hours. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and quickly purified by flash column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ethyl acetate: 8/2) to afford isoxazolidin-5-one **68** as a colourless solid (26 mg, 63 % isolated yield). Mp = 81 - 83 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.41 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2969, 1798, 1681, 1435, 1316, 1197, 1171, 1041, 766 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.43 - 7.22 (m, 5H), 5.45 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 17.4, 8.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 17.4, 6.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  173.7 (C), 160.6 (C), 138.7 (C), 129.1 (2CH), 128.4 (CH), 126.5 (2CH), 62.5 (CH), 57.1 (C), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (3CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 277.1547; found: 277.1555. HPLC analysis (66% *ee*) Daicel Chiralcel IA (Heptane/IPA = 95:5, flow rate 1 mL.min<sup>-1</sup>, UV 215 nm), *t*<sub>minor</sub> = 9.8 min; *t*<sub>major</sub> = 12. min.

#### General procedure A for enantioselective isoxazolidin-5-one preparation:



To a mixture of diisopropylhydroxyurea **16** (32 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), Meldrum's acid **1** (28.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) and **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (9.5 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) were introduced into a tube under nitrogen and anhydrous THF was added (1.3 mL, 0.15 M/Meldrum's acid) and the aldehyde (0.2 mmol, 1 equiv) at room temperature. The resulting solution was stirred at the appropriate temperature during the required time. The crude mixture was then diluted with an aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (10% w/w) and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was quickly purified by flash column chromatography on silica gel to afford isoxazolidin-5-one **67**.

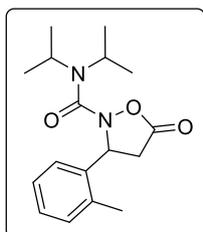
### ***N,N*-diisopropyl-3-phenylisoxazolidin-5-one 67a.**



Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with benzaldehyde (19.5  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (38 mg, 73%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). Mp = 116-117 °C.  $R_f$  = 0.44 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2970, 1786, 1687, 1433, 1314, 1171, 1128, 1042, 746, 697, 525  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.45 - 7.29 (m, 5H), 5.33 (dd,  $J$  = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 3.99 (br, 2H), 3.30 (dd,  $J$  = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J$  = 17.3, 6.4 Hz, 1H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.4 (C), 158.9 (C), 138.2 (C), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 126.3 (CH), 63.2 (CH), 47.6 (2CH), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.2 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.1703; Found: 291.1716. HPLC analysis (87% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 90:10, flow rate 1.0 mL/min, UV 210 nm),  $t_{\text{major}}$  = 6.6 min;  $t_{\text{minor}}$  = 8.6 min.

This procedure was applied on a larger scale with diisopropylhydroxyurea **16** (192 mg, 1.2 mmol, 1 equiv), Meldrum's acid **1** (173 mg, 1.2 mmol, 1 equiv), **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (29 mg, 0.06 mmol, **5 mol%**) and the benzaldehyde (133  $\mu$ L, 1.2 mmol, 1 equiv) in THF (8 mL) with a reaction time of 24 hours. Title compound was obtained (307 mg, 88%, 86% ee) after flash column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 4/1).

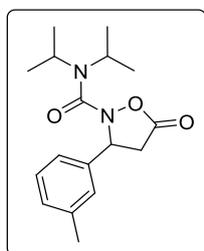
### ***N,N*-diisopropyl-3-(*o*-tolyl)isoxazolidin-5-one 67b.**



Following the general procedure **A** (48 hours at 25 °C) with *o*-tolualdehyde (23.1  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (40 mg, 66%) after column

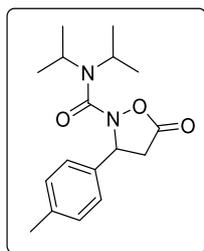
chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 8/1). Mp = 105-106 °C.  $R_f$  = 0.20 (Petroleum ether/AcOEt: 8/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2969, 1787, 1694, 1432, 1323, 1313, 1180, 1044, 881, 763, 727, 520  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 3H), 5.55 (dd,  $J$  = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 3.97 (br, 2H), 3.34 (dd,  $J$  = 17.2, 8.6 Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J$  = 17.2, 5.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 1.25 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.5 (C), 159.2 (C), 136.9 (C), 134.8 (C), 130.9 (CH), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 59.7 (CH), 47.9 (2CH), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 305.1860; Found: 305.1863. HPLC analysis (87% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 95:5, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm,  $t_{\text{major}}$  = 6.4 min;  $t_{\text{minor}}$  = 7.6 min.

***N,N*-diisopropyl-3-(*m*-tolyl)isoxazolidin-5-one 67c.**



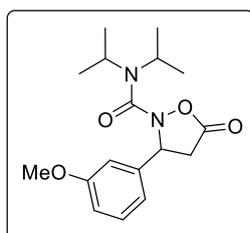
Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with *m*-tolualdehyde (23.5  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (45 mg, 74%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt : 5/1). Mp = 85-86 °C.  $R_f$  = 0.33 (Petroleum ether/AcOEt: 5/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2983, 1790, 1685, 1435, 1310, 1160, 1040, 864, 773, 702, 537  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.35 - 7.18 (m, 4H), 5.34 (dd,  $J$  = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 4.03 (br, 2H), 3.34 (dd,  $J$  = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J$  = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.33 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 1.30 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.6 (C), 159.1 (C), 138.9 (C), 138.4 (C), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 127.3 (CH), 123.6 (CH), 63.1 (CH), 47.9 (2CH), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.7 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 305.1860; Found: 305.1855. HPLC analysis (87% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH=98:2, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}}$  = 11.8 min;  $t_{\text{minor}}$  = 17.9 min.

***N,N*-diisopropyl-3-(*p*-tolyl)isoxazolidin-5-one 67d.**



Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with *p*-tolualdehyde (23.6  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (37 mg, 61%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). Mp = 132-133 °C.  $R_f$  = 0.37 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2970, 1794, 1677, 1435, 1330, 1200, 1156, 1044, 891, 764, 622, 452  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.29 (br d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (br d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 5.27 (dd,  $J$  = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.96 (br, 2H), 3.26 (dd,  $J$  = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J$  = 17.3, 6.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.6 (C), 159.1 (C), 138.3 (C), 135.4 (C), 129.8 (2CH), 126.6 (2CH), 62.9 (CH), 47.8 (2CH), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 305.1860; Found: 305.1862. HPLC analysis (87% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 95:5, flow rate 1.0 mL/min, UV 220 nm),  $t_{\text{major}}$  = 8.5 min;  $t_{\text{minor}}$  = 11.7 min.

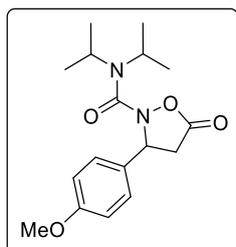
***N,N*-diisopropyl-3-(4-methoxyphenyl)isoxazolidin-5-one 67e.**



Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with *m*-anisaldehyde (24.3  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (40 mg, 62%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). Mp = 77-78 °C.  $R_f$  = 0.37 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2986, 1792, 1689, 1431, 1310, 1259, 1157, 1041, 860, 803, 788  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 5.27 (dd,  $J$  = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.96 (br, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J$  = 17.3, 8.5 Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J$  = 17.3, 5.9 Hz, 1H), 1.27 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (d,  $J$  = 7.0

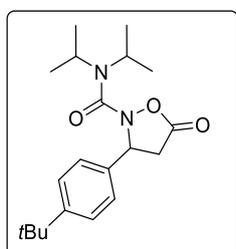
Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.4 (C), 160.1 (C), 159.0 (C), 140.1 (C), 130.2 (CH), 118.7 (CH), 113.5 (CH), 112.3 (CH), 62.9 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 47.8 (2CH), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.7 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 321.1809; Found: 321.1803. HPLC analysis (85% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 95:5, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}}$  = 11.6 min;  $t_{\text{minor}}$  = 15.9 min.

***N,N*-diisopropyl-3-(4-methoxyphenyl)isoxazolidin-5-one 67f.**



Following the general procedure **A** (48 hours at 30 °C) with *p*-anisaldehyde (24.3  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (38 mg, 59%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 8/1). Mp = 89-90 °C.  $R_f$  = 0.33 (Petroleum ether/AcOEt: 5/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2925, 1792, 1682, 1514, 1433, 1307, 1248, 1160, 1126, 1034, 843, 527  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.32 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 5.24 (br t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.94 (br, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (dd,  $J$  = 17.3, 8.2 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J$  = 17.3, 6.8 Hz, 1H), 1.26 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.22 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.5 (C), 159.7 (C), 159.0 (C), 130.1 (C), 128.0 (2CH), 114.4 (2CH), 62.8 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 47.8 (2CH), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 20.7 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 321.1809; Found: 321.1815. HPLC analysis (87% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 98:2, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}}$  = 25.2 min;  $t_{\text{minor}}$  = 36.2 min.

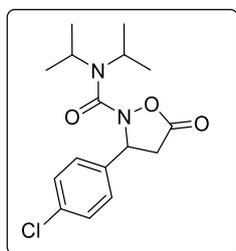
***N,N*-diisopropyl-3-(4-*tert*-butylphenyl)isoxazolidin-5-one 67g.**



Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with 4-*tert*-butylbenzaldehyde (33.4  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (40 mg, 58%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 5/1). Mp = 181-182 °C.  $R_f$  = 0.40

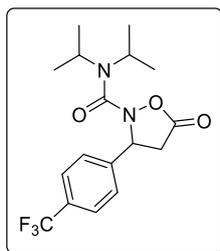
(Petroleum ether/AcOEt: 5/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2965, 1794, 1690, 1433, 1323, 1308, 1159, 1040, 864, 608, 566, 522  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 5.30 (dd,  $J = 8.4, 6.2$  Hz, 1H), 3.96 (br, 2H), 3.26 (dd,  $J = 17.3, 8.4$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J = 17.3, 6.2$  Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.23 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.7 (C), 159.2 (C), 151.4 (C), 135.3 (C), 126.3 (2CH), 126.0 (2CH), 62.9 (CH), 47.8 (2CH), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 (C), 31.4 (3 $\text{CH}_3$ ), 20.7 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 347.2329; Found: 347.2329. HPLC analysis (88% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 95:5, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}} = 6.0$  min;  $t_{\text{minor}} = 7.8$  min.

***N,N*-diisopropyl-3-(4-chlorophenyl)isoxazolidin-5-one 67h.**



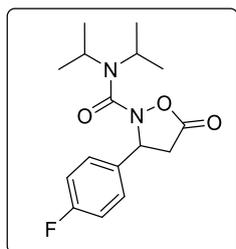
Following the general procedure A (24 hours at 20 °C) with 4-chlorobenzaldehyde (28 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (54 mg, 83%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 6/1). Mp = 95-96 °C.  $R_f = 0.30$  (Petroleum ether/AcOEt: 6/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2924, 1796, 1683, 1316, 1161, 1038, 840, 606, 512, 431  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 5.34 (br t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.96 (br, 2H), 3.27 (dd,  $J = 17.3, 8.3$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 17.3, 6.8$  Hz, 1H), 1.28 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  173.7 (C), 158.6 (C), 137.0 (C), 134.3 (C), 129.3 (2CH), 128.1 (2CH), 62.1 (CH), 47.9 (2CH), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.3 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 325.1314; Found: 325.1325. HPLC analysis (86% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 90:10, flow rate 1.0 mL/min, UV 230 nm),  $t_{\text{major}} = 7.5$  min;  $t_{\text{minor}} = 9.1$  min.

***N,N*-diisopropyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazolidin-5-one 67i.**



Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (27.3  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (59 mg, 82%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). Mp = 120-122 °C.  $R_f$  = 0.37 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3411, 2979, 1799, 1686, 1324, 1312, 1159, 1114, 1036, 850, 607  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.65 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 5.44 (br t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.97 (br, 2H), 3.33 (dd,  $J$  = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J$  = 17.3, 6.7 Hz, 1H), 1.29 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.26 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  173.3 (C), 158.5 (C), 142.6 (C), 130.68 (q,  $J$  = 32.5 Hz, C), 127.0 (CH), 126.2 (q,  $J$  = 3.8 Hz, CH), 124.0 (q,  $J$  = 272.2 Hz, C), 62.0 (CH), 48.0 (2CH), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.3 (2 $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -62.66 (s). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 359.1577; Found: 359.1576. HPLC analysis (86% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/iPrOH = 90:10, flow rate 1.0 mL/min, UV 230 nm),  $t_{\text{major}}$  = 7.0 min;  $t_{\text{minor}}$  = 8.4 min.

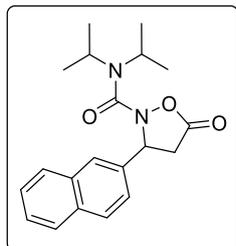
***N,N*-diisopropyl-3-(4-fluorophenyl)isoxazolidin-5-one 67j.**



Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with 4-fluorobenzaldehyde (21.5  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (39 mg, 63%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 5/1). Mp = 118-119 °C.  $R_f$  = 0.35 (Petroleum ether/AcOEt: 5/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2972, 1789, 1686, 1510, 1317, 1220, 1170, 1158, 1042, 837, 606, 525  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.34 (br t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.96 (br, 2H), 3.27 (dd,  $J$  = 17.3, 8.3 Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J$  = 17.3, 6.8 Hz, 1H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,

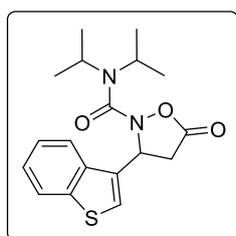
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  173.8 (C), 162.6 (d,  $J_{C-F}$  = 247.2 Hz, 1C), 158.6 (C), 134.0 (d,  $J_{C-F}$  = 3.2 Hz, 1C), 128.4 (d,  $J_{C-F}$  = 8.2 Hz, 2CH), 115.9 (d,  $J_{C-F}$  = 21.6 Hz, 2CH), 62.0 (CH), 47.8 (2CH), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (2CH<sub>3</sub>), 20.2 (2CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_F$  -113.55 (tt,  $J$  = 8.6, 5.2 Hz). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 309.1609; Found: 309.1607. HPLC analysis (87% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/iPrOH = 98:2, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{major}$  = 16.3 min;  $t_{minor}$  = 24.1 min.

***N,N*-diisopropyl-3-(2-naphthyl)isoxazolidin-5-one 67k.**



Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with 2-naphthaldehyde (31 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (52 mg, 76%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). Mp = 128-130 °C.  $R_f$  = 0.30 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$  2985, 1793, 1688, 1434, 1310, 1160, 1041, 858, 821, 741, 479 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.89 - 7.84 (m, 4H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 5.49 (br t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 4.00 (br, 2H), 3.36 (dd,  $J$  = 17.4, 8.4 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 17.3, 6.4 Hz, 1H), 1.29 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 1.24 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  174.3 (C), 159.0 (C), 135.7 (C), 133.4 (C), 133.2 (C), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 124.1 (CH), 63.2 (CH), 47.9 (2CH), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (2CH<sub>3</sub>), 20.4 (2CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 341.1860; Found: 341.1863. HPLC analysis (89% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/iPrOH = 90:10, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{major}$  = 8.0 min;  $t_{minor}$  = 10.5 min.

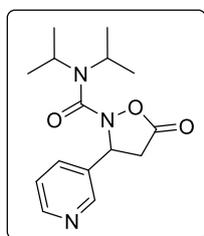
***N,N*-diisopropyl-3-benzothiophenylisoxazolidin-5-one 67m.**



Following the general procedure **A** (48 hours at 30 °C) with 1-benzothiophene-3-carbaldehyde (32 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (40 mg, 58%)

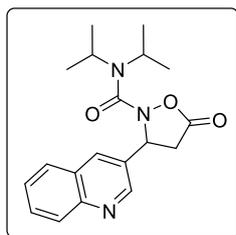
after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 8/1). Mp = 118-119 °C.  $R_f$  = 0.16 (Petroleum ether/AcOEt: 8/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2971, 1807, 1785, 1696, 1432, 1309, 1161, 1042, 847, 763, 487  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 5.76 (dd,  $J$  = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 4.00 (br, 2H), 3.41 (dd,  $J$  = 17.2, 8.5 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 17.2, 4.7 Hz, 1H), 1.29 - 1.25 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  174.8 (C), 159.2 (C), 141.2 (C), 136.7 (C), 132.9 (C), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 121.3 (CH), 58.4 (CH), 48.0 (2CH), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 347.1424; Found: 347.1432. HPLC analysis (81% ee): Daicel Chiralcel IB (heptane/*i*PrOH = 98:2, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}}$  = 17.9 min;  $t_{\text{minor}}$  = 19.8 min.

### ***N,N*-diisopropyl-3-(pyridin-3-yl)isoxazolidin-5-one 67n.**



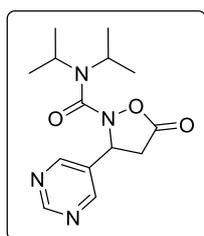
Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with 3-pyridinecarboxaldehyde (18.8  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (34 mg, 58%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt + 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ : 1/1). Mp = 109-110 °C.  $R_f$  = 0.28 (Petroleum ether/AcOEt: 1/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2936, 1793, 1690, 1433, 1313, 1129, 1142, 862, 712, 611, 524  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.64 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J$  = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.26 (dd,  $J$  = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 3.94 (br, 2H), 3.28 (dd,  $J$  = 17.5, 8.5 Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J$  = 17.5, 5.7 Hz, 1H), 1.23 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 1.20 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.9 (C), 159.9 (C), 150.5 (CH), 149.2 (CH), 135.4 (C), 135.1 (CH), 124.7 (CH), 63.2 (CH), 48.4 (2CH), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 292.1656; Found: 292.1659. HPLC analysis (76% ee): Daicel Chiralcel IB (heptane/[*i*PrOH + 5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ]= 95:5, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}}$  = 35.5 min;  $t_{\text{minor}}$  = 44.3 min.

***N,N*-diisopropyl-3-(quinolin-3-yl)isoxazolidin-5-one 67o.**



Following the general procedure **A** (24 hours at 20 °C) with quinoline-3-carbaldehyde (31.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (52 mg, 76%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 4/3). Mp = 125-127 °C.  $R_f$  = 0.33 (Petroleum ether/ AcOEt + 1% Et<sub>3</sub>N: 4/3). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$  2970, 1796, 1674, 1437, 1318, 1204, 1157, 1041, 791, 759, 525, 477 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  8.98 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (br t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (br t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.62 (br t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.96 (br, 2H), 3.39 (dd,  $J$  = 17.3, 8.3 Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J$  = 17.3, 7.1 Hz, 1H), 1.28 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 1.23 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  173.0 (C), 158.2 (C), 148.6 (CH), 147.1 (C), 135.2 (CH), 131.2 (C), 130.6 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (C), 127.7 (CH), 60.6 (CH), 48.1 (2CH), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (2CH<sub>3</sub>), 20.3 (2CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 342.1812; Found: 342.1810. HPLC analysis (82% ee): Daicel Chiralcel IB (heptane/[iPrOH + 1% Et<sub>3</sub>N] = 95:5, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{major}$  = 44.6 min;  $t_{minor}$  = 50.1 min.

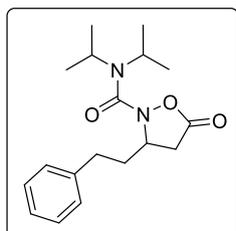
***N,N*-diisopropyl-3-(pyrimidin-5-yl)isoxazolidin-5-one 67p.**



Following the general procedure **A** (48 hours at 30 °C) with pyrimidine-5-carbaldehyde (21.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (21 mg, 26%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 3/1/1). Mp = 85-56 °C.  $R_f$  = 0.36 (Petroleum ether/AcOEt/Acetone + 1% Et<sub>3</sub>N: 3/1/1). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$  2974, 2921, 1807, 1665, 1408, 1336, 1315, 1122, 1040, 850, 727, 624 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_H$  9.12 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 5.33 (dd,  $J$  = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 3.95 (br, 2H), 3.31 (dd,  $J$  = 17.6, 8.5 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J$  = 17.6, 6.1 Hz, 1H), 1.24 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 1.21 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H).

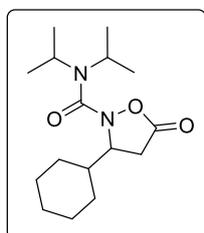
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.2 (C), 159.5 (C), 159.2 (CH), 156.5 (2CH), 133.4 (C), 61.0 (CH), 48.5 (2CH), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 293.1608; Found: 293.1610. HPLC analysis (76% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH/EtOH + 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  = 70:15:15, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}}$  = 23.3 min;  $t_{\text{minor}}$  = 25.5 min.

***N,N*-diisopropyl-3-phenethylisoxazolidin-5-one 67r.**



Following the general procedure **A** (48 hours at 30 °C) with dihydrocinnamaldehyde (26.3  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (37 mg, 58%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 8/2). Mp = 80-81 °C.  $R_f$  = 0.5 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2956, 1792, 1683, 1431, 1311, 1125, 1040, 849, 741, 699, 609, 524  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.31 - 7.15 (m, 5H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.92 (br, 2H), 2.96 (dd,  $J$  = 17.3, 7.9 Hz, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.40 (dd,  $J$  = 17.3, 4.7 Hz, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 1H), 1.26 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 6H), 1.24 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  175.4 (C), 159.5 (C), 140.7 (C), 128.7 (2CH), 128.4 (2CH), 126.4 (CH), 59.4 (CH), 47.8 (2CH), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 319.2016; Found: 319.2025. HPLC analysis (77% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 95:5, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}}$  = 11.3 min;  $t_{\text{minor}}$  = 13.7 min.

***N,N*-diisopropyl-3-cyclohexylisoxazolidin-5-one 67s.**

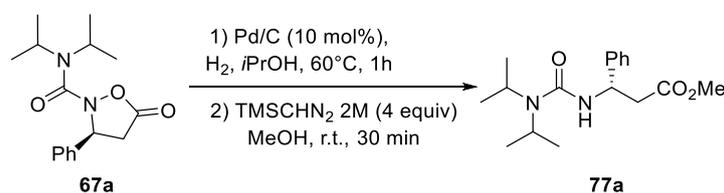


Following the general procedure **A** (48 hours at 40 °C) with cyclohexanecarboxaldehyde (24.2  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1 equiv), the title compound was obtained as a white solid (43 mg, 73%) after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 6/1). Mp = 103-104 °C.  $R_f$  = 0.40

(Petroleum ether/AcOEt: 6/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2926, 1791, 1686, 1434, 1313, 1153, 1128, 1039, 825, 612, 525  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.97 (br, 1H), 2.94 (dd,  $J = 17.5, 8.6$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 17.5, 3.8$  Hz, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 5H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.28 (d,  $J = 4.8$  Hz, 6H), 1.25 (d,  $J = 5.1$  Hz, 6H), 1.23 - 0.91 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  176.1 (C), 160.1 (C), 63.7 (CH), 47.8 (2CH), 41.2 (CH), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 (2 $\text{CH}_3$ ), 20.4 (2 $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 297.2173; Found: 297.2180. HPLC analysis (84% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/*i*PrOH = 98:2, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm),  $t_{\text{major}} = 7.4$  min;  $t_{\text{minor}} = 10.5$  min.

### IV-3. Synthesis of $\beta$ -amino acid derivatives

#### methyl-3-(3,3-diisopropylureido)-3-phenylpropanoate **77a**.

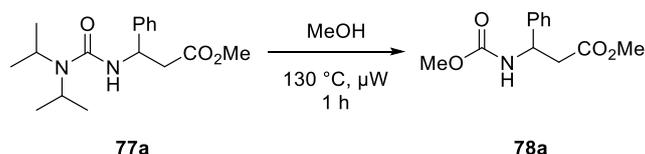


The enantioenriched isoxazolidin-5-one **67a** (300 mg, 1.03 mmol, 86% ee, 1 equiv) in solution in *i*PrOH (0.5 M/isoxazolidin-5-one) was flushed by bubbling  $\text{N}_2$  through for 15 minutes, then Pd/C (10% w/w, 106 mg, 10 mol%) was added and the mixture was purged with  $\text{N}_2$  for another 15 minutes, and then with  $\text{H}_2$  for 15 minutes. The mixture was heated at 60 °C for 1 hour with a  $\text{H}_2$  balloon. The mixture was then allowed to stand at room temperature and filtered on a Celite $^{\text{®}}$  pad. The filtrate was evaporated under pressure and the crude residue was diluted in MeOH (0.2 M/isoxazolidin-5-one) and TMSCHN $_2$  2M (2 mL, 4 equiv) was added dropwise ( $\text{N}_2$  evolution is observed). The resulting mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Few drops of AcOH were added (until the yellow color disappeared) and the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted by AcOEt, and the organic layer was washed with an aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10% w/w) and a solution of brine. The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to afford the pure product **77a** as an amorphous solid (290 mg, 94%, 85% ee). Mp = 83-85 °C.  $R_f = 0.3$  (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3360, 2968, 1735, 1623, 1505, 1366, 1294, 1211, 1151, 762, 698, 506  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$  7.32 - 7.19 (m, 5H), 5.28 (dd,  $J = 7.4, 6.0$  Hz, 1H), 3.88 (p,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 1.28 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, MeOD)  $\delta_{\text{C}}$  173.6 (C), 158.2

(C), 144.0 (C), 129.5 (2CH), 128.1 (CH), 127.3 (2CH), 52.4 (2CH), 52.2 (CH), 46.8 (CH<sub>3</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (2CH<sub>3</sub>), 21.5 (2CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 307.2016; Found: 307.2021. HPLC analysis (85% ee): Daicel Chiralcel IA (heptane/iPrOH = 95:5, flow rate 1.0 mL/min, UV 245 nm), *t*<sub>minor</sub> = 17.7 min; *t*<sub>major</sub> = 20.7 min. *Remark: the absolute configuration was determined thanks to a chemical transformation approach of a known product (vide infra).*

This procedure was also applied to racemic isoxazolidin-5-one **67a** (1 g, 3.44 mmol) to give the title compound **73** as a colorless oil (940 mg, 91%).

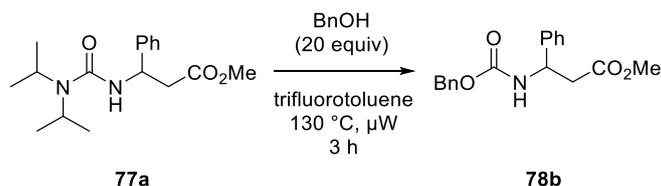
### 3-(*N*-methoxycarbonyl)amino-3-phenylpropionic acid methyl ester **78a**.



The enantioenriched ester **77a** (68 mg, 0.22 mmol, 85% ee) was dissolved in anhydrous 1.1 mL of MeOH (0.2 M/ester) and heated at 130 °C under microwave irradiation for 1 hour. The crude mixture was evaporated under reduced pressure and directly purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/AcOEt: 8/2) to afford pure product **78a** as an amorphous white solid (38 mg, 73%, 84% ee). Mp = 74-75 °C. *R*<sub>f</sub> = 0.17 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub> 3318, 2956, 1732, 1692, 1536, 1436, 1294, 1232, 1152, 1038, 993, 700 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.31 - 7.21 (m, 5H), 5.68 (br s, 1H), 5.20 - 5.00 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.89 - 2.74 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 171.4 (C), 156.3 (C), 140.9 (C), 128.8 (2CH), 127.8 (2CH), 126.2 (CH), 52.36 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH), 51.7 (CH<sub>3</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 238.1074; Found: 238.1080. HPLC analysis (85% ee): Daicel Chiralcel OD-H (heptane/iPrOH = 90:10, flow rate 1.0 mL/min, UV 254 nm), *t*<sub>major</sub> = 17.1 min; *t*<sub>minor</sub> = 23.9 min.

This procedure was also applied on racemic isoxazolidin-5-one **77a** (50 mg, 0.16 mmol) to give the title compound **78a** as an amorphous white solid (26 mg, 67%).

### 3-(*N*-benzyloxycarbonyl)amino-3-phenylpropionic acid methyl ester **78b**.

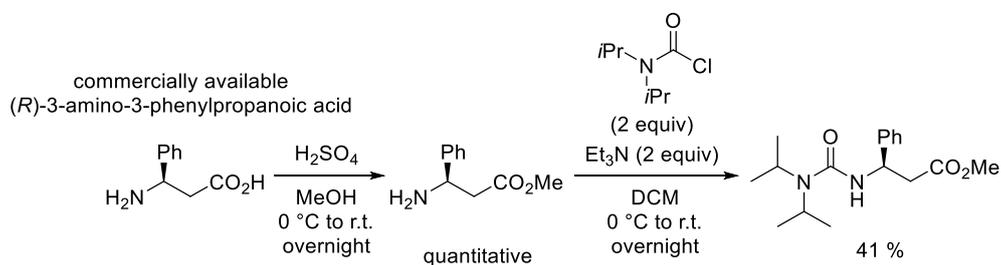


The solution of enantioenriched ester **77a** (46 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and benzyl alcohol (310  $\mu$ L, 3 mmol, 20 equiv) in 0.75 mL of trifluorotoluene (0.2 M/ester) was heated at 130  $^{\circ}$ C under microwave irradiation for 3 hours. The crude mixture was then evaporated, taken up in dichloromethane (0.05M/ester), AcCl (3 mmol, 213  $\mu$ L, 20 equiv) and DIPEA (3 mmol, 523  $\mu$ L, 20 equiv) were added at 0  $^{\circ}$ C and the resulting mixture stirred at 0  $^{\circ}$ C for 30 min. After evaporation under reduced pressure, the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/DCM: 6/4) to afford the pure product **78b** as an oil (40 mg, 85%, 83% ee). Spectral data and HPLC analysis were in accordance with the literature and allowed to propose an absolute configuration for our product.<sup>164</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.37 - 7.21 (m, 10H), 5.79 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 5.23 - 5.03 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.96 - 2.80 (m, 2H). HPLC analysis (83% ee): Daicel Chiralcel OD-H (heptane/*i*PrOH = 90:10, flow rate 1.0 mL/min, UV 220 nm),  $t_{\text{major}}$  = 21.4 min;  $t_{\text{minor}}$  = 25.3min.

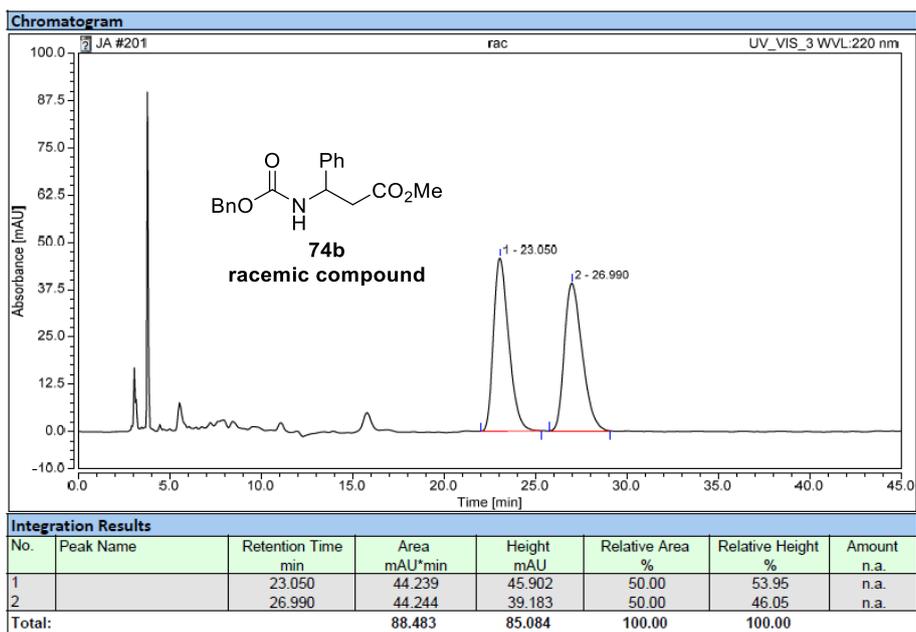
This procedure was applied on racemic ester **77a** (56 mg, 0.17 mmol) to give after purification (Petroleum ether/AcOEt: 8/2) the title compound **78b** as an oil (47 mg, 89%).

#### IV-4. Determination of the absolute configuration

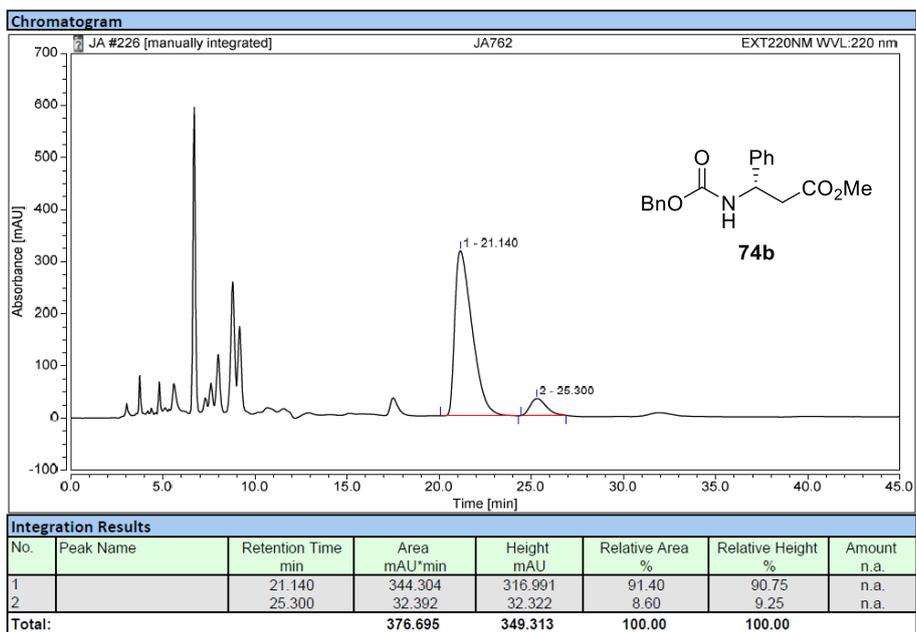
At first, the absolute configuration of the *N*-Cbz 3-amino-3-phenylpropanoic acid **78b** has been proposed by comparison with the HPLC analysis (Chromatograms 4,5) described by Vicente Gotor and co-workers (see experimental procedure upwards).<sup>164</sup> Then, we secured this outcome thanks to the chemical transformation of the commercially available (*R*)-3-amino-3-phenylpropanoic acid to the corresponding *N,N*-diisopropyl derivatives **77a** and the subsequent comparison of the HPLC analyses (Chromatograms 1-3).



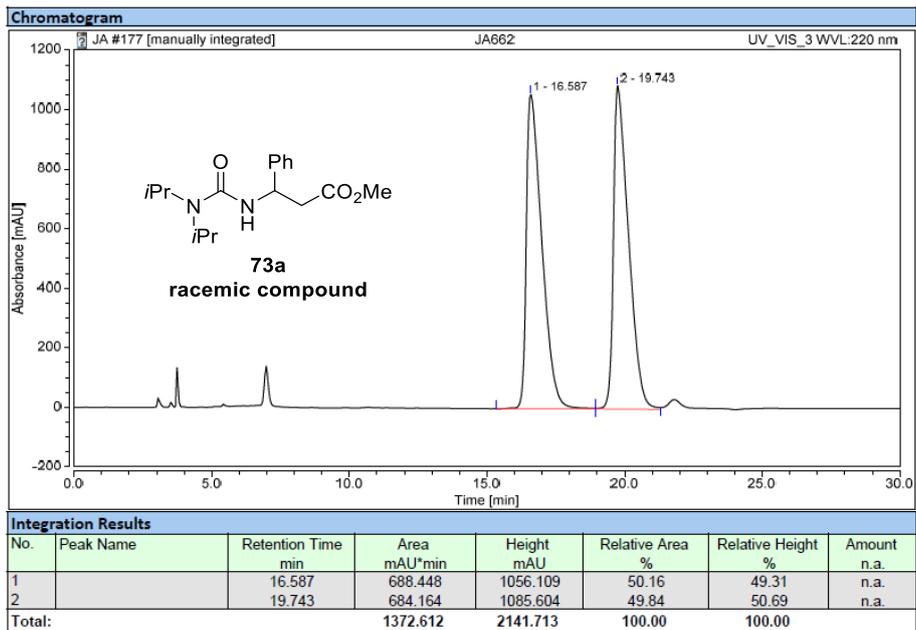
<sup>164</sup>Rodríguez-Mata, M.; García-Urdiales, E.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 395.



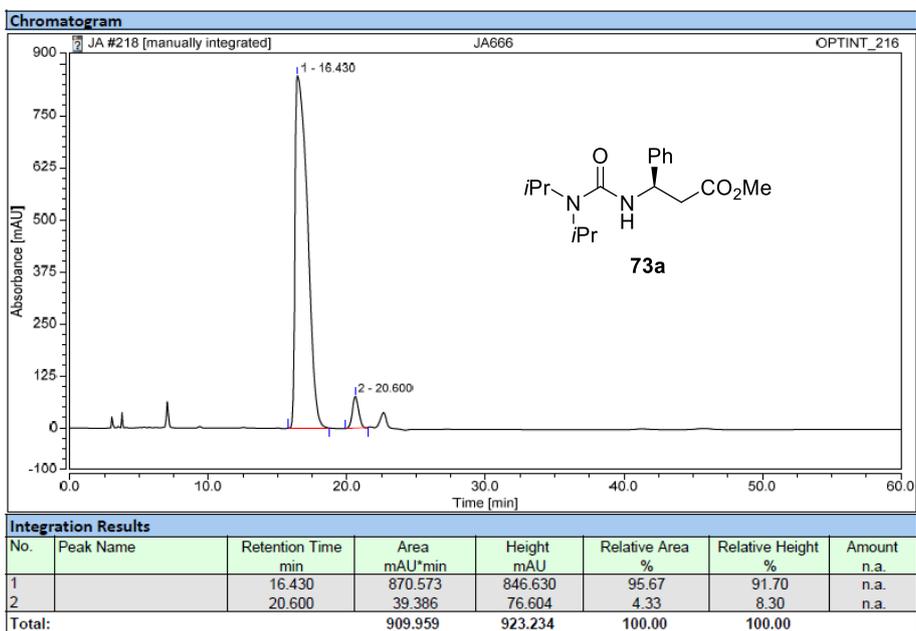
Chromatogram 1.



Chromatogram 2.



Chromatogram 3.

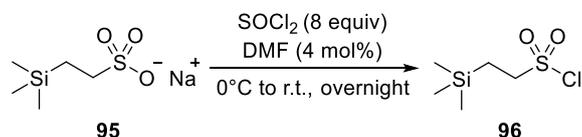


Chromatogram 4.



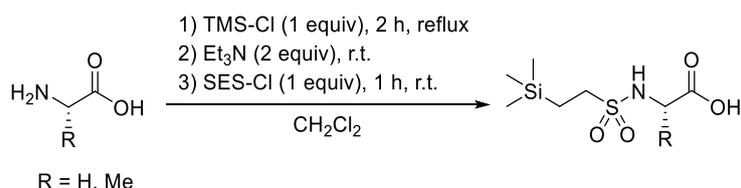
h to give the title compound as white flakes (15.58 g, 83%).  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta_H$  2.35 - 2.25 (m, 2H), 0.87 - 0.74 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); in accordance with literature data.

### 2-(trimethylsilyl)ethanesulfonyl chloride (SES-Cl) 96.<sup>165</sup>



In a flask under argon containing SES-Na (15 g, 72.7 mmol) and cool in an ice-water bath, is added dropwise during 1 h thionyl chloride (42 mL, 582 mmol, 8 eq.). Then, DMF (232  $\mu\text{L}$ , 3 mmol, 4 mol%) is slowly added and the solution is stirred during 20-30 min during which time the evolution of  $\text{SO}_2$  ceases. Then the ice-water bath is removed, and the mixture is stirred overnight. The flask is equipped with a short path distillation head and the excess of  $\text{SOCl}_2$  was removed by co-distillation with petroleum ether (2 x 50 mL) at reduced pressure. The resulting tan slurry is diluted with petroleum ether (50 mL) and filtrated through a Celite pad. The filter pad is washed with petroleum ether (50 mL), and the filtrate is concentrated to afford a crude tan oil as a mixture of SES-Cl and sulfonic anhydride (8.37 g, 57%, ratio  $\text{SO}_2\text{Cl}/\text{anh.}$ : 96/4). The crude product can be used for synthesis.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_H$  3.65-3.55 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 0.11 (s, 9H); in accordance with literature data.

### General procedure B for the synthesis of *N*-SES protected amino acids:<sup>166</sup>

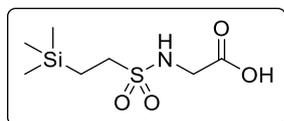


To a suspension of amino acid (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.9 mL) is added trimethylsilylchloride (1 eq.) at room temperature. Then, the mixture is heated under reflux for 2 h, and cooled to room temperature.  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 eq.) is added, followed by addition of a solution of SES-Cl (1 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). The mixture is stirred at room temperature for an additional 1 h and quenched by addition of MeOH (4 mL). The  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  is evaporated, water (3 mL) is added to the residue and addition of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  is used to obtain pH = 8. The aqueous layer is washed twice with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 mL), then acidified to pH = 1 with HCl 1M and extracted three times with EtOAc (5 mL),

<sup>166</sup> Nouvet A.; Binard M.; Lamaty F.; Lazaro R. *Let. Pept. Sci.* **1999**, 6, 239.

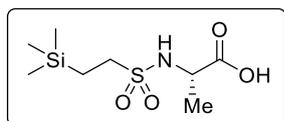
washed with brine (5 mL), and dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic layer is concentrated to give a yellow paste and recrystallized into EtOAc/Petroleum Ether to afford the *N*-SES protected amino acid.

### 2-(2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)acetic acid 97.



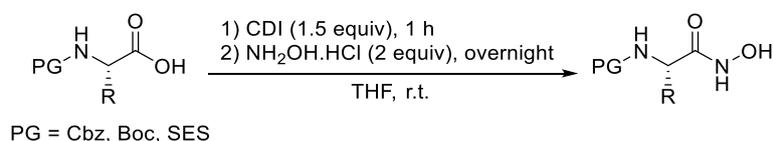
Following the general procedure **B**, the reaction was performed on 5 mmol scale of glycine (375 mg) to give the title compound as a white solid (800 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 4.02 (s, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 1.13 - 0.99 (m, 2H), 0.05 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 174.6 (C), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 10.43 (CH<sub>2</sub>), 1.88 (3CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>7</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiS [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 257.0986; Found 257.0998.

### (S)-2-(2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)propanoic acid 98.



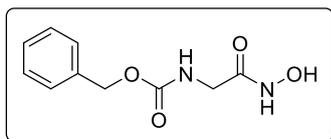
Following the general procedure **B**, the reaction was performed on 25 mmol scale of L-alanine (2.23 g) to give the title compound as a white solid (3.975 g, 63%). <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 4.87 - 4.72 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.05 (s, 9H); in accordance with literature data.<sup>166</sup>

### General procedure C for the synthesis of hydroxamic acids:



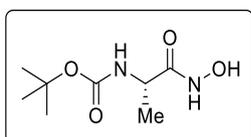
To a solution of carboxylic acid (1 mmol) in dry THF was added 1,1'-carbonyldiimidazole (1.5 eq.) at room temperature. The mixture was stirred for 1h, then hydroxylamine hydrochloride (2 eq.) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then the mixture was diluted with KHSO<sub>4</sub> 5%<sub>aq</sub> (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organic phases were washed with brine (10 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The resulting solution was filtrated and concentrated to give a crude solid. A recrystallization in EtOAc/Petroleum ether gave the desired product.

### benzyl (2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl)carbamate 79.



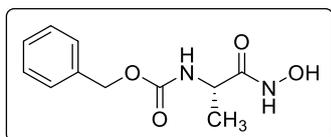
Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 25 mmol scale of Cbz-Gly-OH (5.23 g) to give the title compound as white crystals (4.283 g, 76%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta_H$  10.53 (s, 1H, NH or OH), 8.81 (s, 1H, NH or OH), 7.50 (br t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NH), 7.37 - 7.30 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 3.51 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H). Other small signals are attributed to a minor rotamer: 10.05 (1 H, s, NH or OH), 9.11 (1 H, s, NH or OH), 3.83 (2 H, d,  $J = 5.7$  Hz); in accordance with literature data.<sup>167</sup>

### *tert*-butyl (S)-(1-(hydroxyamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate 80a.



Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 52.9 mmol scale of Boc-Ala-OH (10 g) to give the title compound as white crystals (7.254 g, 67%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta_H$  10.49 (s, 1H, NH or OH), 8.77 (s, 1H, NH or OH), 6.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H). Other small signals are attributed to a minor rotamer: 9.90, 9.14; in accordance with literature data.<sup>167</sup>

### (S)-benzyl (1-(hydroxyamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate 80b.

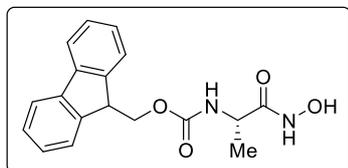


Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 20 mmol scale of Cbz-Ala-OH (4.47 g) to give the title compound as white crystals (3.33g, 70%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta_H$  10.59 (s, 1H, NH or OH), 8.82 (s, 1H, NH or OH), 7.48 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, NH), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H). Other small signals are

<sup>167</sup> Mocci, R.; De Luca, L.; Delogu, F.; Porcheddu, A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3135.

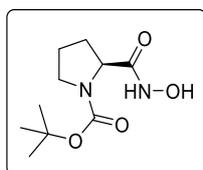
attributed to a minor rotamer: 9.97, 9.20, 8.66, 8.47, 7.10-6.99, 4.51; in accordance with literature data.<sup>168</sup>

**(9H-fluoren-9-yl)methyl (S)-(1-(hydroxyamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate 80c.**



Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 25 mmol scale of Fmoc-Ala-OH (7.78 g) to give the title compound as white crystals (1.057 g, 13%) after silica gel column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 10.57 (s, 1H, NH or OH), 8.79 (s, 1H, NH or OH), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 7.37 (dt, *J* = 14.8, 7.1 Hz, 5H), 4.26 - 4.18 (m, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). Other small signals are attributed to a minor rotamer: 9.95, 9.19; in accordance with literature data.<sup>167</sup>

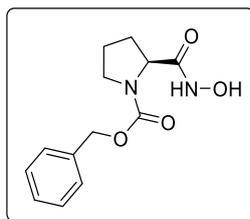
**tert-butyl (S)-2-(hydroxycarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate 81a.**



Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 25 mmol scale of Boc-Pro-OH (5.38 g) to give the title compound as white crystals (3.288 g, 57%) after silica gel column chromatography (Petroleum ether/AcOEt: 2/8 then pure AcOEt). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 10.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, NH or OH), 8.78 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, NH or OH), 3.92 (ddd, *J* = 12.1, 8.1, 3.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 14.8 Hz, 9H). Other small signals are attributed to a minor rotamer: 9.90, 9.07; in accordance with literature data.<sup>167</sup>

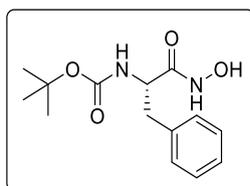
<sup>168</sup> Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715.

**(S)-benzyl 2-(hydroxycarbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate 81b.**



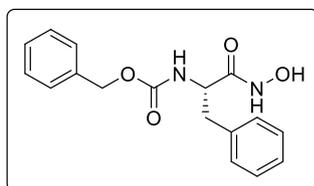
Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 4 mmol scale of Cbz-Pro-OH (1.00 g) to give the title compound as white crystals (875.7 mg, 82%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_H$  7.36 - 7.27 (m, 5H), 5.17 - 5.05 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.30 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 3H); in accordance with literature data.<sup>169</sup>

**tert-butyl (S)-(1-(hydroxyamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate 82a.**



Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 25 mmol scale of Boc-Phe-OH (6.63 g) to give the title compound as white crystals (2.745 g, 39%) after recrystallization (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 10/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  10.63 (s, 1H, NH or OH), 8.85 (s, 1H, NH or OH), 7.29 - 7.16 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 2H), 1.30 (s, 9H). Other small signals are attributed to a minor rotamer: 10.03, 9.35; in accordance with literature data.<sup>167</sup>

**(S)-benzyl (1-(hydroxyamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate 82b.**

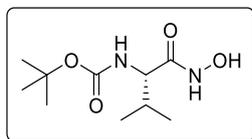


Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 4 mmol scale of Cbz-Phe-OH (1.20 g) to give the title compound as white crystals (897 mg, 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  10.73 (s, 1H, NH or OH), 8.89 (s, 1H, NH or OH), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 7.35

<sup>169</sup> Thouin, E.; Lubell W. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 457.

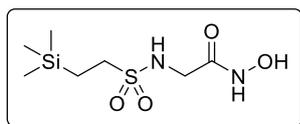
- 7.18 (m, 10H), 4.93 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H). Other small signals are attributed to a minor rotamer: 10.10, 9.42, 8.70, 8.50, 4.98; in accordance with literature data.<sup>167</sup>

***tert*-butyl (S)-(1-(hydroxyamino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate 83.**



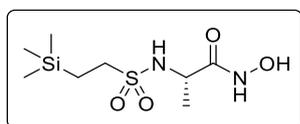
Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 25 mmol scale of Boc-Val-OH (5.43 g) to give the title compound as white crystals (1.698 g, 29%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>)  $\delta_H$  10.53 (s, 1H, NH or OH), 8.81 (s, 1H, NH or OH), 6.69 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH), 3.56 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); in accordance with literature data.<sup>167</sup>

**N-hydroxy-2-(2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)acetamide 99.**



Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 2.26 mmol scale of SES-Gly-OH **97** (375 mg) to give the title compound as a light brown powder (468 mg, 55%). *R<sub>f</sub>* = 0.21 (pure EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>)  $\delta_H$  10.56 (s, 1H, NH or OH), 8.90 (s, 1H, NH or OH), 7.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), 0.03 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>)  $\delta_C$  165.5 (C), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 43.02 (CH<sub>2</sub>), 9.97 (CH<sub>2</sub>), 1.86 (3 CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>7</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SiS [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 272.1095 found 272.1102.

**(S)-N-hydroxy-2-(2-(trimethylsilyl)ethylsulfonamido)propenamide 100.**

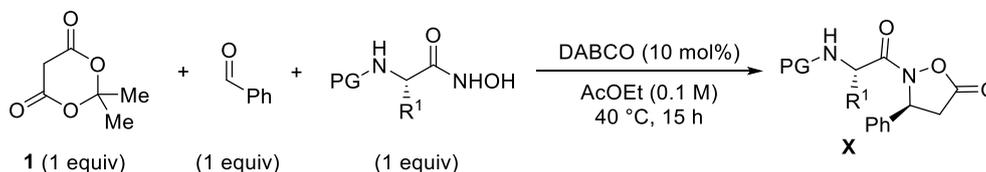


Following the general procedure **C**, the reaction was performed on 2.73 mmol scale of SES-Ala-OH **98** (692 mg) and purified on a silica gel pad (EtOAc/Petroleum ether 7/3 to 3/7) to give the title compound as an oil (474 mg, 65%). *R<sub>f</sub>* = 0.51 (pure EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>)  $\delta_H$  10.63 (s, 1H, NH or OH), 8.90 (s, 1H, NH or OH), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.02 - 0.73 (m, 2H), 0.17 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR

(75 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta_C$  168.60 (C), 49.50 (CH), 48.33 (CH<sub>2</sub>), 19.67 (CH<sub>3</sub>), 9.94 (CH<sub>2</sub>), 1.89 (3 CH<sub>3</sub>).  
HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>8</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SiS [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]: 286.1251 found 286.1247.

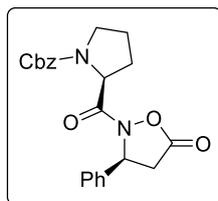
#### IV-5.2. Synthesis of isoxazolidin-5-ones

##### General procedure D for the preparation of isoxazolidin-5-ones:



Hydroxylamide (1 equiv) and Meldrum's acid (1 equiv) were diluted in EtOAc (0.1 M). Then, benzaldehyde (1 equiv) and DABCO (10 mol%) were added to the reaction media. After stirring at 40 °C for 15 hours, the crude mixture was evaporated and purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired isoxazolidin-5-one.

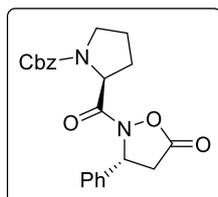
##### **benzyl (S)-2-((S)-5-oxo-3-phenylisoxazolidine-2-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate **84**.**



Following the general procedure **D**, the title compound **84** was obtained from hydroxylamide **81b** (265.1 mg, 1 mmol, PG = Cbz), Meldrum's acid **1** (144.1 mg, 1 mmol), benzaldehyde (102  $\mu$ L, 1 mmol) and DABCO (11.2 mg, 0.1 mmol) in AcOEt (10 mL). <sup>1</sup>H NMR (in CDCl<sub>3</sub>) analysis of the crude mixture revealed a dr = 63:37. Major diastereoisomer **84** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 6/4). Brown powder (164.8 mg, 42%).  $R_f$  = 0.47 (Petroleum ether/EtOAc 6/4). Mp = 104-105°C. IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$  3066, 2947, 2873, 1792, 1712, 1677, 1417, 1358, 1141, 736, 695 cm<sup>-1</sup>. Two set of signals were observed by <sup>1</sup>H NMR which were *a priori* assigned as two rotamers (R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> = 62/38). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.42 - 7.18 (m, 10H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>), 6.03 (br d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, R<sup>1</sup>), 5.55 (dd,  $J$  = 9.7, 2.6 Hz, 1H, R<sup>2</sup>), 5.25 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H, R<sup>2</sup>), 5.16 (d,  $J$  = 12.5, 1H, R<sup>1</sup>), 5.08 (d,  $J$  = 12.4, 1H, R<sup>1</sup>), 4.92 (d,  $J$  = 12.0, 1H, R<sup>2</sup>), 4.86 - 4.78 (m, 1H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>), 3.72 - 3.48 (m, 3H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>), 2.81 (dd,  $J$  = 17.6, 2.0 Hz, 1H, R<sup>1</sup>), 2.50 (dd,  $J$  = 17.9, 2.7 Hz, 1H, R<sup>2</sup>), 2.38 - 2.20 (m, 2H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>), 2.12 - 1.87 (m, 3H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  176.0 (C), 174.8 (C), 172.5 (C), 171.4 (C), 155.0 (C), 154.0 (C), 138.4 (C), 138.0 (C), 136.7 (C), 136.6 (C), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (C), 128.57

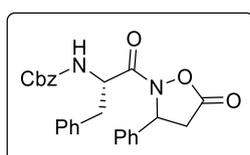
(CH), 128.54 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH), 60.1 (CH), 56.9 (CH), 56.8 (CH), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 395.1601; Found 395.1609.

**benzyl (S)-2-((R)-5-oxo-3-phenylisoxazolidine-2-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate 84'**



Minor diastereoisomer **84'** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 60/40). Brown sticky oil (71 mg, 18%).  $R_f$  = 0.15 (Petroleum ether/EtOAc 6/4). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$  3033, 2955, 1809, 1694, 1412, 1354, 1115, 1087, 731, 696 cm<sup>-1</sup>. Two set of signals were observed by <sup>1</sup>H NMR which were *a priori* assigned as two rotamers (R<sup>1</sup>/ R<sup>2</sup> 50/50). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.43 - 7.15 (m, 10H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>), 6.07 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, R<sup>1</sup>), 5.75 (br d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, R<sup>2</sup>), 5.18 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H, R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup>), 5.12 - 5.04 (m, 2H, R<sup>2</sup> or R<sup>1</sup>), 4.99 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H, R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup>), 4.7 - 4.6 (m, 2H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>), 3.7 - 3.4 (m, 3H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>), 3.17 (dd,  $J$  = 18.3, 9.7 Hz, 1H, R<sup>2</sup> or R<sup>1</sup>), 2.88 (dd,  $J$  = 17.8, 2.7 Hz, 1H, R<sup>2</sup> or R<sup>1</sup>), 2.80 (dd,  $J$  = 18.0, 3.2 Hz, 1H, R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup>), 2.3 - 1.89 (m, 4H, R<sup>1</sup>+ R<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  172.6 (C), 172.3 (C), 171.2 (C), 170.6 (C), 154.9 (C), 154.0 (C), 138.0 (C), 137.9 (C), 136.5 (C), 136.4 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.65 (CH), 128.60 (CH), 128.5 (CH), 128.06 (CH), 128.01 (CH), 128.52 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 125.48 (CH), 125.40 (CH), 61.0 (CH), 60.3 (CH), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 37.29 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 395.1601; Found 395.1605.

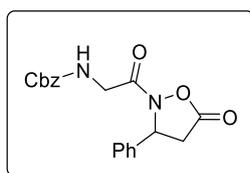
**benzyl ((2S)-1-oxo-1-(5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate 85.**



Following the general procedure **D**, the title compound **85** was obtained from hydroxylamide **82b** (655.8 mg, 2 mmol, R = Bn, PG = Cbz), Meldrum's acid **1** (288.3 mg, 2 mmol), benzaldehyde (203  $\mu$ L, 2 mmol) and DABCO (22.4 mg, 0.2 mmol) in AcOEt (20 mL). <sup>1</sup>H NMR (in CDCl<sub>3</sub>) analysis

of the crude mixture revealed a dr = 62:38. We have not been able to separate the diastereoisomers by silica gel column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 98/2), then they are described as a mixture of major and minor diastereoisomers in DMSO which minimized the rotamers signals. White powder (164.8 mg, 42%). *R<sub>f</sub>* = 0.47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc: 6/4). Mp = 41-42°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, minor), 7.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, major), 7.42 - 7.14 (m, 15H, major+minor), 5.93 - 5.89 (m, 1H, major+minor), 5.81 - 5.76 (m, 1H, likely a rotamer), 5.01 - 4.91 (m, 2H, major+minor), 4.74 - 4.67 (m, 1H, major), 4.60 - 4.52 (m, 1H, minor), 3.59 (dd, *J* = 18.0, 9.8 Hz, 1H, major), 3.53 - 3.43 (m, 1H, minor), 3.05 - 2.73 (m, 3H, major+minor). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 173.4 (C), 172.3 (C), 171.5 (C), 171.4 (C), 156.0 (C), 155.9 (C), 138.9 (C), 138.7 (C), 137.2 (C), 136.9 (C), 137.3 (C), 137.2 (C), 136.9 (C), 136.8 (C), 129.24 (CH), 129.15 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.41 (CH), 128.37 (CH), 128.35 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.76 (CH), 127.71 (CH), 125.6 (CH), 125.69 (CH), 125.61 (CH), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (CH), 59.9 (CH), 53.9 (CH), 53.6 (CH), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 445.1758; Found 445.1746.

**benzyl (2-oxo-2-(5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)ethyl)carbamate 92.**



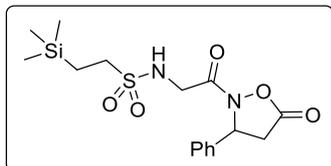
Following the general procedure **D**, the title compound **92** was obtained from hydroxylamide **79** (1.12 g, 5 mmol, R<sup>1</sup> = H and PG = Cbz), Meldrum's acid **1** (721 mg, 5 mmol), benzaldehyde (508 μL, 5 mmol) and DABCO (56 mg, 0.5 mmol) in AcOEt (50 mL). The crude product was purified by silica gel column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6/4). Sticky oil (1.203 g, 68%). *R<sub>f</sub>* = 0,33 (Petroleum ether/EtOAc: 6/4). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub> 3347, 3033, 2948, 1808, 1693, 1519, 1243, 1120, 1048, 737, 695 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.43 - 7.29 (m, 10H), 5.88 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.32 (dd, <sup>170</sup>*J* = 18.5, 5.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, <sup>170</sup>*J* = 18.2, 5.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 18.0, 9.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 18,1, 2.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 170.8 (C), 170.3 (C), 156.5 (C), 138.0 (C), 136.2 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 125.7 (CH), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 60.3

<sup>170</sup> Doublet when exchanged with D<sub>2</sub>O.

(CH), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 355.1288; Found 355.1298.

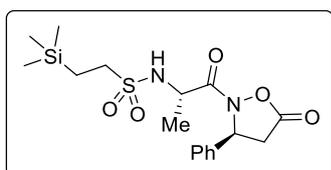
**N-(2-oxo-2-(5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)ethyl)-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide**

**101.**



Following the general procedure **D**, the title compound **101** was obtained from hydroxylamide **97** (100 mg, 0.4 mmol, R<sup>1</sup> = H and PG = SES), Meldrum's acid **1** (58 mg, 0.4 mmol), benzaldehyde (42 μL, 0.4 mmol) and DABCO (8 mg, 0.08 mmol, 20 mol%) in AcOEt (4 mL). The crude product was purified by silica gel column chromatography (Petroleum Ether/EtOAc: 7/3). Sticky oil (90 mg, 60%). *R<sub>f</sub>* = 0.36 (Petroleum ether/EtOAc: 4/6). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.44 - 7.27 (m, 5H), 5.90 (dd, *J* = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 5.08 (br t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 18.4, 5.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 18.3, 5.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 18.0, 10.1 Hz, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 3H),<sup>171</sup> 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.02 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 170.6 (C), 169.8 (C), 137.8 (C), 129.4 (2 CH), 129.0 (CH), 125.7 (2 CH), 60.5 (CH), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 10.5 (CH<sub>2</sub>), -1.87 (3CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SiS [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 402.1513; Found 402.1519.

**N-((S)-1-oxo-1-((S)-5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)propan-2-yl)-2-(trimethylsilyl)ethane-1-sulfonamide 102.**

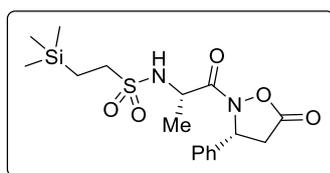


Following the general procedure **D**, the title compound **102** was obtained from hydroxylamide **100** (474 mg, 1.77 mmol, R<sup>1</sup> = Me and PG = SES), Meldrum's acid **1** (255 mg, 1.77 mmol), benzaldehyde (180 μL, 1.77 mmol) and DABCO (40 mg, 0.36 mmol, 20 mol%) in AcOEt (18 mL). <sup>1</sup>H NMR (in CDCl<sub>3</sub>) analysis of the crude mixture revealed a dr = 60:40. Major diastereoisomer **102** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum Ether/EtOAc: 7/3 to 1/1). Sticky oil (354 mg, 50%). *R<sub>f</sub>* = 0.72 (Petroleum ether/EtOAc: 1/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

<sup>171</sup> 2 signals: multiplet of one SES CH<sub>2</sub> and a doublet of doublet of the ABX system.

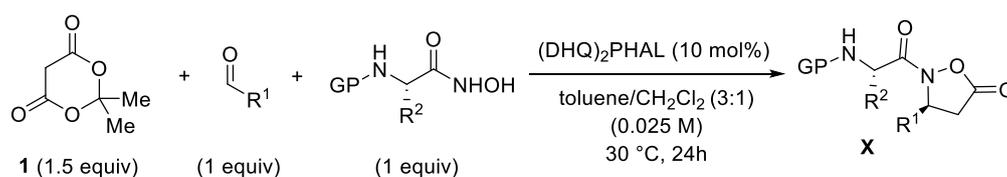
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.45 - 7.23 (m, 5H), 5.98 (dd,  $J$  = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 1H), 3.51 (dd,  $J$  = 17.8, 9.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 3H), 1.46 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.09 - 0.98 (m, 2H), 0.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  175.2 (C), 171.3 (C), 137.8 (C), 129.2 (2CH), 128.7 (CH), 125.5 (2CH), 60.4 (CH), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 49.9 (CH), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>), 10.3 (CH<sub>2</sub>), -2.00 (3 CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SiS [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 416.1670; Found 416.1687.

**N-((S)-1-oxo-1-((R)-5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)propan-2-yl)-2-(trimethylsilyl)ethane-1-sulfonamide 102'.**



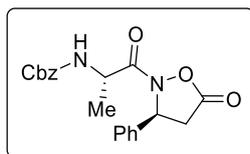
Minor diastereoisomer **102'** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum Ether/EtOAc: 7/3 to 1/1). Sticky oil (189 mg, 27%).  $R_f$  = 0.44 (Petroleum ether/EtOAc: 1/1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  7.46 - 7.21 (m, 5H), 5.87 (dd,  $J$  = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 5.06 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J$  = 18.0, 9.9 Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J$  = 18.1, 2.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 2H), 1.42 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  169.9 (C), 137.54 (C), 129.6 (2CH), 129.2 (CH), 125.5 (CH), 60.5 (CH), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (CH), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 10.5 (CH<sub>2</sub>), -1.96 (3CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SiS [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]: 416.1670; Found 416.1673.

**General procedure E for diastereoselective isoxazolidin-5-one preparation:**



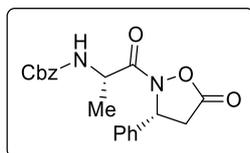
Hydroxylamide (1 equiv) and Meldrum's acid **1** (1.5 equiv) were diluted in a toluene/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1) mixture (0.025 M). Then, aldehyde (1 equiv) and Brønsted base catalyst (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (10 mol%) were added to the reaction media. After stirring at 30 °C for 24 hours, the mixture was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>aq (10% w/w), and the aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired isoxazolidin-5-one.

**Benzyl ((S)-1-oxo-1-((S)-5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)propan-2-yl)carbamate **86**.**



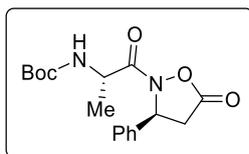
Following the general procedure **E**, the title compound **86** was obtained from hydroxylamide **80b** (71.5 mg, 0.3 mmol,  $R^1 = \text{Me}$  and  $\text{PG} = \text{Cbz}$ ), Meldrum's acid **1** (64.8 mg, 0.45 mmol), benzaldehyde (30.6  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol) and  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (23.4 mg, 0.03 mmol) in  $\text{PhMe}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 mL/3 mL).  $^1\text{H}$  NMR (in  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) analysis of the crude mixture revealed a  $\text{dr} = 82:18$ . Major diastereoisomer **86** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 70/15/15). White solid (40%, 44.6 mg).  $\text{Mp} = 99\text{-}100$   $^\circ\text{C}$ . IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3350, 2931, 1809, 1685, 1529, 1242, 1105, 1070, 971, 695  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.26 - 7.43 (m, 10H) 5.95 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.04 - 5.16 (m, 2H), 5.32 (br d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.74 - 4.84 (m, 1H), 3.48 (dd,  $J = 17.5$  and 9.9 Hz, 1H), 2.89 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 1.46 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.7, 171.1, 155.8, 138.0, 136.2, 129.3 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 125.5 (2C), 67.1, 60.1, 48.1, 36.4, 18.4. HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 369.1445; Found: 369.1465.  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -86.6$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Benzyl ((S)-1-oxo-1-((R)-5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)propan-2-yl)carbamate **86'**.**



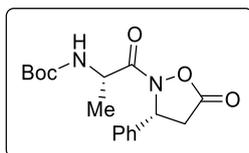
Minor diastereoisomer **86'** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 60/20/20). White solid.  $\text{Mp} = 111\text{-}112$   $^\circ\text{C}$ . IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3326, 1791, 1678, 1536, 1452, 1410, 1260, 1135, 885, 697.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.28 - 7.43 (m, 10H), 5.92 (br d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.42 (br d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.40 - 5.43 (m, 2H), 4.68 - 4.76 (m, 1H), 3.46 (dd,  $J = 17.8$  and 9.7 Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 17.8$  and 2.4 Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  171.6, 170.1, 155.5, 137.6, 136.2, 129.4 (2C), 128.9, 128.6 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 125.4 (2C), 67.1, 60.5, 48.4, 37.2, 18.1. HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 369.1445; Found: 369.1448.  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} 117.7$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

***tert*-Butyl ((*S*)-1-oxo-1-((*S*)-5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)propan-2-yl)carbamate **87**.**



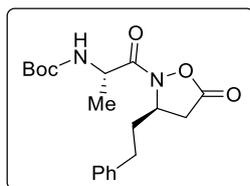
Following the general procedure **E**, the title compound **87** was obtained from hydroxylamide **80a** (40.8 mg, 0.2 mmol,  $R^1 = \text{Me}$  and  $\text{PG} = \text{Boc}$ ), Meldrum's acid **1** (43.2 mg, 0.3 mmol), benzaldehyde (20.3  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol) and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (14.7 mg, 0.02 mmol) in PhMe/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL/2 mL). <sup>1</sup>H NMR (in CDCl<sub>3</sub>) analysis of the crude mixture revealed a dr = 90:10. Major diastereoisomer **87** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40). White solid (40.1 mg, 60%). Mp = 136-138 °C. IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{max}}$  3360, 1812, 1708, 1678, 1518, 1326, 1246, 1156, 1102, 1069 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.26 - 7.40 (m, 5H), 5.93 (dd,  $J = 9.9$  and 2.3 Hz, 1H), 5.12 (br d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.64 - 4.74 (m, 1H), 3.46 (dd,  $J = 17.8$  and 9.9 Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 17.8$  and 1.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  175.4, 171.3, 155.3, 138.2, 129.3 (2C), 128.7, 125.6 (2C), 80.1, 60.1, 47.7, 36.5, 28.4 (3C), 18.4. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 335.1601; Found: 335.1596.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -99.9$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

***tert*-Butyl ((*S*)-1-oxo-1-((*R*)-5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)propan-2-yl)carbamate **87'**.**



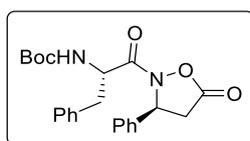
Minor diastereoisomer **87'** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40). White solid (4.7 mg, 7%). Mp = 129-131 °C. IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{max}}$  2973, 1720, 1614, 1405, 1163, 697, 596 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.30 - 7.43 (m, 5H), 5.94 (br d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.15 (br d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 3.45 (dd,  $J = 17.9$  and 9.9 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 17.9$  and 2.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  172.2, 170.4, 155.1, 137.8, 129.3 (2C), 128.8, 125.5 (2C), 80.1, 60.6, 48.0, 37.3, 28.3 (3C), 17.9. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 335.1601; Found: 335.1606.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +117.7$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

**tert-Butyl ((S)-1-oxo-1-((R)-5-oxo-3-phenethylisoxazolidin-2-yl)propan-2-yl)carbamate 89.**



Following the general procedure **E**, the title compound **89** was obtained from hydroxylamide **80a** (61.3 mg, 0.3 mmol,  $R^1 = \text{Me}$  and  $\text{PG} = \text{Boc}$ ), Meldrum's acid **1** (64.8 mg, 0.45 mmol), dihydrocinnamaldehyde (39.5  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol) and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (23.4 mg, 0.03 mmol) in PhMe/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL/3 mL). <sup>1</sup>H NMR (in CD<sub>3</sub>CN) analysis of the crude mixture revealed a dr = 92:8. Major diastereoisomer **89** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 70/15/15). White solid (91%, 98.6 mg). Mp = 115-116 °C. IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{max}}$  1755, 1589, 1489, 1458, 1231, 1161, 800, 779, 752, 542 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.26 - 7.32 (m, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 3H), 5.06 (br d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 4.58 - 4.67 (m, 1H), 3.12 (dd,  $J = 17.6$  and 9.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.77 (m, 2H), 2.49 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  176.2, 172.0, 155.4, 140.3, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.5, 80.1, 57.6, 47.7, 35.6, 34.2, 31.8, 28.4 (3C), 18.6. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 363.1914; Found: 363.1911.  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -74.3$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

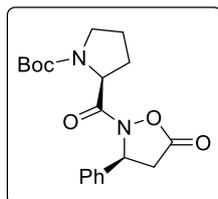
**tert-butyl ((S)-1-oxo-1-((S)-5-oxo-3-phenylisoxazolidin-2-yl)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate 90.**



Following the general procedure **E**, the title compound **90** was obtained from hydroxylamide **82a** (56 mg, 0.2 mmol,  $R^1 = \text{Bn}$  and  $\text{PG} = \text{Boc}$ ), Meldrum's acid **1** (43.2 mg, 0.3 mmol), benzaldehyde (20.4  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol) and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (15.5 mg, 0.03 mmol) in PhMe/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL/2 mL). <sup>1</sup>H NMR (in CDCl<sub>3</sub>) analysis of the crude mixture revealed a dr = 87:13. Major diastereoisomer **90** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40). White solid (48 mg, 60%). Mp: 162-163. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 5.86 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.94 - 4.83 (m, 2H), 3.36 (dd,  $J = 17.6, 9.8$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 13.7, 6.2$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J =$

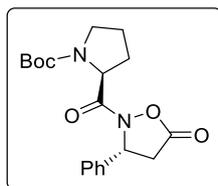
13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.75 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 1.31 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  173.9 (C), 171.5 (C), 155.4 (C), 138.0 (C), 135.5 (C), 129.6 (2CH), 129.2 (2CH), 128.7 (2CH), 127.2 (2CH), 125.8 (2CH), 80.3 (C), 60.1 (CH), 52.6 (CH), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 (3 $\text{CH}_3$ ). IR (neat):  $\nu_{\text{max}}$  3355, 1810, 1674, 1493, 1160, 1115, 860, 719, 696, 505. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 411.1914; Found: 411.1934.  $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**tert-butyl (S)-2-((S)-5-oxo-3-phenylisoxazolidine-2-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate **91**.**



Following the general procedure **E**, the title compound **91** was obtained from hydroxylamide **81a** (46 mg, 0.2 mmol, PG = Boc), Meldrum's acid **1** (43.2 mg, 0.3 mmol), benzaldehyde (20.4  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol) and (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (15.5 mg, 0.03 mmol) in PhMe/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL/2 mL).  $^1\text{H}$  NMR (in  $\text{CDCl}_3$ ) analysis of the crude mixture revealed a dr = 87:13. Major diastereoisomer **91** was isolated after column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40). White solid (28.8 mg, 40%).  $R_f = 0.40$  (EP/AcOEt 70/30). Mp = 122-123 °C. IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2986, 2943, 2886, 1802, 1688, 1405, 1155, 1115, 703  $\text{cm}^{-1}$ . Two rotamers were observed in solution ( $R^1/R^2$ : 75/25).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.40 - 7.29 (m, 5H), 6.02 (dd,  $J = 9.8, 1.9$  Hz, 1H,  $R^1$ ), 5.93 (dd,  $J = 9.9, 2.8$  Hz, 1H,  $R^1$ ), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 3.63 - 3.30 (m, 3H), 2.93 (dd,  $J = 18.0, 2.8$  Hz, 1H,  $R^2$ ), 2.76 (dd,  $J = 17.5, 1.9$  Hz, 1H,  $R^1$ ), 2.39 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.81 (m, 3H), 1.44 (s, 9H,  $R^1$ ), 1.42 (s, 9H,  $R^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  176.6 (C,  $R^1$ ), 174.3 (C,  $R^2$ ), 172.8 (C,  $R^1$ ), 171.2 (C,  $R^2$ ), 154.5 (C,  $R^1$ ), 153.7 (C,  $R^2$ ), 138.6 (C,  $R^1$ ), 138.2 (C,  $R^2$ ), 129.4 (CH,  $R^2$ ), 129.2 (CH,  $R^1$ ), 128.9 (CH,  $R^2$ ), 128.5 (CH,  $R^1$ ), 125.8 (CH,  $R^1$ ), 125.7 (CH,  $R^2$ ), 80.0 (C,  $R^1$ ), 80.0 (C,  $R^2$ ), 60.8 (CH,  $R^1$ ), 59.8 (CH,  $R^2$ ), 57.8 (CH,  $R^2$ ), 56.3 (CH,  $R^1$ ), 46.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $R^1$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $R^2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ), 23.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 361.1758; Found: 361.1752.

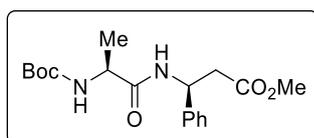
***tert*-butyl (S)-2-((R)-5-oxo-3-phenylisoxazolidine-2-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate 91'.**



Minor diastereoisomer **91'** was isolated after column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 80/20 to 60/40). White solid (13 mg, 18%).  $R_f$  = 0.13 (Petroleum ether/AcOEt: 70/30). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  2969, 2927, 1813, 1690, 1393, 1366, 1161, 1119, 1088, 698  $\text{cm}^{-1}$ . Two rotamers were observed in solution ( $R^1/R^2$ : 54/46).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_H$  7.41-7.29 (m, 5H), 6.08 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H,  $R^2$ ), 5.90 (dd,  $J$  = 9.9, 3.0 Hz, 1H,  $R^1$ ), 4.63 (dd,  $J$  = 8.7, 3.9 Hz, 1H,  $R^1$ ), 4.56 - 4.51 (m, 1H,  $R^2$ ), 3.62 - 3.35 (m, 3H), 2.96 (dd,  $J$  = 18.1, 3.0 Hz, 1H,  $R^1$ ), 2.85 (dd,  $J$  = 17.7, 2.6 Hz, 1H,  $R^2$ ), 2.33 - 1.82 (m, 4H), 1.44 (s, 9H,  $R^2$ ), 1.28 (s, 9H,  $R^1$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_C$  173.5 (C,  $R^2$ ), 173.2 (C,  $R^1$ ), 171.6 (C,  $R^2$ ), 171.0 (C,  $R^1$ ), 154.6 (C,  $R^2$ ), 153.8 (C,  $R^1$ ), 138.2 (C,  $R^2$ ), 137.9 (C,  $R^1$ ), 129.30 (CH,  $R^1$ ), 129.27 (CH,  $R^1$ ), 128.9 (CH,  $R^2$ ), 128.6 (CH,  $R^2$ ), 126.0 (CH,  $R^1$ ), 125.6 (CH,  $R^2$ ), 80.2 (C,  $R^2$ ), 80.1 (C,  $R^1$ ), 61.3 (CH,  $R^2$ ), 59.9 (CH,  $R^1$ ), 58.4 (CH,  $R^2$ ), 58.0 (CH,  $R^1$ ), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^2$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $R^2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $R^1$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 361.1758; Found: 361.1754.

*IV-5.3. Synthesis of  $\alpha,\beta$ -dipeptide*

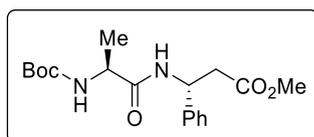
**methyl (S)-3-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamido)-3-phenylpropanoate 104.**



The major diastereoisomer of the isoxazolidin-5-one **87** (300 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) in solution in *i*PrOH (9 mL) was flushed by bubbling  $\text{N}_2$  through for 15 minutes, then Pd/C (10 % w/w, 96 mg, 10 mol%) was added and the mixture was purged with  $\text{N}_2$  for another 15 minutes, and then with  $\text{H}_2$  for 15 minutes. The mixture was heated at 60 °C for 1 hour with a  $\text{H}_2$  balloon. The mixture was then allowed to stand at room temperature and filtered on a Celite<sup>®</sup> pad. The filtrate was evaporated under pressure and the crude residue was diluted in MeOH (0.2 M/isoxazolidin-5-one) and TMSCHN<sub>2</sub> 2M (1.8 mL, 4 equiv) was added dropwise ( $\text{N}_2$  evolution is observed). The resulting mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Few drops

of AcOH were added (until the yellow color disappeared) and the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted by AcOEt, and the organic layer was washed with an aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% w/w) and a solution of brine. The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. **104** was isolated after column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 80/20 to 60/40). White solid (284 mg, 90%). Mp = 106-107 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.3 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3267, 2425, 1739, 1699, 1643, 1381, 1364, 1162, 704, 612 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.35 - 7.25 (m, 5H), 5.41 (dd, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.95 - 2.79 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.1 (C), 171.4 (C), 155.6 (C), 140.5 (C), 128.8 (2CH), 127.7 (CH), 126.3 (2CH), 80.1 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 50.3 (CH) 49.6 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (3CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 351.1914; Found: 351.1917.

**methyl (R)-3-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamido)-3-phenylpropanoate 104'.**

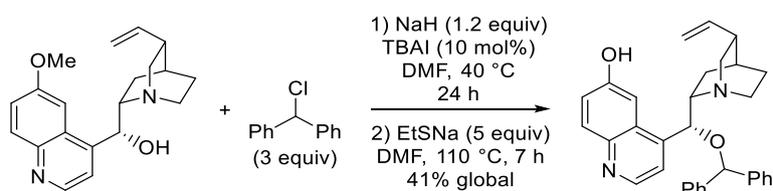


Minor diastereoisomer was isolated after column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 80/20 to 60/40). White solid (24.5 mg, 7%). Mp = 136-137 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.15 (Petroleum ether/AcOEt: 4/1). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3376, 2979, 2501, 1704, 1651, 1365, 1146, 701, 475 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.36 - 7.24 (m, 5H), 5.45-5.38 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  172.0 (C), 171.3 (C), 155.6 (C), 140.4 (C), 128.7 (2CH), 127.6 (CH), 126.2 (2CH), 80.0 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 50.1 (CH) 49.6 (CH), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (3CH<sub>3</sub>), 18. (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 351.1914; Found: 351.1905.

## IV-6. Preparation of organocatalysts

### CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>

Catalyst **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** was obtained according to the Deng procedure<sup>172</sup> consisting on a 9-*O*-alkylation of the *cinchona* derivative followed by a demethylation reaction mediated by sodium ethane thiolate.



1) *Alkylation*: To a solution of Quinine (2 g, 6.17 mmol) in dry DMF (50 mL) was added NaH (95%, 178 mg, 7.4 mmol). The resulting mixture was stirred at 40 °C for 2 hours and benzhydriyl chloride (3.751 g, 18.51 mmol) and TBAI (228 mg, 0.617 mmol) were added. After stirring at 40 °C for 24 hours, the reaction was quenched at room temperature with water and the organic phase was separated. The aqueous layer was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 98/2) to afford the anticipated **QN-9-OCHPh<sub>2</sub>**. Yellow oil (2.011 g, 66%). Spectral data were in accordance to the literature.<sup>173</sup>

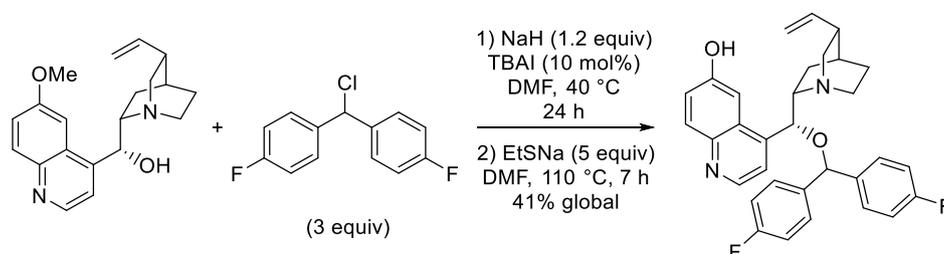
2) *Demethylation*: A solution of 9-*O*-benzhydriyl quinine **QN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (1.5 g, 3.67 mmol) in DMF (33 mL) was bubbled with argon during 2 hours. Sodium ethanethiolate (1.28 g, 18.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 110 °C for 7 hours under argon atmosphere. The reaction mixture was cooled down to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O and aqueous NH<sub>4</sub>OH solution (30% w/w) was added. The pH value of the solution was measured around 8. The resulting mixture was extracted four times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 98/2) to afford the desired 9-*O*-benzhydriyl cupreine **CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**. Light yellow solid (1.201 g, 69%). Mp = 132-133 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1). Two rotamers **A** and **B** (80:20 ratio) were observed.

<sup>172</sup> Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906.

<sup>173</sup> Bernal, P.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7714.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.47 - 8.53 (m, 1H, **A+B**), 8.00 (br s, 1H, **B**), 7.90 - 7.94 (m, 1H, **A+B**), 7.54 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, **A**), 7.03 - 7.42 (m, 13H, **A+B**), 5.87 - 5.99 (m, 1H, **B**), 5.65 - 5.77 (m, 1H, **A**), 5.38 (br s, 1H, **A**), 5.26 (s, 1H, **A**), 5.20 (s, 1H, **B**), 4.87 - 5.06 (m, 2H, **A+B**), 4.62 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, **B**), 3.79 - 3.88 (m, 1H, **B**), 3.48 - 3.57 (m, 1H, **A**), 2.82 - 3.07 (m, 2H, **A+B**), 2.10 - 2.69 (m, 4H, **A+B**), 1.80 - 1.98 (m, 2H, **A+B**), 1.50 - 1.67 (m, 2H, **A+B**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{C}}$  158.1, 147.3, 145.8, 144.2, 143.6, 142.4, 142.1, 131.8, 129.79 (2C), 129.75 (2C), 129.4, 129.3 (2C), 129.2, 128.3, 127.4 (2C), 123.7, 119.8, 115.2, 104.3, 83.1 (1C, **A**) 82.5 (1C, **B**), 76.7, 61.5 (1C, **A**), 60.7 (1C, **B**), 57.4, 44.4, 40.7, 29.1, 28.3, 23.0 (1C, **B**), 22.6 (1C, **B**). IR (neat ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2936, 1753, 1616, 1454, 1241, 1029, 852, 742, 699. HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 477.2542; Found: 477.2536.

### CPN-9-OCH(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

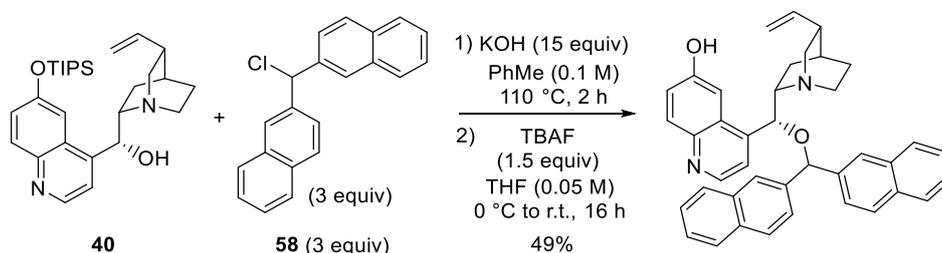


Following the procedure 1) Alkylation: **QN-9-OCH(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>** was obtained from quinine (200 mg, 0.62 mmol), 4-fluorobenzhydryl chloride (350  $\mu\text{L}$ , 1.88 mmol), sodium hydride (18 mg, 0.74 mmol) and *n*-tetrabutylammonium iodide (22.6 mg, 0.061 mmol) in DMF (5 mL). The residue was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 20/1) to afford the desired product **CPN-9-OCH(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>**. Light yellow solid (165 mg, 51%). Mp = 90-91  $^{\circ}\text{C}$ . IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940, 1786, 1685, 1620, 1506, 1222, 1013, 829, 717, 524  $\text{cm}^{-1}$ . Two rotamers **A** and **B** (80:20 ratio) were observed.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.58 - 8.62 (m, 1H, **A+B**), 7.90 - 7.96 (m, 1H, **A+B**), 7.64 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, **A+B**), 7.38 - 7.05 (m, 8H, **A+B**), 6.88 - 6.82 (m, 2H, **A+B**), 6.06 - 5.94 (m, 1H, **A**), 5.88 (br s, 1H, **A+B**), 5.69 (ddd,  $J = 17.3, 10.2$  and 7.4 Hz; 1H, **B**), 5.49 (s, 1H, **A**), 5.29 (s, 1H, **B**), 5.15 - 4.75 (m, 3H, **A+B**), 3.97 (s, 3H, **A**), 3.70 (s, 3H, **B**), 4.01 - 3.59 (m, 1H, **A+B**), 3.36 - 3.24 (m, 1H, **A+B**), 3.15 - 2.81 (m, 2H, **A+B**), 2.69 - 2.47 (m, 1H, **A+B**), 2.46 - 2.26 (m, 1H, **A+B**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, MeOD):  $\delta_{\text{C}}$  168.0 (2C), 162.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246.5$  Hz, 1C), 154.4, 132.43 (d,  $J_{\text{C-F}} = 4.7$  Hz, 2C), 132.36, 131.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz, 1C), 129.0, 124.7, 120.9, 117.9, 115.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.1$  Hz, 2C), 105.5, 58.74, 58.72, 42.4, 40.3, 29.7, 28.0, 6.8

(3C), 5.1 (3C).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta_{\text{F}}$  -114.72 (tt,  $J = 8.7, 5.5$  Hz, 1F). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$  [M+H] $^+$ : 525.2505; Found: 525.2510.

2) *Demethylation*: **CPN-9-OCH(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>** was obtained from **QN-9-OCH(4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>** (100 mg, 0.19 mmol) and sodium ethanethiolate (88 mg, 0.94 mmol) in DMF (1.6 mL). Light yellow solid (56 mg, 58%). Mp = 109-110 °C.  $R_f = 0.29$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1). IR (neat, ATR probe,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3673, 2973, 1617, 1510, 1403, 1225, 1056, 811, 428. Two rotamers **A** and **B** were detected in a 80:20 ratio, respectively.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta_{\text{H}}$  8.65 - 8.47 (m, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.65 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, **B**), 7.58 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, **A**), 7.31 (dt,  $J = 20.3, 10.4$  Hz, 5H), 7.21 - 7.05 (m, 3H), 6.97 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H, **A**), 6.81 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H, **B**), 6.03 - 5.86 (m, 1H, **B**), 5.86 - 5.63 (m, 1H, **A**), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 2H), 4.07 - 3.88 (m, 1H, **B**), 3.79 - 3.51 (m, 1H, **A**), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.06 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.61 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, MeOD)  $\delta_{\text{C}}$  163.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 244.9$  Hz, 1C), 158.2 (C), 157.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 74.3$  Hz, 1C), 147.4, 144.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.9$  Hz, 1C), 140.8 (1C, **A**), 140.7 (1C, **B**), 140.4, 139.3 (1C, **A**), 139.2 (1C, **B**), 138.99 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 51.1, 3.1$  Hz, 1C), 138.94 (d,  $J_{\text{C-F}} = 214.4$  Hz, 1C), 138.97 (d,  $J_{\text{C-F}} = 31.9$  Hz, 1C), 131.9, 130.02 (1C, **A**), 129.96 (1C, **B**), 129.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.4$  Hz, 1C), 129.4, 128.9 (C), 128.3, 123.7, 120.3, 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 116.1 (1C, **A**), 115.8 (1C, **B**), 104.4, 82.5 (1C, **B**), 82.4 (1C, **A**), 81.9, 75.3, 61.5, 56.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6, 28.6, 28.1 ( $\text{CH}_2$ , **B**), 27.6 ( $\text{CH}_2$ , **A**), 26.9 ( $\text{CH}_2$ , **A**), 21.8 ( $\text{CH}_2$ , **B**), 14.8 (1C, **B**), 14.7 (1C, **A**).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{F}}$  -115.35 (tt,  $J = 8.7, 5.3$  Hz), -115.48 (tt,  $J = 8.6, 5.9$  Hz), -115.87 (tt,  $J = 8.8, 5.8$  Hz), -116.91 (tt,  $J = 8.8, 4.4$  Hz), -117.02 (m), -117.21 (m). HRMS (ESI $^+$ ): calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [M+H] $^+$ : 513.2348; Found: 513.2342.

### CPN-9-OCH(2-naphthyl)<sub>2</sub>

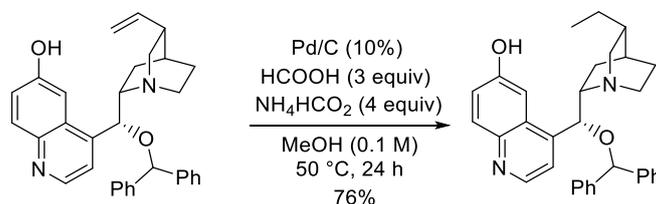


1) *Alkylation*: **40** (53.1 mg, 0.114 mmol; prepared according to the literature<sup>173</sup>) was diluted in PhMe (1.2 mL) and KOH (95.8 mg, 1.71 mmol) was added. After stirring at room temperature for 30 minutes, 2,2'-(chloromethylene)dinaphthalene **58** (103.3 mg, 0.342 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for another 2 hours at 110 °C under argon atmosphere.

Then the reaction was quenched with water and extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered on a pad of silica gel (eluting was done with 200 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5) to afford the anticipated alkylated product with a satisfactory purity (> 85%). This crude product was directly used without further purification.

2) *Desilylation*: To a solution of the crude alkylated product (42.6 mg, 0.058 mmol) in THF (1 mL) was added TBAF (sol 1 M in THF, 87 μL, 0.087 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was slowly warmed up to room temperature, stirred for 16 hours at the same temperature and then quenched with water. The resulting mixture was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 98/2) to afford the desired desilylated product **CPN-9-OCH(2-naphthyl)<sub>2</sub>**. Light yellow solid (32.5 mg, 49%). Mp = 135-136 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.19 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>): 2925, 2324, 2119, 1615, 1506, 1219, 796, 477 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8.53 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 10H), 7.52 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.10 (ddd, *J* = 17.2, 10.4 and 6.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.75 - 1.37 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 156.4, 147.1, 143.6, 138.8, 138.5, 138.1, 133.3, 133.1, 133.0, 130.5, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.4, 127.3, 126.4, 126.1, 126.0 (4C), 125.9 (2C), 125.2, 124.8, 124.4, 123.2, 119.2, 114.6, 104.2, 81.1, 68.9, 60.1, 54.9, 43.1, 37.8, 26.9, 25.0, 19.7. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>40</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 577.2855; Found: 577.2872.

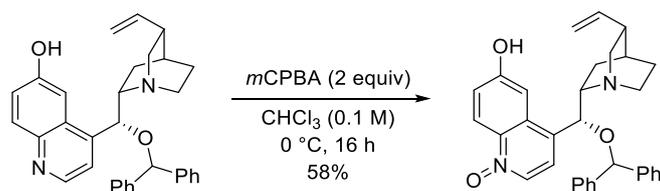
#### DHCPN-9-OCHPh<sub>2</sub>



**CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (71.4 mg, 0.15 mmol) and ammonium formate (37.8 mg, 0.6 mmol) were diluted in MeOH (1.5 mL). Formic acid (17 μL, 0.45 mmol) was added to the mixture followed by Pd/C (10% w/w, 3.3 mg, 10 mol%). After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was stirred an additional 24 hours at 50 °C, then filtered at room temperature on a pad of Celite<sup>®</sup> and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed

with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 98/2) to afford the desired hydrogenated product **DHCPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**. Light yellow solid (54.2 mg, 76%). Mp = 144-145 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>): 2925, 1615, 1454, 1232, 1044, 1004, 850, 701, 608, 426. Two rotamers **A** and **B** (85:15 ratio) were observed. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8.53 (d, *J* = 4.5, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, **A**), 7.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, **B**), 7.38 - 7.06 (m, 13H), 5.41 (s, 1H, **A**), 5.69 - 5.67 (m, 1H, **A**), 5.28 (s, 1H, **B**), 4.78 - 4.75 (m, 1H, **B**), 4.10 - 4.01 (m, 1H, **A**), 3.78 - 3.70 (m, 1H, **B**), 3.42 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 2.92 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub> 158.3, 147.3, 144.3, 143.4, 142.8, 141.6, 131.9, 130.0 (2C), 129.6, 129.4 (2C), 128.7, 128.6, 127.7 (2C), 123.7, 120.5, 104.5, 83.3, 74.7, 61.3, 58.1, 37.0, 27.6, 26.8, 26.0, 20.9, 11.9. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 479.2699, found: 479.2701.

#### (N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>)CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>

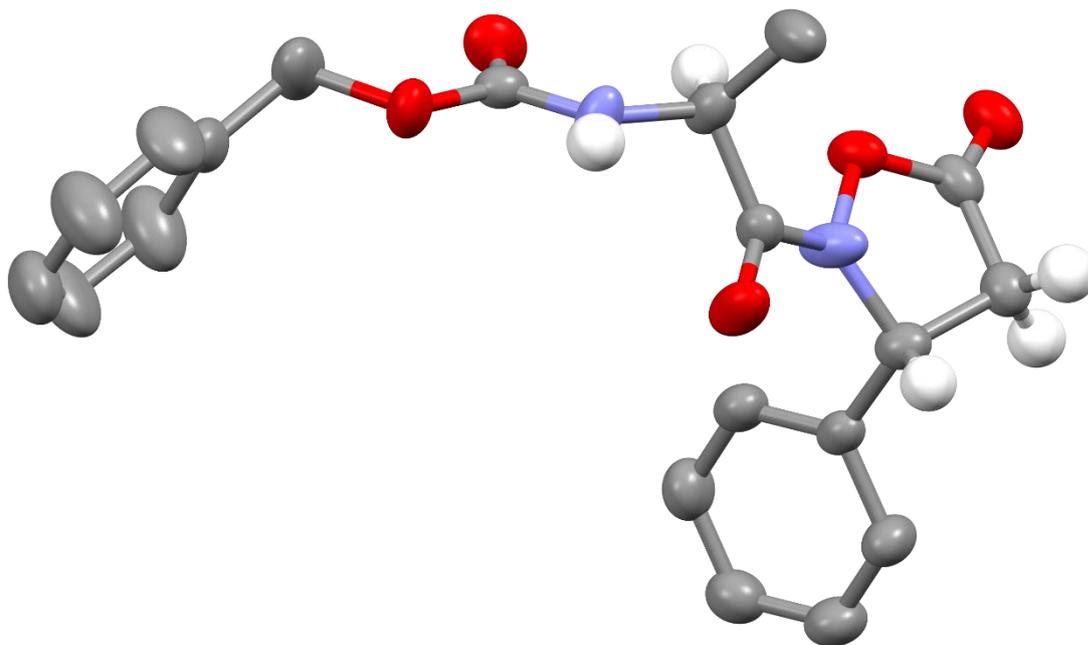
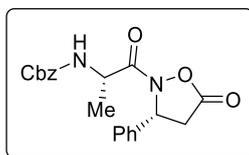


**CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>** (100 mg, 0.21 mmol) was diluted in CHCl<sub>3</sub> (2.1 mL). The solution was cooled to 0 °C and *m*CPBA (70%) (105 mg, 0.43 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 16 hours, then quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/5) to afford the desired *N*-oxide product **(N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>)CPN-9-OCHPh<sub>2</sub>**. White solid (60 mg, 58%). Mp = 166-167 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1). IR (neat, ATR probe, cm<sup>-1</sup>): 3673, 2972, 1617, 1454, 1245, 1057, 704. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.38 - 7.13 (m, 12H), 6.45 (s, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 10.2, 8.8 and 4.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H). *Note that the "missing" hydrogen signals are hidden by the residual solvent and water peaks.* <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 156.4, 146.1, 143.1, 142.3, 141.9, 141.1, 139.1, 131.2, 128.6 (2C), 128.4 (2C),

128.0, 127.8 (2C), 127.3, 126.7, 126.4 (2C), 122.3, 118.5, 116.1, 105.0, 81.5, 72.7, 69.7, 69.5, 58.0, 26.8, 26.5, 20.6. Note that the "missing" carbon signal is hidden by the residual solvent peak. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 493.2491; Found: 493.2492.

## IV-7. Crystallographic data

### X-Ray Crystal Structure of **86'**



Single crystals of isoxazolidin-5-one **86'** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow diffusion of pentane in pentane/AcOEt solution. The chosen crystal was stuck on a glass fibre and mounted on the full three-circle goniometer of a Bruker SMART APEX diffractometer with a CCD area detector and experiments were performed at room temperature with graphite-monochromatized Mo K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Three sets of exposures (a total of 1800 frames) were recorded, corresponding to three  $\omega$  scans (steps of  $0.3^\circ$ ), for three different values of  $\phi$ . The cell parameters and the orientation matrix of the crystal were preliminary determined by using SMART Software<sup>174</sup>. Data integration and global cell refinement were performed with SAINT Software<sup>175</sup>. Intensities were corrected for Lorentz, polarisation, decay and absorption effects (SAINT and SADABS Softwares) and

<sup>174</sup> SMART for WNT/2000 V5.622 (2001), Smart software reference manual, Bruker Advanced X Ray Solutions, Inc., Madison, Wisconsin, USA.

<sup>175</sup> SAINT+ V6.02 (1999), Saint software reference manual, Bruker Advanced X Ray Solutions, Inc., Madison, Wisconsin, USA.

reduced to FO2. The program package WinGX<sup>176</sup> was used for space group determination, structure solution and refinement.

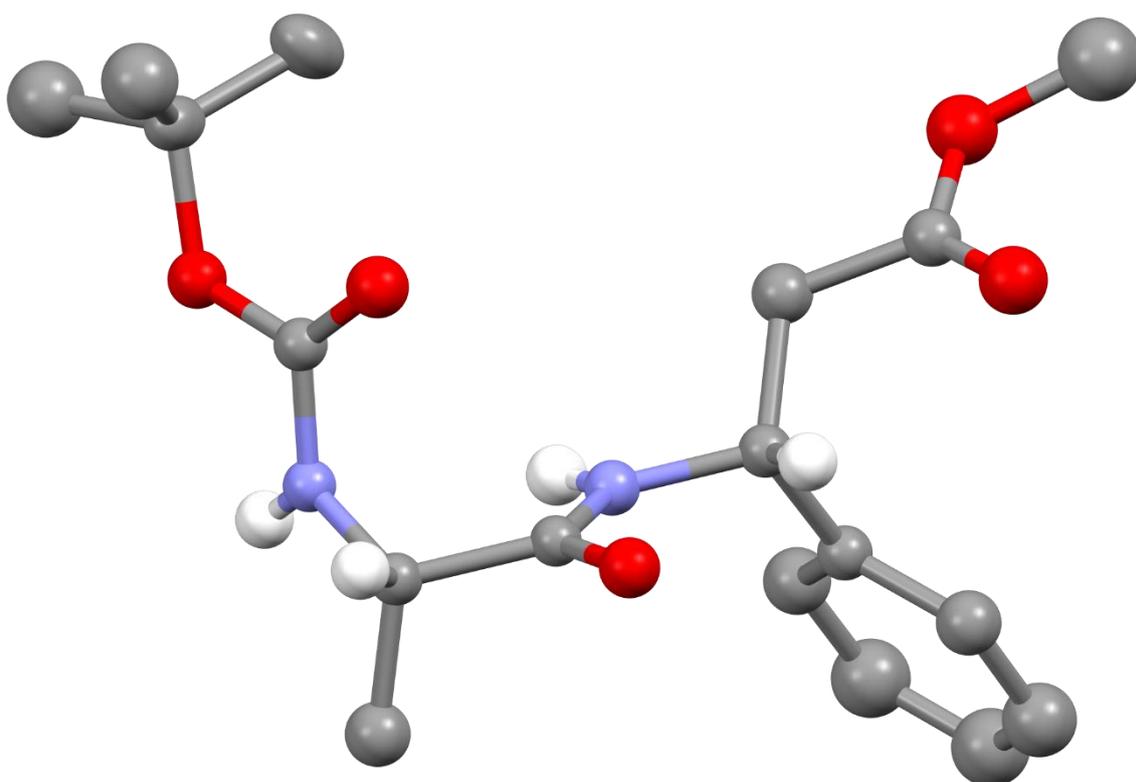
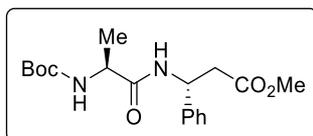
The standard space group  $P2_1$  ( $n^{\circ}4$ ) was determined from systematic extinctions and relative  $F_o^2$  of equivalent reflections. The structure was solved by direct methods<sup>177</sup>. Anisotropic displacement parameters were refined for all non-hydrogen atoms. Every Hydrogen atoms were located from subsequent difference Fourier syntheses and placed with geometrical constraints (SHELXL5). The final cycle of full-matrix least-square refinement on  $F^2$  was based on 3742 observed reflections and 245 variable parameters and converged with unweighted and weighted agreement factors of:  $R1 = 0.0424$ ,  $wR2 = 0.0985$  for 2318 reflections with  $I > 2\sigma I$  and  $R1 = 0.0741$ ,  $wR2 = 0.1108$  for all data.

Chemical Formula	$C_{20}H_{20}N_2O_5$
Molecular Weight / $g.mol^{-1}$	368.4
Crystal System	Monoclinic
Space Group	$P2_1$
Z, Z' (asymmetric units per unit cell)	2, 1
a / Å	9.377(3)
b / Å	5.034(1)
c / Å	19.695(6)
$\alpha / ^{\circ}$	90
$\beta / ^{\circ}$	90.821(6)
$\gamma / ^{\circ}$	90
V / Å <sup>3</sup>	929.6(5)
$d_{calc} / g.cm^{-3}$	1.316
F(000) / e <sup>-</sup>	388
Absorption coefficient $\mu$ (MoK $\alpha_1$ ) / $mm^{-1}$	0.096

<sup>176</sup> WinGX: Version 1.70.01: An integrated system of Windows Programs for the solution, refinement and analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data, By LouisJ. Farrugia, Dept. of chemistry, University of Glasgow.

<sup>177</sup> Include in WinGX suite : SIR 92: A. Altomare, G. Cascarano, & A. Gualardi (1993) J. Appl. Cryst. 26, 343-350; SHELXS-97: Sheldrick, G. M., (1990) Acta cryst, A46, 467.

### X-Ray Crystal Structure of **104'**



Single crystals of  $\alpha,\beta$ -dipeptide **104'** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of chloroform. The chosen crystal was stuck on a glass fibre and mounted on the full three-circle goniometer of a Bruker SMART APEX diffractometer with a CCD area detector and experiments were performed at room temperature with graphite-monochromatized Mo  $K_{\alpha}$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Three sets of exposures (a total of 1800 frames) were recorded, corresponding to three  $\omega$  scans (steps of  $0.3^{\circ}$ ), for three different values of  $\phi$ . The cell parameters and the orientation matrix of the crystal were preliminary determined by using SMART Software<sup>174</sup>. Data integration and global cell refinement were performed with SAINT Software<sup>175</sup>. Intensities were corrected for Lorentz, polarisation, decay and absorption effects (SAINT and SADABS Softwares) and reduced to FO2. The program

package WinGX<sup>176</sup> was used for space group determination, structure solution and refinement.

The standard space group  $P2_1$  ( $n^{\circ}4$ ) was determined from systematic extinctions and relative  $F_o^2$  of equivalent reflections. The structure was solved by direct methods<sup>177</sup>. Anisotropic displacement parameters were refined for all non-hydrogen atoms. Every Hydrogen atoms were located from subsequent difference Fourier syntheses and placed with geometrical constraints (SHELXL5). The final cycle of full-matrix least-square refinement on  $F^2$  was based on 3741 observed reflections and 231 variable parameters and converged with unweighted and weighted agreement factors of:  $R1 = 0.0421$ ,  $wR2 = 0.0976$  for 3051 reflections with  $I > 2\sigma I$  and  $R1 = 0.0537$ ,  $wR2 = 0.1050$  for all data.

Chemical Formula	$C_{18}H_{26}N_2O_5$
Molecular Weight / $g.mol^{-1}$	350.41
Crystal System	Monoclinic
Space Group	$P2_1$
Z , Z' (asymmetric units per unit cell)	2, 1
a / Å	6.0246(7)
b / Å	19.239(2)
c / Å	8.781(1)
$\alpha / ^{\circ}$	90
$\beta / ^{\circ}$	105.95(2)
$\gamma / ^{\circ}$	90
V / Å <sup>3</sup>	978.6(2)
$d_{calc} / g.cm^{-3}$	1.189
F(000) / e <sup>-</sup>	376
Absorption coefficient $\mu$ (MoK $\alpha_1$ ) / $mm^{-1}$	0.087



## V. Annexes

### V-1. Curriculum Vitae

ANNIBALETTO Julien 21 rue Louis Malliot, 76000 Rouen 25 ans (22/11/1993)	Mail : <a href="mailto:julien.anniballetto@insa-rouen.fr">julien.anniballetto@insa-rouen.fr</a> Tél : 06.69.61.14.55 Permis B
--	---

**Doctorant en 3<sup>ème</sup> année en Chimie Organique**

*Mots-clés : méthodologie de synthèse, organocatalyse énantiosélective, chimie des alcaloïdes du Quinquina-synthèse multi-étapes, analyse de composés chiraux (HPLC).*

**Formation doctorale:**

**Doctorat en Chimie Organique**, 2016-2019, laboratoire COBRA (sous la direction de J.-F. Brière et S. Oudeyer)  
"Les alkyliidènes de l'acide de Meldrum comme plateformes utiles en réactions multicomposés organocatalysées"

**Master de Chimie Organique** (Mention Assez Bien), 2014-2016, Université Paris-Saclay  
**Licence de Biologie-Chimie**, 2011-2014, Université Paris-Saclay

**Enseignement et communications (détails au verso):**

- 2 publications dans des journaux à comité de relecture international
- 3 présentations orales et 5 affiches dont 2 prix pour la meilleure communication orale aux congrès RCOM19 et JNOEJC 2019 et 1 prix pour la meilleure présentation par affiche à la JEDNC 2019
- Enseignement en TD et TP de Chimie Organique, Faculté des Sciences de Rouen : 64 h pour des groupes de L1, L3, M1
- Encadrement durant la thèse : Stagiaire de M2 (6 mois), stagiaire ingénieur (2 mois)

**Expériences complémentaires:**

- **Stage de Master 2 (6 mois)**, 2016, ICMMO, Université Paris-Saclay (C. Bournaud, M. Toffano et G. Vo Thanh):  
"Accès rapide à des pyrrolidines polysubstituées par organocatalyse mettant en jeu un nouveau procédé de recyclage d'organocatalyseurs par le CO<sub>2</sub>"
- **Stage de Master 1 (5 mois)**, 2015, COMETE, Université Paris Descartes (J. Perard):  
"Synthèse de mimes du peptide RGD"

**Compétences complémentaires:**

- Utilisation de matériel scientifique :  
HPLC énantiosélective, TLC-MS, GC-MS, RMN, micro-ondes
- Maîtrise des outils informatiques :  
Scifinder, Reaxys, Chemdraw, MNova, etc.
- Langues pratiquées : Français (langue maternelle), Anglais (écrit et parlé)

**Sports pratiqués :**

- Course à pied (loisir et compétition) ;
- Foot en salle ;
- Randonnées.

#### Publications :

- "C5-Disubstituted Meldrum's Acid Derivatives as Platform for the Organocatalytic Synthesis of C3-Alkylated Dihydrocoumarins" Martzel, T.; Annibaleto, J.; Levacher, V.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 995.
- "Catalytic Enantioselective Syntheses of Isoxazolidin-5-ones" Annibaleto, J.; Oudeyer, V.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Synthesis* **2017**, *49*, 2117 (revue).

#### Communications orales :

- Journée de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie, Caen, le 21 Juin 2018 (anglais) ;
- 10<sup>èmes</sup> Rencontres de Chimie Organique de Marseille (RCOM10), Marseille, les 24 et 25 Mai 2018 (anglais, 1<sup>er</sup> prix) ;
- Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs 2019 (JNOEJC 2019), Rouen, les 20 et 21 Juin 2019 (français, 1<sup>er</sup> prix).

#### Communications par affiche :

- 4<sup>ème</sup> Journée Scientifique du LabEx CHARM<sub>3</sub>AT, Versailles, le 1<sup>er</sup> Juillet 2016 ;
- Journée de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie, Rouen, le 19 Juin 2017 ;
- Journée de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie, Caen, le 21 Juin 2018 ;
- Journée de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie, Caen, le 5 Juillet 2019 (1<sup>er</sup> prix);
- 21<sup>st</sup> European Symposium on Organic Synthesis (ESOC 2019), Vienne, du 14 au 18 Juillet 2019.

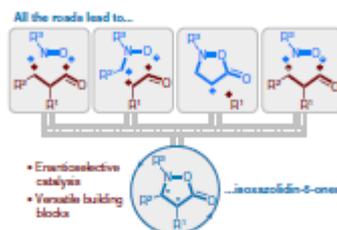
#### Références :

Dr. Jean-François Brière (COBRA, Rouen)	<a href="mailto:jean-francois.briere@insa-rouen.fr">jean-francois.briere@insa-rouen.fr</a>	+33 (0)2 35 52 24 64
Dr. Sylvain Oudeyer (COBRA, Rouen)	<a href="mailto:sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr">sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr</a>	+33 (0)2 35 52 24 96
Dr. Giang Vo-Thanh (ICMMO, Orsay)	<a href="mailto:giang.vo-thanh@u-psud.fr">giang.vo-thanh@u-psud.fr</a>	+33(0)1 69 15 78 91
Dr. Chloée Bournaud (ICMMO, Orsay):	<a href="mailto:chloe.bournaud@u-psud.fr">chloe.bournaud@u-psud.fr</a>	+33 (0)1 69 15 47 36

## Catalytic Enantioselective Syntheses of Isoxazolidin-5-ones

Julien Annibaleto  
Sylvain Oudeyer  
Vincent Levacher  
Jean-François Brière\* 

Normandie Univ, INSA Rouen, UNIROUEN, CNRS, COBRA  
(UMR 5014), 76000 Rouen, France  
jean-francois.briere@insa-rouen.fr



Received: 07.02.2017  
Accepted after revision: 02.03.2017  
Published online: 04.04.2017  
DOI: 10.1055/s-0036-1588785; Art ID: ss-2017-r0082-rr

**Abstract** This short review provides an overview concerning the developments toward the catalytic enantioselective syntheses of isoxazolidin-5-one derivatives making use of metal-based or organocatalytic conditions. The subsequent use and chemical transformations of these valuable chiral oxazole heterocycles will also be described.

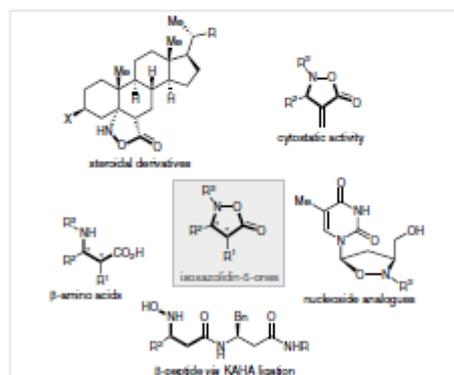
- 1 Introduction
- 2 Aza-Michael Strategy
- 3 Nitroso-Based Annulation Strategy
- 4 Nitrene-Based Annulation Strategy
- 5 Functionalization Reactions of Isoxazolidin-5-ones
- 6 Miscellaneous
- 7 Conclusion

**Key words:** Isoxazolidinones, organocatalysts, organometallics, asymmetric catalysis, Meldrum's acid

## 1 Introduction

Heterocycles are at the heart of organic synthesis and are involved in various fields of application which encompass, in particular, medicinal chemistry.<sup>1</sup> Chiral architectures offer a third dimension of exploration of new chemical spaces along the discovery of novel pharmaceutical properties. Insightful studies have highlighted that a high fraction of  $sp^3$  carbons and stereogenic centers, as points of complexity, benefit in improving the successful issues of a given molecule from discovery stages to drugs.<sup>2</sup> In this context, the isoxazolidin-5-one motif is met within biorelevant compounds such as steroidal derivatives or cytostatic molecules (Scheme 1).<sup>3</sup> On the other hand, this five-membered heterocycle has also been exploited as a building block in order to elaborate the so-called heterocyclic nucleoside in which the native tetrahydrofuran cycle was mimicked.<sup>4,5</sup> By far, the most synthetically useful transformation is based on the reductive cleavage of the N–O bond allowing a

straightforward access to various  $\beta$ -amino acid derivatives,<sup>6</sup> a major motif in organic chemistry for the construction of  $\beta$ -peptides or the synthesis of peptidomimetics in the pharmaceutical industry.<sup>7</sup> Bode and colleagues recently reported the formation of a di- $\beta$ -peptide structure obtained by the direct ring-opening reaction of the corresponding *N*-Boc isoxazolidin-5-one (Scheme 1).<sup>8</sup>



**Scheme 1** Isoxazolidin-5-ones as useful building blocks

The *N*-terminal hydroxylamine functional group of the obtained oligomer was subsequently engaged into the so-called KAHA-ligation process, with a keto acid partner, in order to afford the corresponding  $\beta$ -peptides. During this elegant application in the chemistry of  $\beta$ -peptides, Bode's group highlighted the synthesis of an array of enantiopure  $\beta^3$ -amino acids based on an efficient diastereoselective (3+2)-cycloaddition reaction making use of Vasella's *D*-

## C5-Disubstituted Meldrum's Acid Derivatives as Platform for the Organocatalytic Synthesis of C3-Alkylated Dihydrocoumarins

Thomas Martzel,<sup>a</sup> Julien Annibaletto,<sup>a</sup> Vincent Levacher,<sup>a</sup> Jean-François Brière,<sup>a,\*</sup> and Sylvain Oudeyer<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Normandie Univ, UNIROUEN, INSA Rouen, CNRS, COBRA, 76000 Rouen, France  
E-mail: jean-francois.briere@insa-rouen.fr; sylvain-oudeyer@univ-rouen.fr

Manuscript received: October 29, 2018; Revised manuscript received: December 10, 2018;  
Version of record online: January 23, 2019

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.201801453>

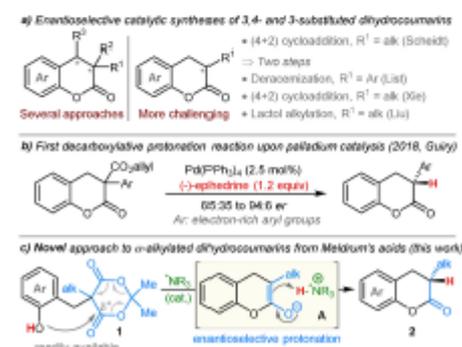
**Abstract:** C5-disubstituted Meldrum's acid precursors were shown to be a useful platform for the synthesis of an array of 3-alkylated dihydrocoumarins with up to 93:7 *er*, thanks to an enantioselective domino cyclization-decarboxylative-protonation reaction triggered by an unprecedented benzhydryl-derived cupreine organocatalyst. This cyclization sequence was extended to an emerging organocatalytic decarboxylative-chlorination reaction in the presence of trichloroquinolinone and by means of a bifunctional cinchona derived Brønsted base which gave rise to the formation of dihydrocoumarins (up to 79:21 *er*) with a tertiary chlorinated stereocenter.

**Keywords:** coumarin; organic catalysis; synthetic method; Meldrum's acid; decarboxylative protonation

Amongst the privileged coumarin scaffolds in medicinal chemistry, the dihydrocoumarin derivatives are widely distributed within naturally occurring molecules and bioactive compounds.<sup>[1]</sup> Consequently, several groups have developed catalytic enantioselective syntheses of 3,4-disubstituted chroman-2-ones<sup>[2]</sup> and, to a much lesser extent, 3,3-disubstituted homologues (Scheme 1).<sup>[3]</sup> Nevertheless, the construction of enantioenriched 3-substituted derivatives turned out to be more challenging. To the best of our knowledge, the group of Scheidt has reported the single one-step asymmetric construction of 3-substituted dihydrocoumarins upon NHC organocatalysis eliciting a (4+2) cycloaddition reaction with *er* ranging from 75:25 to 93:7.<sup>[4]</sup> Beside the elegant but two steps enamine-based approaches developed by Xie and Liu,<sup>[5–6]</sup> requiring the final oxidation of a lactol intermediate, List and co-workers have pioneered the challenging enantio-

selective delivery of a small proton atom to ketene dithioacetals.<sup>[4f]</sup> One of the obtained product was hydrolyzed into an  $\alpha$ -phenyl dihydrocoumarin with high enantiomeric excess. In view of this background, an expeditious synthetic sequence furnishing C3-substituted dihydrocoumarin remains desirable.

Very recently, the group of Guiry achieved the synthesis of a series of 3-aryl dihydrocoumarins with *er* ranging from 65:35 to 94:6 (Scheme 1b).<sup>[6]</sup> This functionalization strategy takes advantage of the palladium-catalyzed decarboxylative protonation reaction<sup>[7]</sup> in the presence of ephedrine as a chiral stoichiometric source of proton. Although several teams ventured into this convenient enantioselective protonation (EP) strategy, mostly from hemimalonic esters in organocatalysis, only the groups of Brunner, Rouden, Zhang and Song succeeded in getting good *er* (rarely > 95:5) albeit at the expense of the use of high catalyst loading (up to 1 equiv.).<sup>[8–9]</sup>



**Scheme 1.** Context of the investigation.

## Résumé

L'objectif de cette thèse a été d'accéder à des hétérocycles chiraux, les isoxazolidin-5-ones, par le biais d'une réaction multicomposés organocatalysée impliquant un intermédiaire très réactif qui est l'alkylidène de l'acide de Meldrum. A l'aide de nucléophiles atypiques dérivés d'urée et d'un nouvel organocatalyseur dérivé du *Quinquina*, nous sommes parvenus à développer la première version énantiosélective organocatalysée de la réaction multicomposés de Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation permettant d'accéder aux isoxazolidin-5-ones  $\beta$ -substituées énantioenrichies. Une version diastéréosélective de cette réaction, impliquant des dérivés hydroxylamide d'acides  $\alpha$ -aminés en tant que nucléophiles, a également été mise au point afin d'accéder à des isoxazolidin-5-ones comportant un motif acide  $\alpha$ -aminé. Les différentes isoxazolidin-5-ones originales ainsi préparées ont pu être exploitées dans le but d'accéder à des composés d'intérêt biologique tels que des dérivés d'acides  $\beta$ -aminés et des  $\alpha,\beta$ -dipeptides.

## Summary

The purpose of this thesis was to access to chiral heterocycles such as isoxazolidin-5-ones by making use of an organocatalyzed multicomponent reaction involving significantly reactive intermediates, namely Meldrum's acid alkylidenes. The use of unusual nucleophiles such as urea derivatives and a newly designed *Cinchona* alkaloids derived organocatalyst led us to the development of the first organocatalyzed enantioselective multicomponent Knoevenagel/aza-Michael/Cyclocondensation reaction giving access to  $\beta$ -substituted isoxazolidin-5-ones. We also developed a diastereoselective version of this reaction, making use of hydroxylamides derived from  $\alpha$ -amino acid derivatives in order to synthesize isoxazolidin-5-ones containing the  $\alpha$ -amino acid pattern. These platforms were exploited to open synthetic routes to biologically relevant compounds such as  $\beta$ -amino acid and  $\alpha,\beta$ -dipeptide derivatives.