

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Chimie organique, minérale, industrielle

Ecole doctorale 459 Sciences Chimiques Balard

Equipe Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés - Institut Charles Gerhardt

En partenariat international avec

Laboratoire Chimie Analytique et Electrochimie - Université de Tunis El Manar-Tunisie

Développement de méthodologies pour la synthèse d'hétérocycles polysubstitués

Présentée par Sami SAHTEL

Le 17 décembre 2020

Sous la direction de

Dr. Emmanuel VRANCKEN & Pr. Rafâa BESBES

Devant le jury composé de

M. Mohamed Lotfi EFRIT, Professeur, Faculté des Sciences de Tunis

M. Damien PRIM, Professeur, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

M. Soufiane TOUIL, Professeur, Faculté de Bizerte

M. David VIRIEUX, Professeur, Ecole Nationale Supérieure de Chimie Montpellier

M. Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur, Ecole Nationale Supérieure de Chimie Montpellier

M. Rafâa BESBES, Professeur, Faculté des Sciences de Tunis

M. Emmanuel VRANCKEN, MC-HDR, Ecole Nationale Supérieure de Chimie Montpellier

Président

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Directeur de Thèse

Directeur de Thèse



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse en cotutelle a été réalisé au sein de l'équipe « Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés » à l'Institut Charles Gerhardt Montpellier, sous la direction de Monsieur Emmanuel VRANCKEN et au « Laboratoire de Chimie Analytique et Electrochimie » de l'Université de Tunis El Manar, sous la direction de Monsieur Rafâa BESBES.

Je souhaiterais tout d'abord remercier les membres du jury, Monsieur Damien PRIM, Professeur à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines et Monsieur Soufiane TOUIL, Professeur à la Faculté des Sciences de Bizerte pour avoir accepté d'être rapporteurs de mon travail de thèse. Je remercie également Monsieur David VIRIEUX et Monsieur Jean-Marc CAMPAGNE, Professeurs à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier pour avoir accepté d'être examinateurs de mon travail de thèse. Je tiens à remercier Monsieur Lotfi Efrit, Professeur à la Faculté des Sciences de Tunis pour avoir accepté de présider le jury de soutenance de ce travail.

Mes remerciements s'adressent tout particulièrement à mes directeurs de thèse, Monsieur Rafâa BESBES Professeur à la Faculté des Sciences de Tunis et Monsieur Emmanuel VRANCKEN, Maître de Conférences HDR à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier pour leur disponibilité, pour les nombreuses et enrichissantes conversations que nous avons eues ensemble et pour la confiance qu'ils m'ont accordée tout au long de mes années de thèse. Je dois avouer que j'ai beaucoup appris à leurs côtés, de plus, je tiens à souligner leurs qualités humaines exceptionnelles. Je tiens à les remercier de m'avoir accueilli si chaleureusement et de m'avoir soutenu pour l'obtention d'une bourse d'alternance et d'un financement Erasmus + MIC. Qu'ils trouvent dans ces quelques mots l'expression de toute ma gratitude.

Je remercie Monsieur Jean-Marc CAMPAGNE, pour sa gentillesse et ses nombreux conseils, sa grande disponibilité pour la formation tant morale que scientifique qu'il m'a prodiguée et la confiance qu'il m'a accordée et surtout pour ses invitations à goûter la paella chez lui.

Je remercie aussi mes magnifiques collègues au sein des deux laboratoires Kim, Jimmy, Pierre, Eleonora, Liyan, Julien, Pierre « le belge », Sabrina, Oussama, Mohamed Ali, Soumaya, Mariem et Abir qui sont désormais des amis, pour leurs conseils judicieux, leur disponibilités mais surtout la bonne ambiance qui régnait au sein des deux équipes. Un énorme merci pour Sheyma « Chachou » avec qui j'ai eu de la chance de partager le labo dans les deux pays, toujours motivées mais aussi toujours prêtes à rigoler.

Je tiens également à remercier tous les membres des deux équipes LCAE et AM2N pour leurs accueils, leurs conseils et leurs disponibilités, en particulier Eric, Renata, Armelle, Florian, Pascale, Joris, Yvette et Cyril. Bien évidemment, je ne peux oublier de remercier le directeur du LCAE, le Pr. Nouredine RAOUAFI, et le personnel du service RMN à la FST. Vous êtes vraiment des personnes très sympathiques et de bonne humeur.

Je tiens à remercier le programme Erasmus + MIC de l'union européenne, qui a pu établir des échanges d'étudiants et universitaires entre l'Université de Tunis El Manar et l'Université de Montpellier, pour le soutien financier permettant de mener à bien ces travaux de recherche.

J'adresse aussi mes remerciements à mes anciens professeurs et tuteurs de stage qui m'ont incité à me lancer dans cette aventure.

Merci à mes amis, Djo, Achref, Momtez, Khalil, Shadey, Walii, Marouen, Anas, Zied, Abderrahmen, Benoit, Maxime, Roberto, Eya-Eya, Omaima, Leila, Wafa, Bochra, et tous les autres ainsi que toutes les personnes que j'ai pu oublier. Vous m'avez supporté, écouté et aidé en de multiples occasions. Merci aussi à l'ingénieure SàHâr de m'avoir soutenue et supporté durant la dernière période de cette aventure.

Enfin, la famille reste un pilier et permet de garder les pieds sur terre, j'adresse mes profonds remerciements à mes parents sans qui cette aventure n'aurait pu avoir lieu, mais également mes deux frères pour leur soutien permanent. Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon amour le plus sincère.

Merci pour tout...

Abréviations

Groupements et molécules chimiques

Ac	Acétyle
AIBN	2,2'-azobis(2-méthyl-propionitrile)
Ala	Alanine
APTS	Acide para-toluène sulfonique
AMP	Adénosine monophosphate
Ar	Aryle
Al	Alkyle
Bn	Benzyle
Boc	tert-Butyloxycarbonyle
Cbz	Carboxycarbonyle
CDI	Carbonyldiimidazole
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	Bis(diphénylphosphino)ferrocène
Et	Ethyle
G.P.	Groupe protecteur
Gly	Glycine
<i>i</i> -Bu	isobutyle
<i>i</i> -Pr	isopropyle
Ile	isoleucine
Leu	Leucine
LiHMDS	hexaméthylidisilazane de potassium
L-DBTA	L-acide dibenzoyltartrique

LiHMDS	Hexaméthylidisilazane de lithium
LiAlH ₄	Tétrahydroaluminat de lithium
Me	Méthyle
Met	Méthionine
Ms	Méthane sulfonyle
MsCl	Chlorure de mésyle
<i>m</i> -CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	Butyle (linéaire)
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Ns	Nitrobenzènesulfonyle
Tf	Trifluorométhane sulfonyle
PyBOP	Benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium Hexafluorophosphate
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
TMS	Tétraméthylsilane
THF	Tétrahydrofurane
TAPS	Tetraarylposphonium
TBA	Hydroxyde de tetrabutylamonium
TBDMS-Cl	Chlorure de tert-butyl diméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	tert-Butyle
TBS	tert-butylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
Tyr	Tyrosine
Val	Valine

Unités

équiv.	équivalent
h, min	Heure, minute

Hz	Hertz
m/z	Unité de masse par charge élémentaire
Min	Minute
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz
L, mL	Litre, millilitre
mol, mmol	Mole, millimole
nm	Nanomètre
ppm	Partie par million
°C	Degrés Celsius

Instruments et analyses

CCM	Chromatographie sur couche mince
CPG (ou GC)	Chromatographie en phase gazeuse
EI	Ionisation par Impact Electronique
ESI	Ionisation par electrospray
FT-IR	Spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
LED	Diode électroluminescente
MS	Spectrométrie de masse
MP / PF	Melting point / point de fusion
MW	Micro-ondes
HMBC	Séquence RMN 2D utilisée pour la corrélation proton/carbone
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13
s	Singulet
d	Doublet
t	Triplet
q	Quadruplet
quint	Quintuplet
sext	Sextuplet
hept	Heptuplet
m	Multiplet
brs	Singulet large

dd	Doublet dédoublé
J	Constante de couplage scalaire en Hertz
δ	Déplacement chimique en ppm

Autres abréviations

COX-2	Prostaglandine synthase 2
exo	Exocyclique
e.d.	Excès diastéréomérique
e.e.	Excès énantiomérique
E_2	Élimination d'ordre 2
h	Constante de Planck
Rdt	Rendement
R_f	Rapport frontal
r.d.	Rapport diastéréomérique
r.e.	Rapport énantiomérique
S_N1	Substitution nucléophile d'ordre 1
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
t. amb.	Température ambiante
trig	Trigonale
ν	Fréquence
GP	Groupe protecteur
dig	Digonale
endo	Endocyclique
Rdt	Rendement

Sommaire

Introduction générale.....	1
<i>Chapitre 1 : Synthèse de 1,3-Oxazolidin-2-ones à partir des aminoalcools mono- et diesters</i>	3
I. Synthèse de 1,3-Oxazolidin-2-ones	3
I.1. Introduction	3
I.2. Intérêt biologique.....	4
I.3. Intérêt synthétique	5
II. Aperçu bibliographique sur la synthèse des 1,3-Oxazolidin-2-ones.....	8
II.1. A partir des aziridines	8
II.2. A partir des amines.....	10
II.3. A partir des époxydes	13
II.4. A partir des aminoalcools.....	15
II.5. A partir des diols	16
II.6. A partir des cétones	16
II.7. A partir des oléfines	17
III. Travaux antérieurs du laboratoire	18
IV. Travail personnel	21
IV.1. Préparation du <i>trans</i> - β -phénylglycidate d'éthyle	21
IV.2. Préparation d'aminoalcools mono- et diesters.....	22
IV.3. Préparation des aminoalcools <i>N</i> -méthylcarbamates	24
IV.4. Préparation de <i>trans</i> -1,3-oxazolidin-2-ones	27
IV.5. Préparation de <i>cis</i> -1,3-oxazolidin-2-ones	29

V. Conclusion	32
Chapitre 2 : Synthèse d'Oxazol-2-ones à partir de 1,3-Oxazolidin-2-ones	33
I. Synthèse d'oxazolones	33
I.1. Introduction	33
I.2. Intérêt biologique.....	33
I.3. Intérêt synthétique	34
I.3.1. utilisation comme groupe protecteur.....	35
I.3.2. Partenaire pour des réactions de cycloaddition	37
I.3.3. Partenaire pour des transformations photochimiques	39
I.3.4. Précurseurs d'oxazolidin-2-ones énantiorenrichies	39
II. Aperçu bibliographique sur la synthèse des 1,3-Oxazol-2-ones	40
II.1. Réactions utilisant le CO ₂ avec des dérivés propargyliques.....	41
II.2. Réactions utilisant des isocyanates	42
II.3. A partir des ynamides.....	43
II.4. A partir de carbamates propargyliques.....	46
II.5. A partir des 3-Nosyloxy- 2-cétoesters.....	47
II.6. A partir de β,β -dibromoénamides	48
II.7. A partir de la réaction de Ugi	49
II.8. A partir des oximes	50
II.9. A partir des 1,3-oxazolidin-2-ones	51
III. Aperçu bibliographique sur la bromation des dérivés d'acides aminés.....	55
IV. Travail personnel	58
V. Conclusion	65
Chapitre 3 : Synthèse et étude de la réactivité des pyrimidines possédant un centre stéréogène en position C2	67
I. Synthèse de pyrimidines.....	67

I.1. Introduction	68
I.2. Intérêt biologique.....	68
I.3. Intérêt synthétique	69
I.3.1. La préparation de complexes et de ligands et leurs utilisations en synthèse organométallique	69
I.3.2. La synthèse de nouvelles structures hétérocycliques	74
II. Aperçu bibliographique sur la synthèse des pyrimidines.....	78
II.1. Trimérisation cyclique de nitriles aliphatiques	78
II.2. A partir d'amidines	79
II.3. Par ouverture des hétérocycles	87
II.4. Réactions des α,α -dibromooxime éthers avec les réactifs de Grignard	89
II.5. Oxydation de dihydropyrimidines.....	90
II.6. Cycloaddition de Diels-Alder à demande inverse d'électron entre cétones et 1,3,5-triazines	91
II.7. Cyclocondensation de sels d'ammonium avec les β -énaminones.....	91
III. Travaux antérieurs du laboratoire	93
IV. Travail personnel	94
V. Conclusion	116
Conclusion générale.....	118
Experimental section.....	122

Introduction générale

La synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques par des méthodes efficaces, sélectives, et respectueuses de l'environnement est un enjeu majeur de la synthèse organique moderne. Le développement de nouvelles méthodologies pour synthétiser ces molécules est donc indispensable et constitue par la même occasion un défi à relever. L'importance des composés hétérocycliques réside dans leur utilité aussi bien dans les domaines biologiques, médicaux et thérapeutiques (médicaments, vitamines ...) que dans différents secteurs industriels (colorants, agents stabilisants...) et agricoles (pesticides et herbicides).

Dans le cadre du développement de la chimie des aminoalcools, notre équipe de recherche Tunisienne s'est intéressée depuis quelques années à l'utilisation de ces précurseurs dans la préparation des hétérocycles à 3, 5 et 6 chaînons tels que les aziridines¹, les oxazinones², les sulfamidites.³ L'étude de la réactivité des hétérocycles ainsi préparés a constitué une voie d'accès à d'autres composés hétérocycliques. Par exemple, les aziridines, et plus particulièrement celles qui sont non activées, sont utilisées pour former les isoxazolidinones⁴, les imidazolidin-2-thiones⁵, les oxazolidinones⁶, etc.. Une partie de notre sujet de recherche s'inscrit dans la continuité de ces travaux.

D'autre part, les méthodologies permettant un accès rapide et efficace à divers hétérocycles azotés diversement substitués à partir des substrats commercialement disponibles ou faciles à préparer, occupent aujourd'hui une place privilégiée dans la synthèse organique. Dans ce contexte, le développement des procédés les plus éco-compatibles possible, économes en énergie et en matière première, a constitué un centre d'intérêt majeur pour notre équipe de recherche Française. Nous envisageons donc d'exploiter le potentiel synthétique des alcools propargyliques pour accéder à divers hétérocycles à visée thérapeutique en nous inspirant de stratégies développées par notre équipe de recherche⁷.

¹ Kaabi, A.; Ould Elemine, B.; Besbes R. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1472-1480.

² Ould Elemine, B.; Besbes R. Ennigrou, R. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3989-4004.

³ Slama, S.; Arfaoui, Y.; Besbes R. *Heteroatom Chem.* **2016**, *27*, 149-157.

⁴ Tabarki, M. A.; Besbes R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1060-1064.

⁵ Tabarki, M. A.; Besbes R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3832-3836.

⁶ Ouerfelli O.; Tabarki M. A.; Pytkowicz J.; Arfaoui Y.; Brigaud T.; Besbes R. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2242-2252.

⁷ Gayon, E.; Gerard, H.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M. *Synlett* **2015**, *26*, 2336-2350.

Les travaux de recherche qui constituent la deuxième partie de cette thèse sont en lien avec cette chimie, puisqu'il a été question de mettre au point une voie de synthèse simple et rapide de nouvelles pyrimidines optiquement actives. Cette méthodologie de synthèse apporte des solutions pertinentes dans le domaine de la synthèse totale et de la chimie des peptides fonctionnalisés possédant le motif pyrimidine. Ce manuscrit de thèse couvre donc deux thématiques différentes et est réparti en trois chapitres, possédant chacun sa propre partie bibliographique.

Le premier chapitre est consacré à la synthèse d'hétérocycles 1,3-oxazolidin-2-ones polysubstituées. Afin de transformer les aminoalcools mono- et diesters en carbamates cycliques à cinq chaînons stéréoisomères, nous avons suivi deux voies de synthèse distinctes. Les oxazolidinones de configuration *trans* ont été synthétisées en deux étapes *via* une *N*-acylation des aminoalcools mono- et diesters en présence du chloroformiate de méthyle, suivie d'une intracyclisation des aminoalcools *N*-carbamates résultant. La synthèse des oxazolidinones de configuration *cis* a été réalisée plus simplement, par cyclisation des aminoalcools diesters en présence du phosgène ou le diphosgène, moins toxique, et de la diisopropyléthylamine.

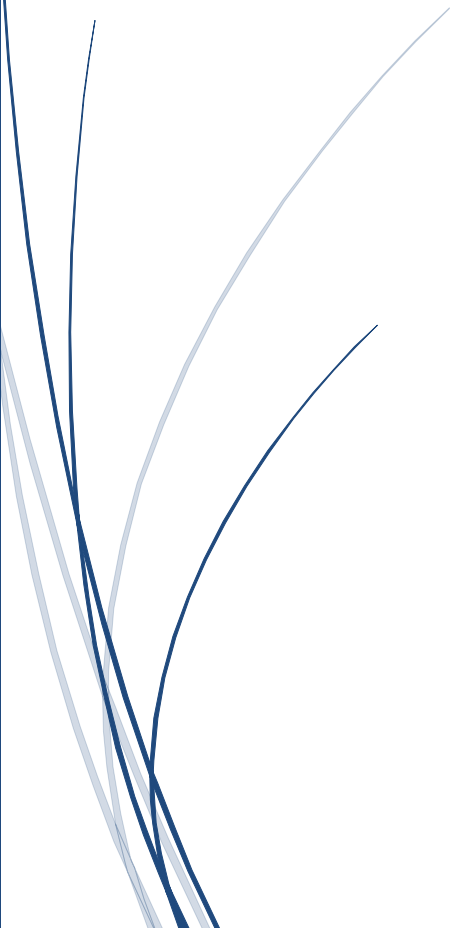
Le second chapitre présentera nos travaux portant sur la synthèse racémique d'oxazol-2-one-5-carboxylates par oxydation de leurs homologues oxazolidin-2-ones en utilisant le *N*-bromosuccinimide comme réactif de bromation et en irradiant le milieu réactionnel avec de la lumière.

Le troisième chapitre porte sur l'optimisation d'une méthodologie de couplage entre une β -énaminone et un amino-amide primaire dérivé de l'acide aminé *N*-protégé pour la synthèse de pyrimidines chirales. La généralisation de cette voie de synthèse permettra ensuite de diversifier la nature de l'amide primaire utilisé. Ces pyrimidines, possédant un centre stéréogène issus des acides aminés, trouvent des applications comme inducteurs chiraux dans diverses réactions de synthèse énantiosélectives ou comme peptidomimétiques en synthèse peptidique.



Chapitre 1

*Synthèse de 1,3-Oxazolidin-2-ones
à partir
des aminoalcools mono- et diesters*



I. Synthèse de 1,3-Oxazolidin-2-ones

I.1. Introduction

Les 1,3-oxazolidin-2-ones sont des carbamates cycliques à cinq chaînons (Figure I.1). Ces dérivés représentent une classe importante dans la famille des hétérocycles puisqu'on retrouve cette molécule de structure particulière dans le squelette de nombreuses molécules possédant un intérêt pharmacologique important. Ces hétérocycles ont été utilisés dans plusieurs stratégies de synthèse pour l'accès à de nouveaux produits biologiquement actifs⁸.

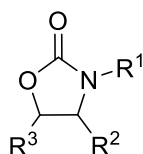


Figure I.1

Le noyau 1,3-oxazolidinone entre également dans l'architecture d'un certain nombre de composés bioactifs naturels et aussi dans une large gamme de ligands chiraux à l'efficacité démontrée dans le domaine de la synthèse asymétrique⁹.

⁸ (a) Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomashini, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2505-2512. (b) Rama Rao, A. V.; Murali Dhar, T. G.; Chakraborty, T. K.; Gurjar, M. k. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2069-2072. (c) Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Brickner, S. J.; Cynamon, M. H.; Kilburn, J. O.; Klemens, S. P.; Glickerman, S. E.; Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 680-685. (d) Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010-2023. (e) Hoellman, D. B.; Lin, G.; Rattan, L. M. A.; Jacobs, M. R.; Appelbaum, P.C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 1148-1150.

⁹ (a) Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 2093-2126. (b) Gaul, C.; Scharer, K.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3059-3073. (c) Gibson, C. L.; Gillon, K.; Cook, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6733-6736. (d) Alexander, K.; Cook, S.; Gibson, C. L.; Kennedy, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 1538-1549. (e) Davies, S. G.; Doisneau, G. J. M.; Prodger, J. C.; Sanganee, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2369-2372. (f) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Polywka, M. E. C.; Prasad, R. S.; Sanganee, H. J. *Synlett* **1998**, 519-521. (g) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Key, M. S.; Nicholson, R. L.; Savory, E. D. *Chem. Commun.* **2000**, 1721-1722. (h) Ghosh, A. K.; Duong, T. T.; Mckee, S. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1673-1676. (i) De Parodi, C. A.; Clara Sosa, A.; Pérez, L.; Quintero, L.; Maranon, V.; Toscano, R. A.; Avina, J. A.; Rojas-Lima, S.; Juaristi, E. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, *12*, 69-79.

I.2. Intérêt biologique

Les 1,3-oxazolidin-2-ones constituent une classe importante d'hétérocycles ayant suscité un vif intérêt dans le domaine pharmaceutique. Ce motif est en effet présent dans plusieurs molécules pouvant servir comme anticoagulant ((*S*)-Rivaroxabane **1.1**), antithrombotiques, antidépresseurs, antibactériens et immunomodulateurs ((-)-Cytosaxone **1.2**)¹⁰.

Le Linézolide **1.3**¹¹, qui fut la première oxazolidinone commercialisée sous le nom « Zyvox ® » en 2000, a permis le traitement des infections Gram-positives multi-résistantes. Cet agent antibactérien a constitué une plateforme pour la synthèse de nouveaux analogues. Parmi les candidats proposés on peut citer le Dup-721 **1.4**, le Dup-105 **1.5**, le AZD-2563 **1.6** et l'éperezolide **1.7** qui ont montré de larges spectres d'action qui s'étendent bien au-delà de celui du linézolide.

La figure I.2 regroupe quelques antibiotiques comportant le motif 1,3-oxazolidin-2-one dans leurs structures.

¹⁰ (a) Lobanova, N. A.; Sadykov, E. Kh.; Stankevich, V. K. *ARKIVOC*, **2015**, 319-333. (b) Renslo, A. R.; Luehr, G. W.; Gordeev, M. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4227-4240. (c) Bozdogan, B.; Appelbaum, P. C. *Inter. J. Antimicrob. Agents* **2004**, *23*, 113-119. (d) Carda, M.; González, F.; Sánchez, R.; Marc, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1005-1010. (e) Drabina, P.; Feixová, V.; Sedlák, M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 99-101.

¹¹ (a) Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M.; Al-Hassawi, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 35-41. (b) Cui, Y.; Dang, Y.; Yang, Y.; Zhang, S.; Ji, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 209-214. (c) Macha Lingamurthy, M.; Nalliboina, G. R.; Rao, M. V.; Rao, B. V.; Reddy, B. S.; Kumar, H. M. S. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1473-1481.

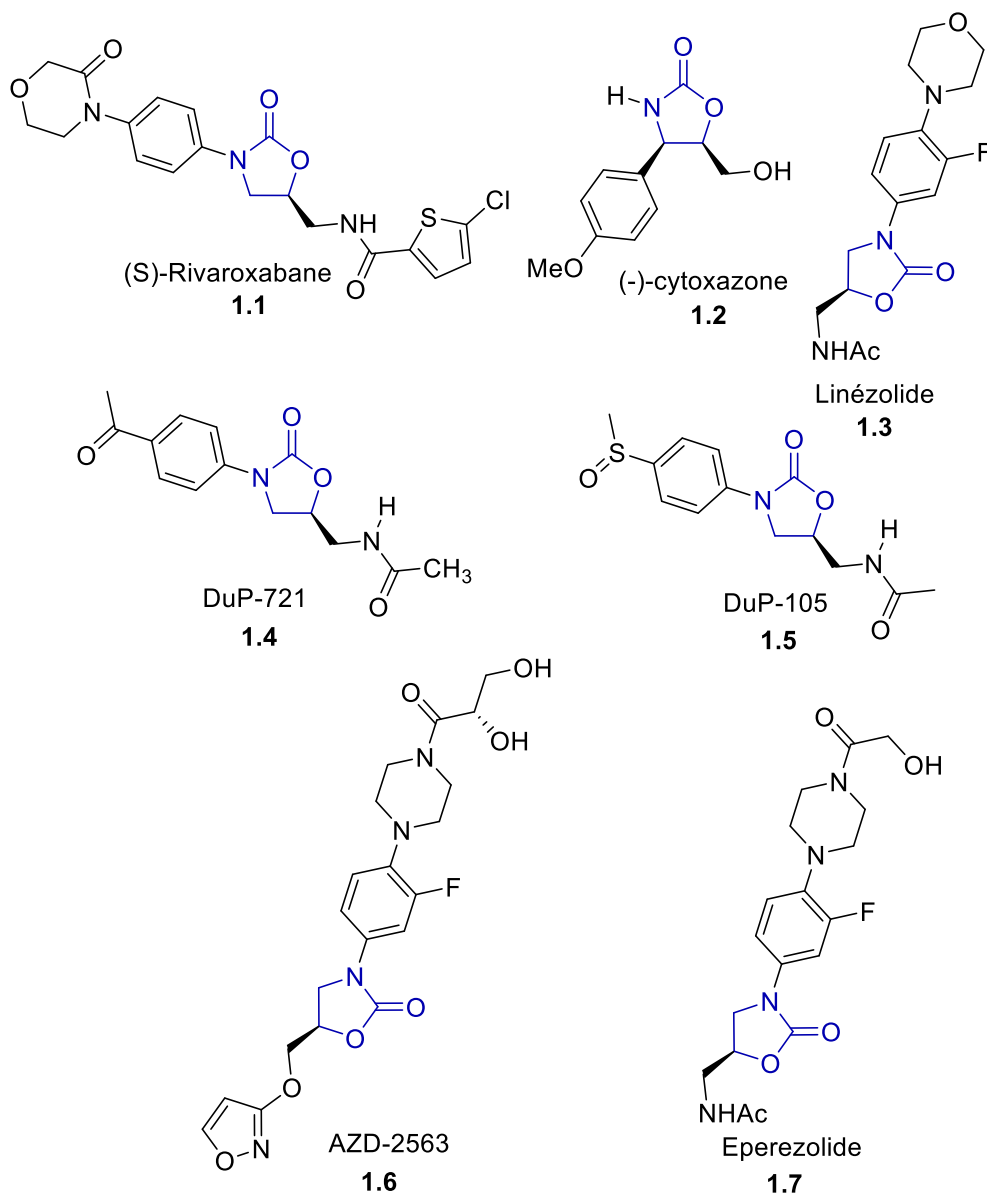


Figure I.2

I.3.Intérêt synthétique

Depuis son utilisation par Evans et coll. en 1981 comme auxiliaire chiral, le motif 1,3-oxazolidin-2-one a attiré l'attention de nombreux groupes de recherche qui ont développé leurs propres catalyseurs chiraux pour diverses transformations asymétriques telles que les réactions de cycloaddition¹², la réaction d'addition de Michael¹³ et les réactions d'aldolisation.

¹²(a) Karlsson, S.; Han, F.; Högberg, H. –E.; Caldirola, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2605-2616.
(b) Alves, M. J.; Fortes, A. G.; Costa, F. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3095–3102.

¹³(a) Takashi Yamazakia, T.; Shinoharaa, N.; Kitazumea, T.; Sat, S. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 91-96.
(b) Soloshonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9645–9649.

En plus des auxiliaires chiraux développés par Evans (**1.8**, **1.9**), de nouvelles générations d'auxiliaires chiraux comportant le motif 1,3-oxazolidin-2-one dans leur structure, tels que les auxiliaires de Sibi (**1.10**, **1.11**) et les « SuperQuat » de Davies (**1.12**, **1.13**)¹⁴, ont montré une grande utilité en synthèse asymétrique (Figure I.3).

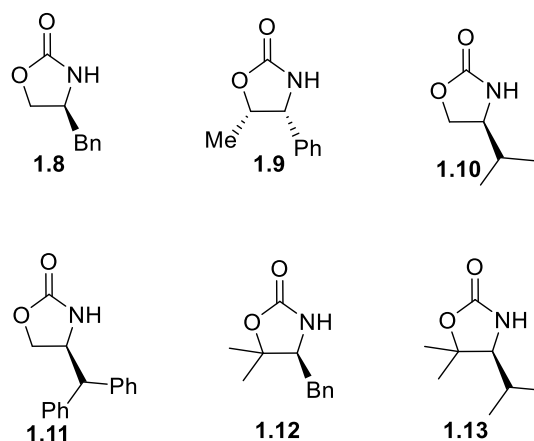


Figure I.3

A titre d'exemples, nous citons les travaux de Sibi et coll.¹⁵ qui ont démontré en 2009 que les sels de nitrile, préparés *in-situ* à partir de **1.14**, peuvent réagir avec des diénophiles appauvris en électrons via des réactions de cycloadditions diastéréosélectives en absence des sels de Lewis. Les auteurs ont montré que ce contrôle de diastéréosélectivité est assuré par la présence d'une copule chirale : la 1,3-oxazolidin-2-one (Schéma I.1).

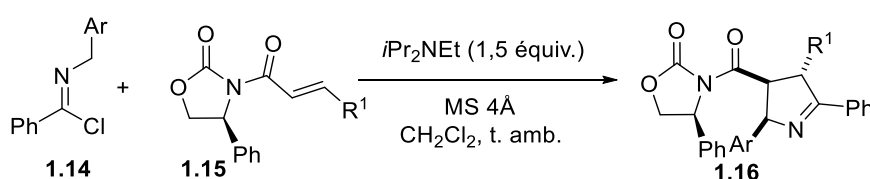


Schéma I.1

¹⁴ (a) Sibi, M. P.; Deshpande, D. K.; La Loggia, A. J.; Christensen, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8961. (b) Sibi, M. P.; Ji, J.; Sausker, J. B.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7517. (c) Nakamura, T.; Hashimoto, N.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 559. (d) Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8073. (e) Chaubey, N. R.; Ghosh, S. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1206-1212. (f) Chaubey, N. R.; Wadawale, A. P.; Ghosh, S. K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24, 1212-1217. (g) Zhi, W.; Li, J.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2736-2740.

¹⁵ Sibi, M. P.; Soeta, T.; Jasperse, C. P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5366-5369.

Récemment, Abe et coll.¹⁶ ont développé une méthode de synthèse totale de la Catunaregine optiquement active **1.19** ainsi que sa forme racémique. L'une des étapes clés de cette stratégie de synthèse asymétrique est l'aldolisation d'Evans (Schéma I.2).

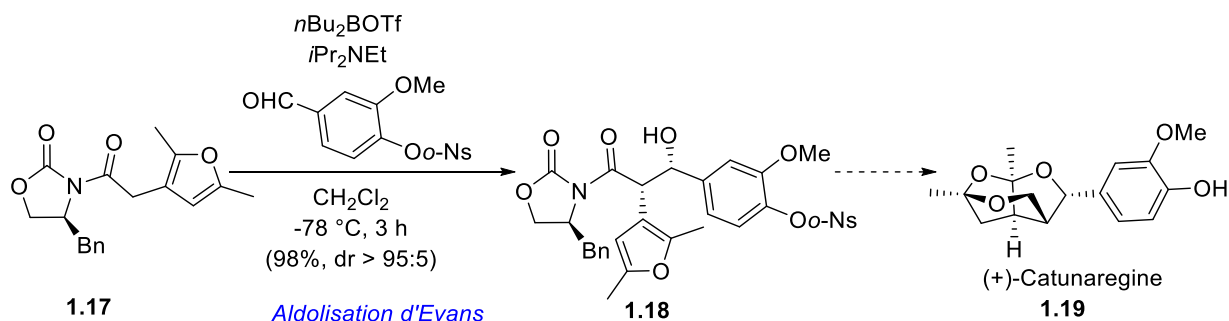


Schéma I.2

Grâce à leur aptitude à se transformer en de nouvelles molécules *via* des réactions d'ouvertures et d'expansion de cycles, les 1,3-oxazolidinones sont connus comme étant des précurseurs de choix pour la synthèse de nouvelles gammes de produits synthétiques simple ou de molécules complexes dotées de propriétés biologiques intéressantes.¹⁷ Ces molécules sont utiles par exemple dans le domaine de la synthèse peptidique¹⁸. En 2018, Elasha et coll. ont employé cet hétérocycle afin d'assurer l'ouverture sélective des peptides cycliques **1.20** et fournir leurs analogues linéaires **1.22** (Schéma I.3).

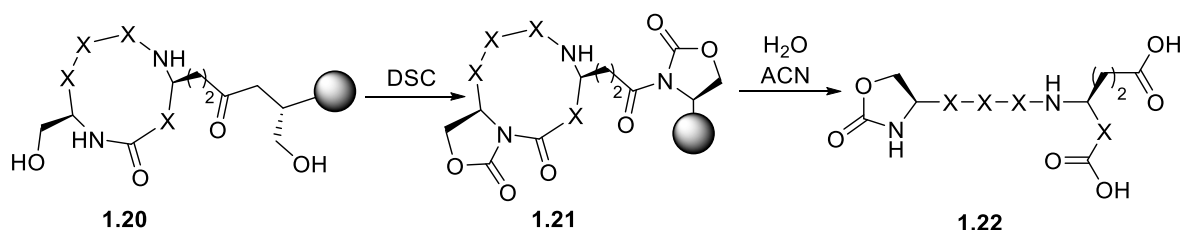


Schéma I.3

¹⁶ Abe, H.; Hikichi, T.; Emori, K.; Yokosuka, A.; Mimaki, Y.; Kobayashi, T.; Ito, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1655–1664.

¹⁷ (a) Meng, J.; Wang, Y.; Qin, Y.; Liu, X-Y. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4122-4124. (b) Guissart, C.; Barros, A.; Barata, L. R.; Evano, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5098–5102.

¹⁸ Elasha, H. E. ; Cohen, R. D. ; Elashal, H. E. ; Raj, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2374–2377.

II. Aperçu bibliographique sur la synthèse des 1,3-oxazolidin-2-ones

Il existe un très grand nombre de stratégies citées dans la littérature qui décrivent la synthèse des 1,3-oxazolidin-2-ones. Nous présenterons dans cet aperçu bibliographique quelques méthodes récentes pour la préparation de ces hétérocycles et qui utilisent des amines, des époxydes, des aziridines, des aminoalcools, etc ..., comme réactifs de départ. Nous avons remarqué que parmi les méthodes décrites pour la synthèse des oxazolidin-2-ones, l'utilisation du dioxyde de carbone¹⁹ pour le coupler avec des molécules fonctionnelles diverses a connu un essor considérable ces dernières années. Enfin, de nombreux systèmes catalytiques ont été utilisés afin de promouvoir ces transformations.

II.1. A partir des aziridines

L'équipe de Stevens²⁰ a rapporté une méthode de préparation de β -chloroamines carbamates **1.23**, précurseurs de nouveaux hétérocycles, à partir d'aziridines **1.24**.

Les auteurs ont montré que l'utilisation d'un solvant dipolaire (DMSO) favorise la cyclisation des β -chloroamines intermédiaires **1.23** en oxazolidinones **1.28**, *via* une substitution nucléophile intramoléculaire (Schéma I.4).

¹⁹ (a) Appel, A. M.; Bercaw, J. E.; Bocarsly, A. B.; Dobbek, H.; DuBois, D. L.; Dupuis, M.; Ferry, J. G.; Fujita, E.; Hille, R.; Kenis, P. J. A.; Kerfeld, C. A.; Morris, R. H.; Peden, C. H. F.; Portis, A. R.; Ragsdale, S. W.; Rauchfuss, T. B.; Reek, J. N. H.; Seefeldt, L. C.; Thauer, R. K.; Waldrop, G. L. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6621-6658. (b) M. Aresta, A. Dibenedetto, A. Angelini, *Chem. Rev.* **2013**, *114*, 1709-1742.

²⁰ Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7679-7689.

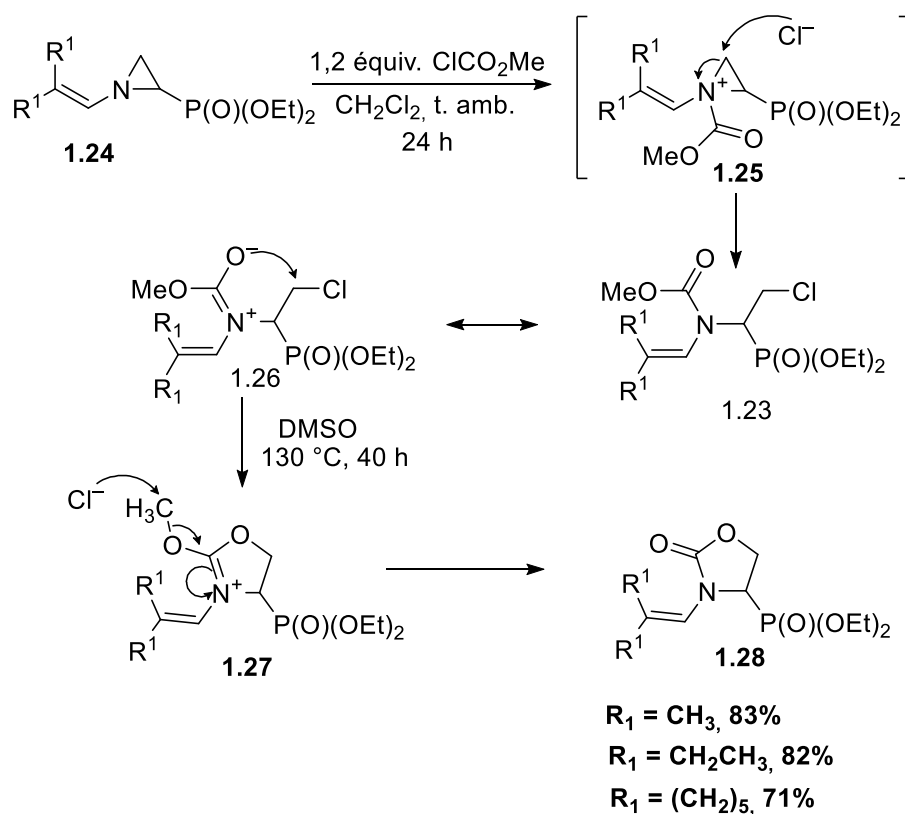


Schéma I.4

Dans la même année, l'équipe de Caruso²¹ s'est intéressée à la synthèse d'oxazolidin-2-ones **1.29** via l'ouverture régio- et stéréocontrôlée d'aziridines hydroxylées **1.30**, suivie d'une expansion de cycle. En effet, la réaction réalisée en présence de l'azoture de sodium dans le DMF à 70 °C, a fourni les 1,3-oxazolidin-2-ones avec de bon rendements allant jusqu'à 94% (Schéma I.5).

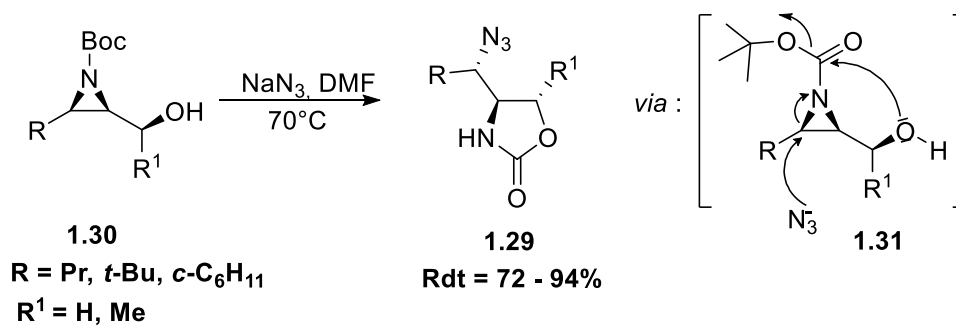


Schéma I.5

²¹ Righi, G.; Ciambone, S.; Pompili, A.; Caruso, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7713–7716.

Une autre façon de transformer les aziridines **1.32** en oxazolidinones **1.33** et **1.34** est la méthode développée par l'équipe de Nguyen²² en 2015. Cette méthode utilise le catalyseur (Salen)Chrome(III) **1.35** pour le couplage du CO₂ avec les aziridines **1.32**. Dans cette transformation, une étude théorique et expérimentale ont montré que les oxazolidinones **1.33** et **1.34** sont produites avec une bonne sélectivité suite à l'ouverture des aziridines du côté de la liaison C-N la plus substituée. Ce catalyseur a montré une efficacité remarquable avec des aziridines mono- et disubstituées (Schéma I.6).

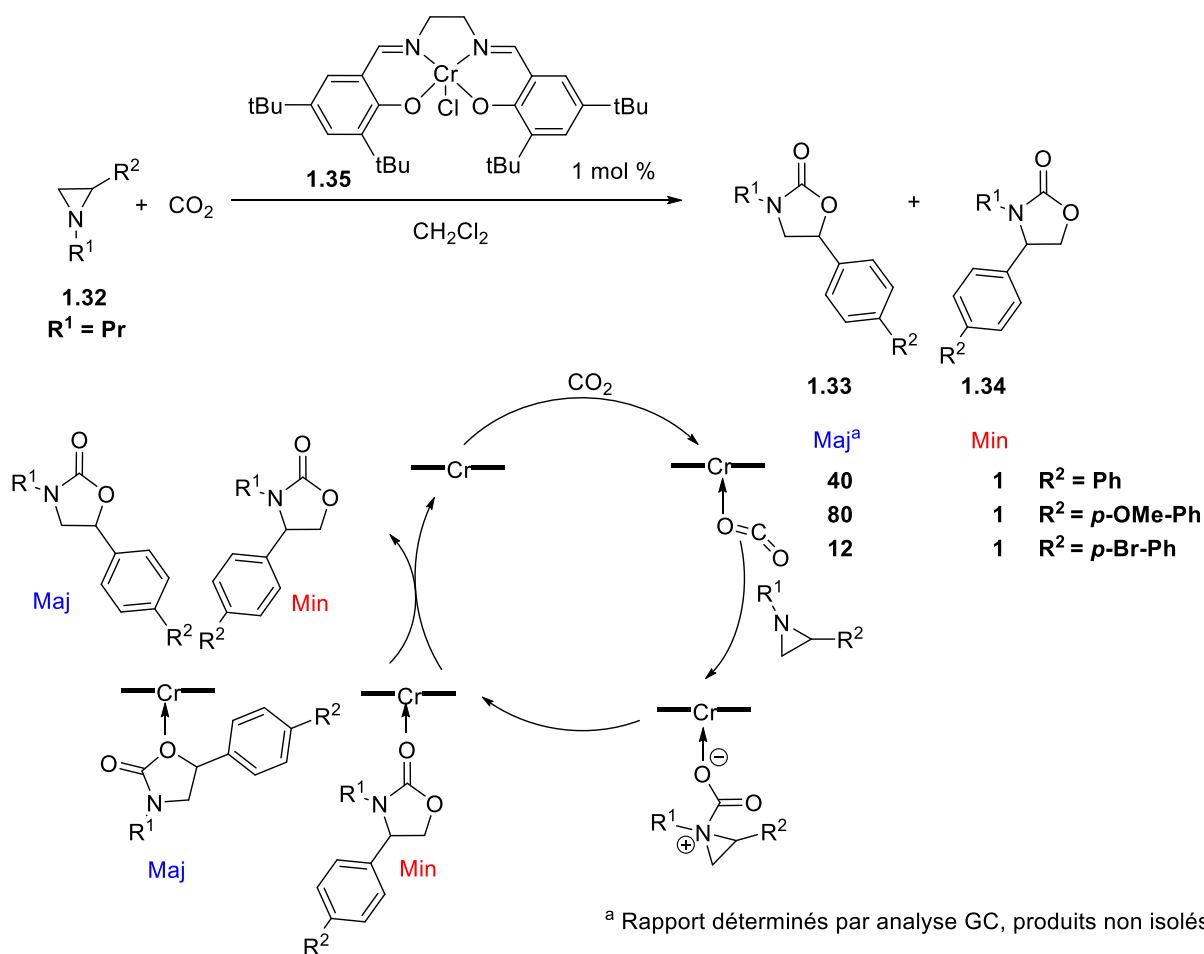


Schéma I.6

II.2. A partir des amines

En 2015, Ikariya et coll.²³ ont montré que des complexes Ag(OAc)(IPr) [IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene] catalysent d'une façon efficace la

²² Adhikari, D. ; Miller, A. W. ; Baik, M-H. ; Nguyen, S. T. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1293-1300.

²³ Yamashita, K.; Hase, S.; Kayaki, Y.; Ikarika, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2334-2337.

carboxylation et la cyclisation des allénylamines **1.36**. Malgré la formation compétitive de produits secondaires en faibles quantités, les cycles à cinq **1.37** sont obtenus avec une haute sélectivité. Dans cette réaction, les complexes Au(OAc)(IPr) et Cu(OAc)(IPr) se sont révélés beaucoup moins efficaces (Schéma I.7).

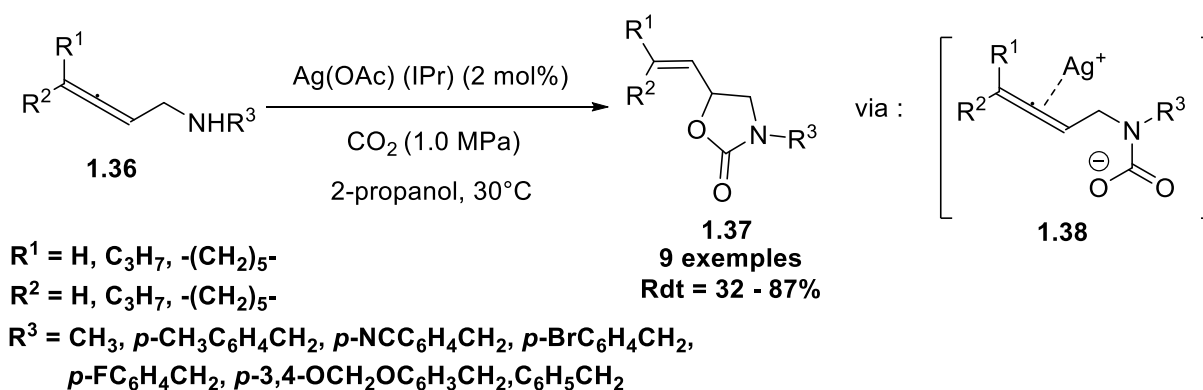
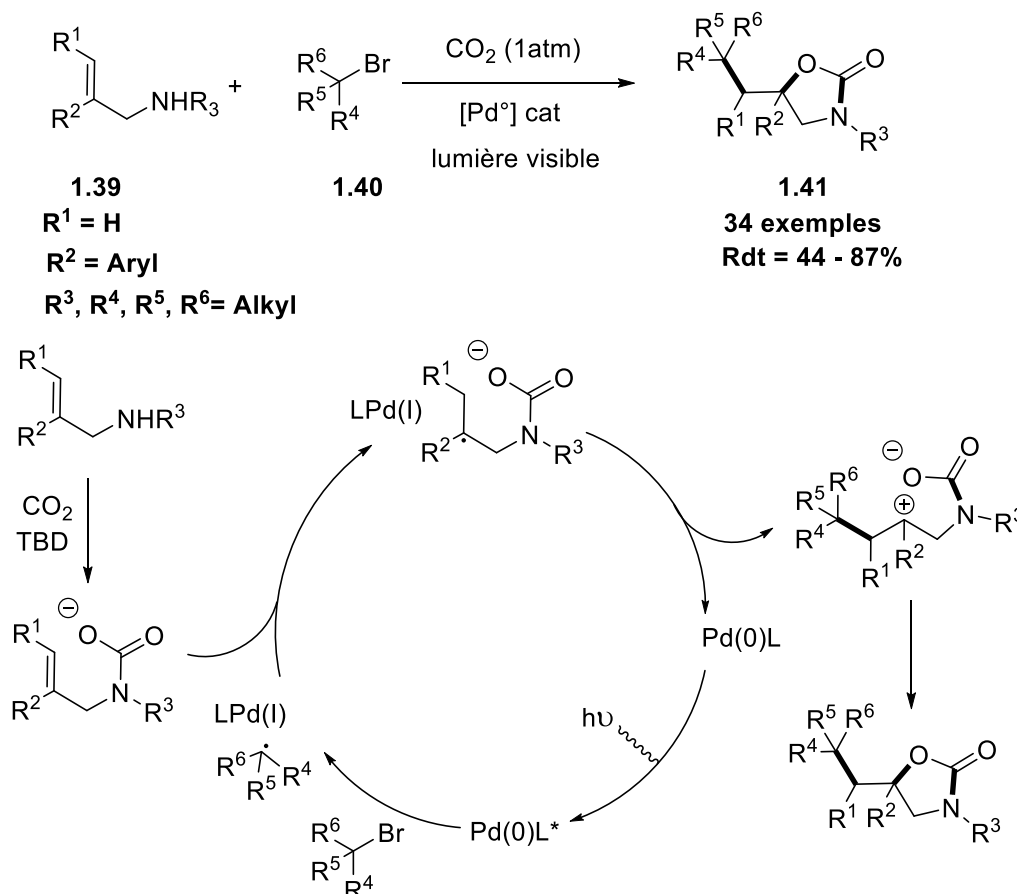


Schéma I.7

Une oxy-allylation sélective d'allénylamines **1.39** avec des bromures d'alkyles inactivés **1.40** et du CO₂ catalysée avec du palladium-tetrakis(triphénylphosphine) (Pd(PPh₃)₄) et sous irradiation avec de la lumière bleu LED a été mise au point par l'équipe de Yu²⁴. Une variété de bromures d'alkyles tertiaires, secondaires et primaires **1.40** a été utilisée dans cette réaction, sous 1 atm de CO₂, pour donner des 2-oxazolidinones **1.41** avec de bons rendements (Schéma I.8).

²⁴ Sun, L.; Ye, J-H.; Zhou, W-J.; Zeng, X.; Yu, D-G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3049-3052.



Récemment, le groupe Fujita²⁵ a décrit l'utilisation de sels d'ammonium quaternaires qui permettent de catalyser la cyclisation carboxylative d'amines propargyliques **1.42** avec du CO_2 pour donner les 2-oxazolidinones correspondantes **1.43**. Les auteurs ont démontré que le fluorure de tetra-*n*-butylammonium est le catalyseur de choix pour cette réaction puisqu'il permet de fournir les composés souhaités avec d'excellents rendements. En effet, ils ont prouvé que la basicité du contre ion du sel de tetraalkylammonium ainsi que la longueur de la chaîne alkyle de ces derniers, sont nécessaires pour obtenir de tels rendements (Schéma I.9).

²⁵ Fujii, A.; Choi, J-C.; Fujita, K-I. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4483-4486.

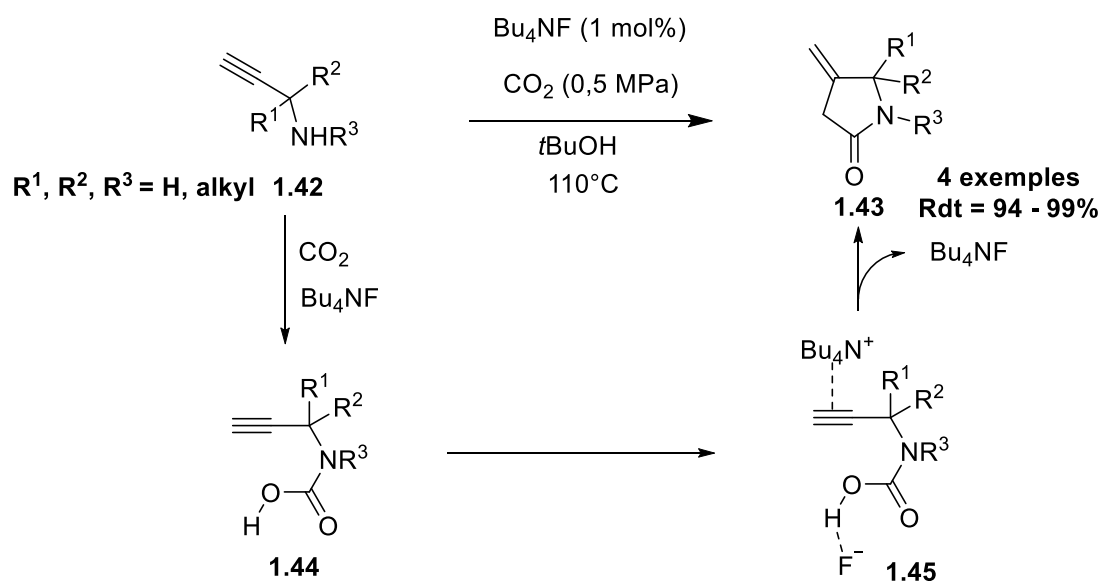


Schéma I.9

II.3. A partir des époxydes

En 2017, Suga et Coll.²⁶ ont décrit la synthèse d'une série d'oxazolidinones **1.46**, dans laquelle des sels de tetraarylphosphonium (TAPS) **1.47** ont catalysé la réaction de couplage [3 + 2] d'isocyanates **1.48** et d'époxydes **1.49**. Dans cette approche, les auteurs ont utilisé pour la première fois un organocatalyseur bifonctionnel capable d'activer, sous sa forme ylure, les époxydes **1.49** pour les faire réagir avec les isocyanates **1.48**. L'étude mécanistique montre qu'elle se déroule en trois étapes : i) formation d'une halohydrine **1.51**, ii) formation d'un carbamate **1.52** et enfin iii) cyclisation en une oxazolidinone **1.46**. Les isocyanates substitués par un groupe aryle ont montré une bonne réactivité par contre ceux portant des groupes aliphatiques ont donné des rendements modestes (Schéma I.10).

²⁶ Toda, Y. ; Gomyou, S. ; Tanaka, S.; Komiyama, Y.; Kikuchi, A.; Suga, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5786-5789.

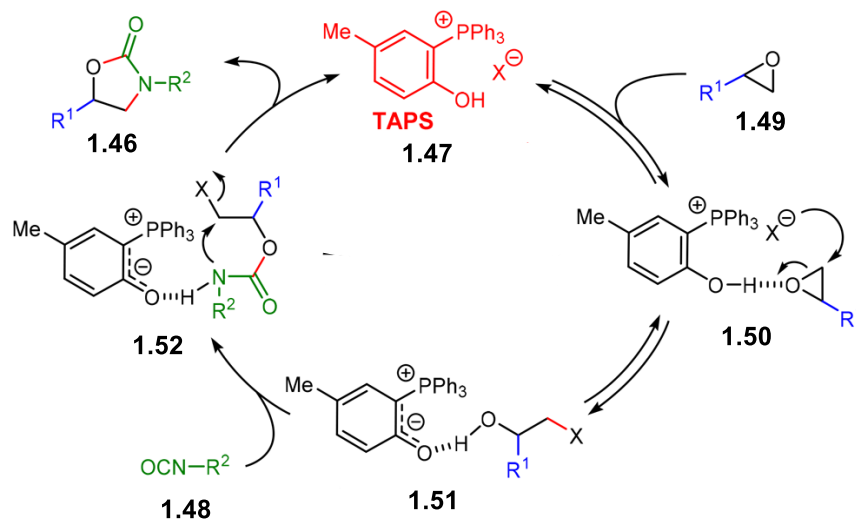
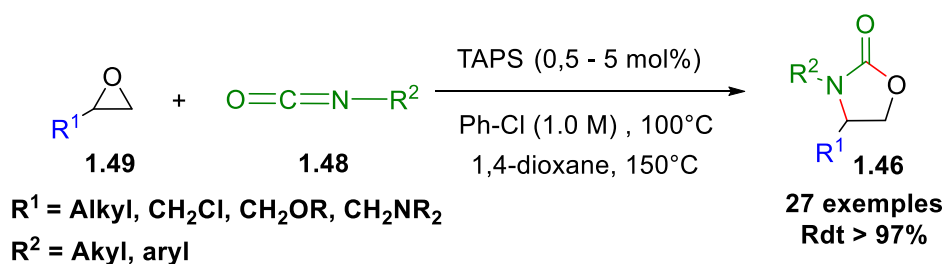


Schéma I.10

Dans un travail plus récent, l'équipe de Kim²⁷ a démontré qu'un mélange d'un catalyseur d'aluminium **1.53**, préparé à partir d'un acide de Lewis (AlMe_3), et un cocatalyseur étaient capable de catalyser la réaction entre des *N*-aryl époxyamines **1.54** et du CO_2 pour donner sélectivement des oxazolidinones **1.55**. Le choix du cocatalyseur dans cette réaction était crucial pour contrôler la sélectivité du produit. En effet, en remplaçant le DMAP par du TBAI, les auteurs ont pu isoler des carbonates cycliques. En plus, toutes les (*S*)-époxyamines **1.54** ont été converties avec succès en (*R*)-oxazolidinones **1.55** sans perte de leur énantio pureté (Schéma I.11).

²⁷ Lee, Y. ; Choi, J. ; Kim, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5036-5039.

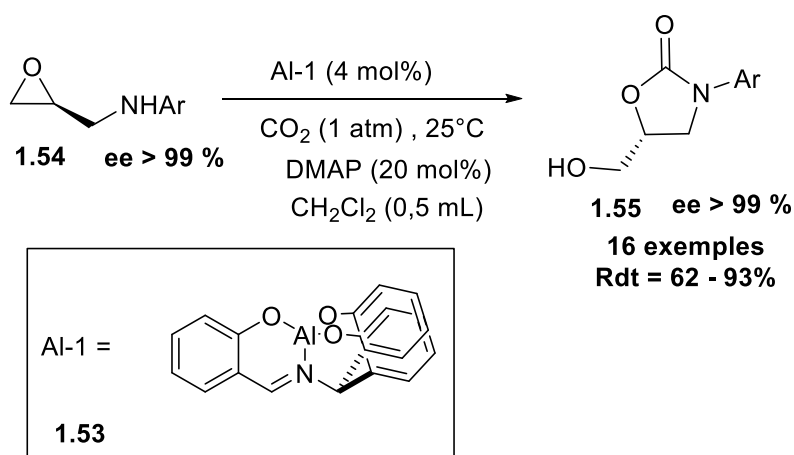


Schéma I.11

II.4. A partir des aminoalcools

Dans ce travail²⁸, les auteurs proposent une synthèse d'oxazolidinones **1.56** en remplaçant les catalyseurs métalliques classiques par des catalyseurs moins toxiques tels que les hydrogencarbonates de potassium (KOH) ou de diisobutylimidazolium [iBu₂IM](HCO₃). Ces catalyseurs ont montré une aptitude intéressante à catalyser la réaction conduisant aux oxazolidinones par couplage d'aminoalcools **1.57** et du diéthylcarbonate **1.58**. Il est à noter que l'hydrogencarbonate de diisobutylimidazolium est le seul catalyseur capable de convertir les *N*-aryl aminoalcools non activés en oxazolidinones d'une manière quantitative. Ces catalyseurs peuvent être recyclés et réutilisés de nouveau (Schéma I.12).

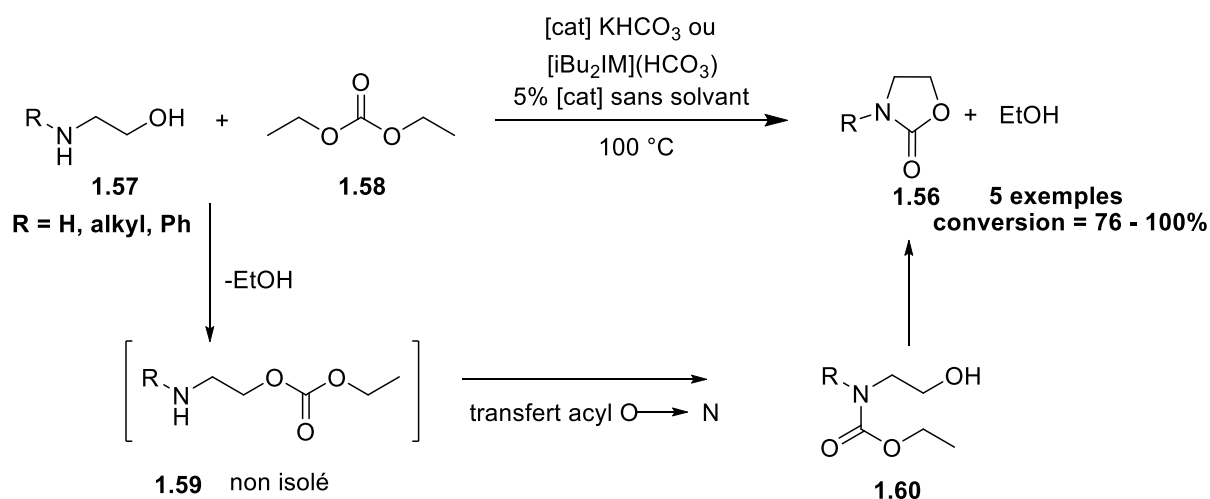


Schéma I.12

²⁸ Fournier, A. H. ; De Robillard, G. ; Devillers, C. H. ; Plasseraud, L. ; Andreu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3514-3518.

II.5. A partir des diols

En 2016, Beller et Coll.²⁹ ont décrit une nouvelle procédure domino pour la synthèse d'oxazolidinones **1.61** catalysée par le Ruthénium, à partir de l'urée **1.62** et de diol vicinaux **1.63**. Cette méthode qui repose sur l'économie d'atomes permet la formation de nouvelles liaisons C-O et C-N avec de bons rendements en utilisant un système catalytique ($\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ /dppf) performant. L'utilisation de substrats simples et la formation de l'eau et de l'ammoniac comme seuls produits secondaires rendent cette méthode respectueuse de l'environnement (Schéma I.13).

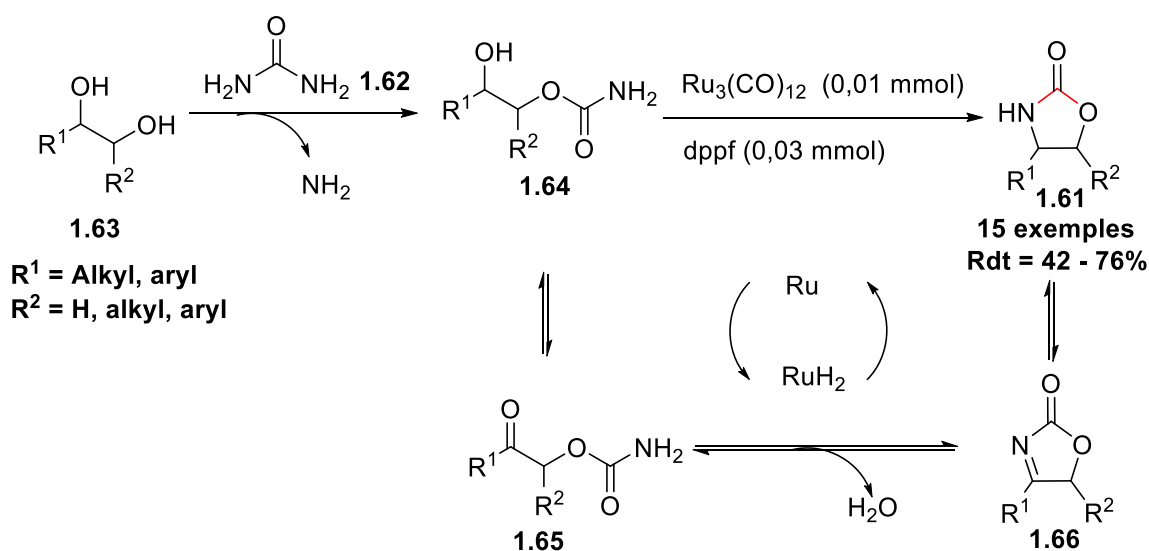


Schéma I.13

II.6. A partir des cétones

L'équipe de Alla³⁰ a développé une nouvelle méthode de synthèse d'oxazolidinones spiro **1.67** selon une réaction multicomposants. Cette transformation domino a été réalisée à partir de cétones **1.68**, d'arylacétylènes **1.69** et d'isocyanates **1.70**, successivement *via* une addition catalytique, une hydroamination et une cyclisation entraînant la formation consécutive de liaisons C-C, C-O et C-N (Schéma I.14).

²⁹ Pena-Lopez, M. ; Neumann, H. ; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7826-7830.

³⁰ Potuganti, G. R. ; Indukuri, D. R. ; Nanubolu, J. B. ; Alla, M. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 15186-15194.

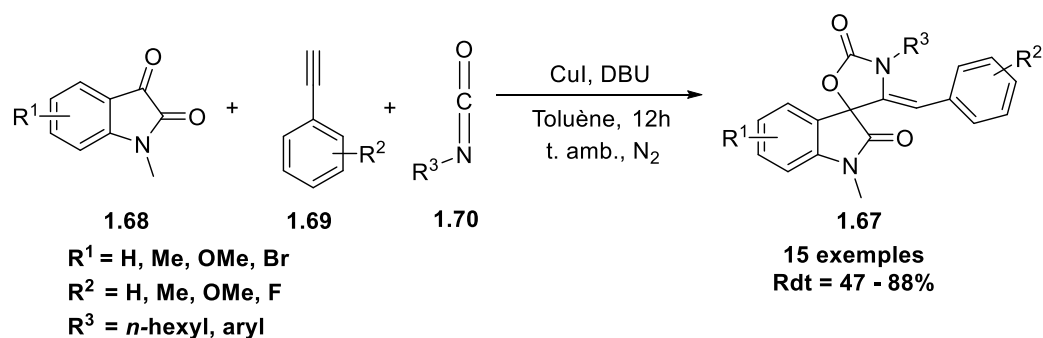


Schéma I.14

II.7. A partir des oléfines

Tepe et coll.³¹ ont développé un nouveau réactif d'hydroxyamination des oléfines **1.71** qui, en présence d'un acide de Lewis, permet d'obtenir les β -bromoamines correspondantes **1.72**. Ces dernières se cyclisent ensuite en oxazolidin-2-ones **1.73**. Les auteurs ont indiqué que la cyclisation intramoléculaire est de type $\text{S}_{\text{N}}1$ ou $\text{S}_{\text{N}}2$ selon la nature du groupe R^2 de la bromoamine intermédiaire (Schéma I.15).

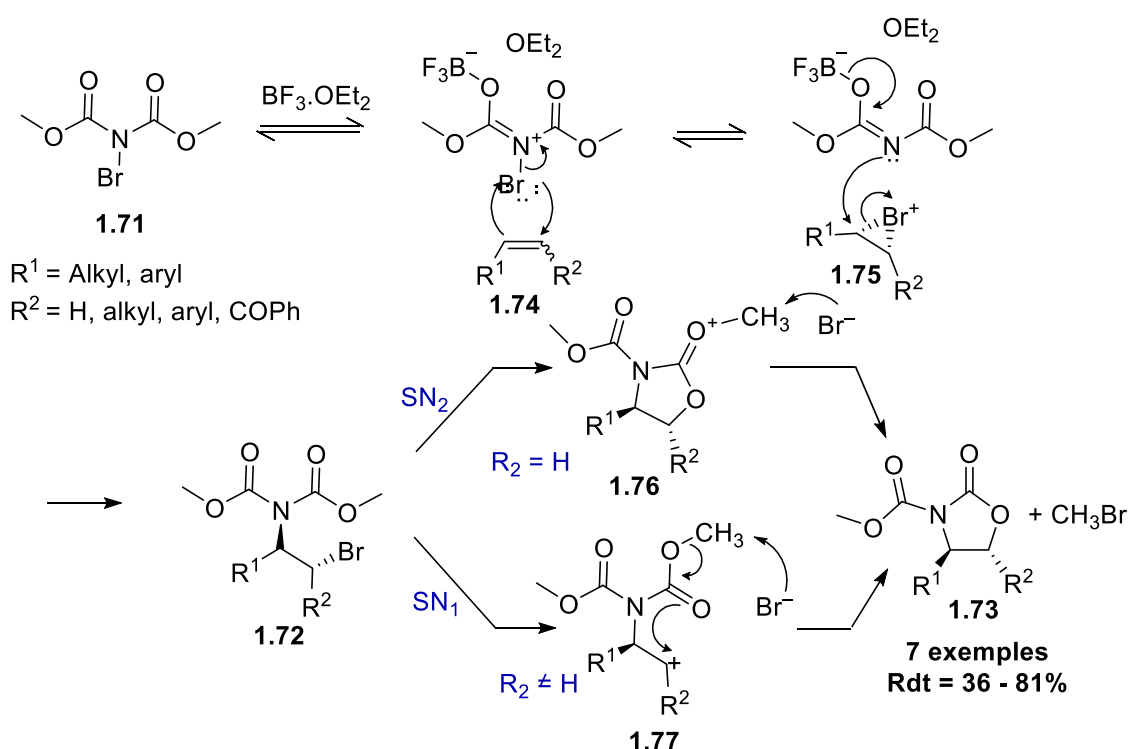


Schéma I.15

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse des 1,3-oxazolidin-2-ones dans la littérature mais elles ne sont pas toutes générales. Certaines d'entre elles ne permettent pas de

³¹ Kuszpit, M. R.; Giletto, M. B.; Jones, C. L.; Bethel, T. K.; Tepe, J. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1440–1445.

donner des carbamates cycliques portant des groupes fonctionnels. D'autres méthodes ne peuvent être employées que pour la préparation des oxazolidinones mono- ou disubstituées.

Dans ce contexte, nous avons envisagé de développer une méthode de synthèse simple et économique des 1,3-oxazolidin-2-ones trisubstituées et polyfonctionnalisées. Pour ce faire, l'exploitation du potentiel synthétique des 1,2-aminoalcools mono- et diesters préparés dans notre laboratoire fera l'objet de cette partie de travail pour préparer des 1,3-oxazolidin-2-ones. L'étude de la réactivité de ces dernières sera développée dans le chapitre 2 pour accéder à une nouvelle famille d'oxazol-2-one-5-carboxylates.

III. Travaux antérieurs du laboratoire

Des travaux précédents, réalisés dans notre laboratoire ont permis de synthétiser des 1,3-oxazolidin-2-ones utilisant différentes méthodes d'accès direct et à partir de différents substrats.

Une première approche³² porte sur la préparation d'oxazolidin-2-ones de configuration *cis* **1.78** à partir des 1,2-aminoalcools monoesters **1.79** *via* une réaction de phosgénation. Au cours de cette synthèse, le carbamate cyclique souhaité **1.78** a été isolé accompagné d'une légère quantité d'aziridine-2-carboxylate correspondante **1.80**. Ce résultat a été expliqué par la compétition entre la chlorocarbonylation de la fonction amine et celle de la fonction hydroxyle (schéma I.16).

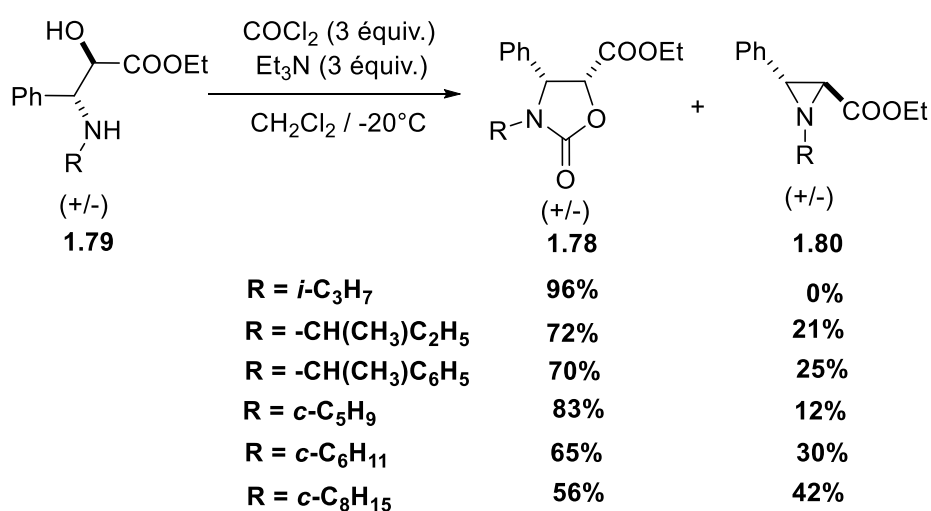


Schéma I.16

³² Kaabi, A.; Besbes, R.. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 111-118.

En effet, la cyclisation intramoléculaire des deux intermédiaires **1.81** et **1.82** permet de former l'oxazolidin-2-one cible de configuration *cis* **1.78**. Il est à noter que l'encombrement stérique causé par le groupe alkyle porté par l'atome d'azote oriente en partie la réaction vers la formation d'un ion aziridinium *via* une substitution nucléophile intramoléculaire du groupe chloroformiate. Cet intermédiaire est déprotoné rapidement par la base présente dans le milieu réactionnel pour fournir l'aziridine-2-carboxylate **1.80** (Schéma I.17).

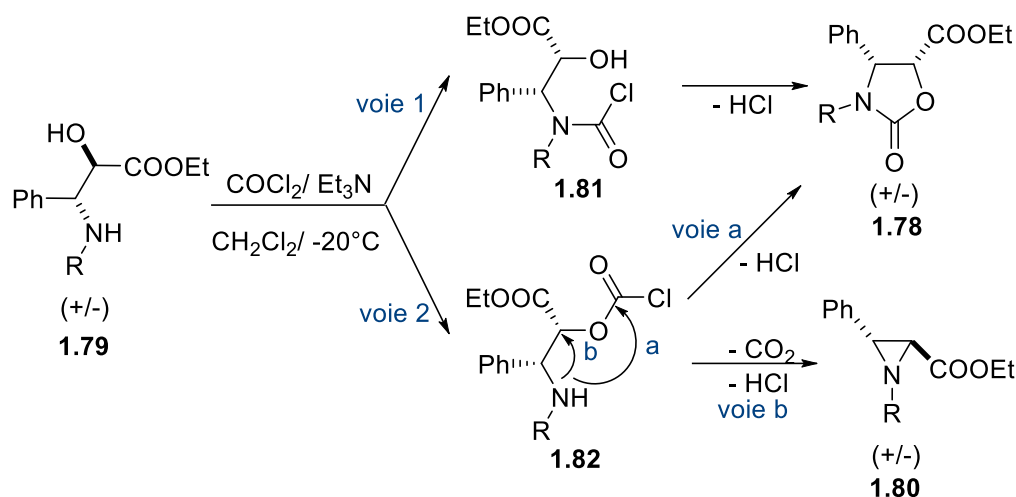


Schéma I.17

Une deuxième approche d'expansion de cycle³² faisant réagir le chloroformiate de méthyle avec les aziridine-2-carboxylates **1.80** obtenues à partir des 1,2-aminoalcools monoesters **1.79** a permis d'obtenir des *trans*-1,3-oxazolidin-2-ones **1.83** régioisomères de celles décrites précédemment (Schéma I.18).

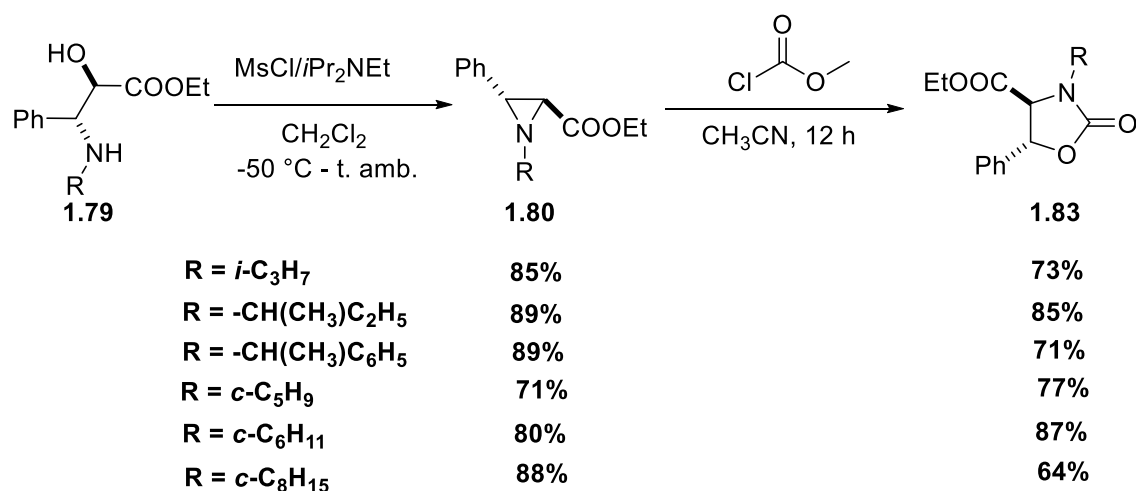


Schéma I.18

La réaction est initiée par l'acylation de l'atome d'azote de l'aziridine **1.80** pour former un intermédiaire clé : l'ion aziridinium **1.84**. Ce dernier subit une ouverture *via* une attaque nucléophile par l'ion chlorure exclusivement sur le carbone benzylique pour donner le β -chlorocarbamate correspondant **1.85**. Ce dernier se cyclise spontanément en produit souhaité **1.83** de configuration *Trans* (Schéma I.19).

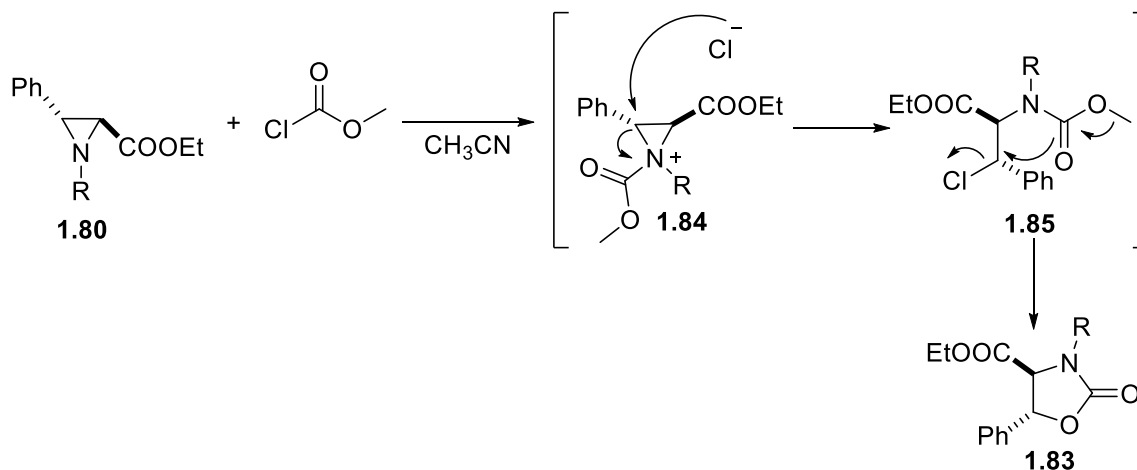


Schéma I.19

Une troisième approche stéréosélective³³ utilise les β -chloroamines diesters **1.86** comme substrats de départ pour former des oxazolidin-2-ones **1.87** de configuration *Trans* uniquement, *via* une séquence tandem d'acylation-cyclisation, sous l'action du chloroformiate de méthyle (Schéma I.20).

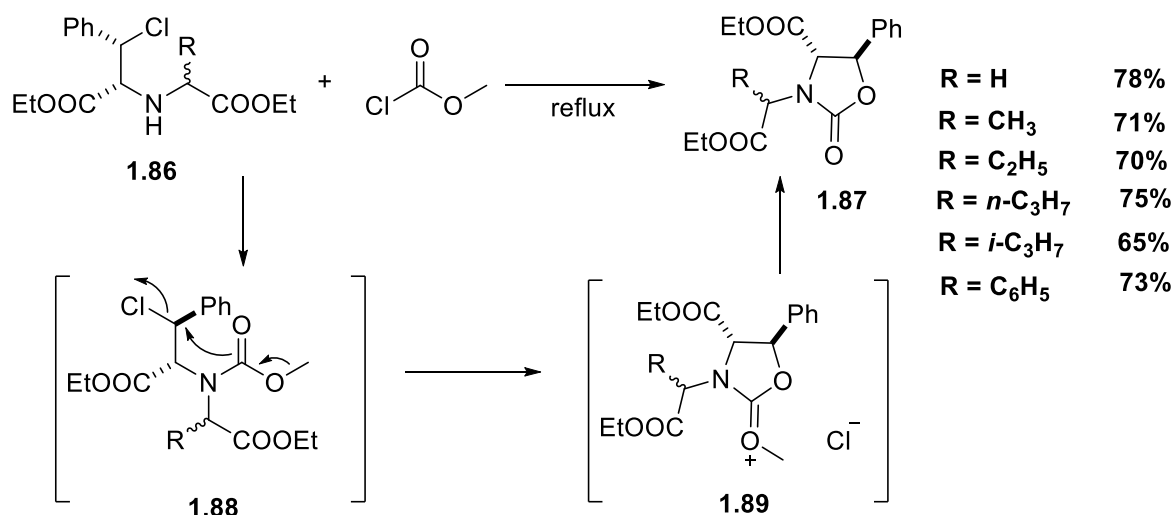


Schéma I.20

³³ Slama, S.; Besbes, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4732-4737.

IV. Travail personnel

Notre équipe de recherche a réussi à développer des méthodes de synthèse des 1,3-oxazolidin-2-ones polysubstituées possédant le groupe éthylcarboxylate sur le carbone C4^{32, 33} et aussi sur le carbone C5³². Afin de diversifier la gamme des oxazolidinones synthétisées au sein de notre laboratoire et obtenir des 1,3-oxazolidin-2-ones 5-carboxylates **1.90** uniquement, nous avons développé une autre voie de synthèse de ces carbamates cycliques à cinq chaînons à partir d'aminoalcools mono- **1.79** et diesters **1.91**.

Cette méthodologie repose sur la formation d'un groupe méthylcarbamate **1.92** dans un premier temps, suivie de l'activation du groupe hydroxyle en deuxième temps, dans le but de cycliser les aminoalcools **1.79** et **1.91** en 1,3-oxazolidin-2-ones **1.90** en créant une nouvelle liaison C-C (Schéma I.21).

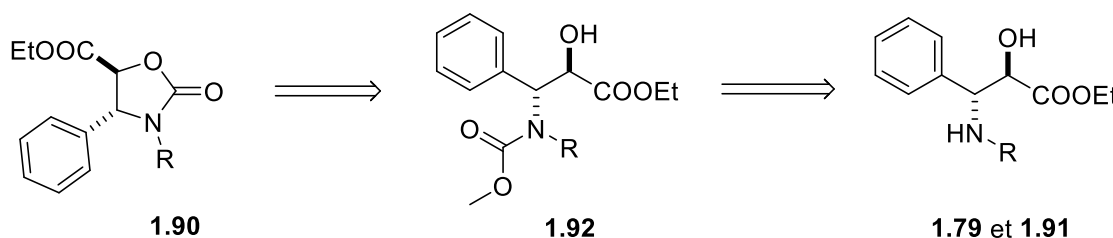


Schéma I.21

Le *trans*- β -phénylglycidate d'éthyle **1.93** a été utilisé comme substrat de départ par notre équipe de recherche pour la synthèse des β -aminoalcools mono-² **1.79** et diesters³⁴ **1.91**. Ces molécules sont des précurseurs potentiels en synthèse hétérocyclique. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'aminoalcools mono- et diesters racémiques de configuration érythro et à l'étude de leur transformation en 1,3-oxazolidin-2-ones.

IV.1 Préparation du *trans*- β -phénylglycidate d'éthyle

Pour préparer cet époxyde, nous avons oxydé le (*E*)-cinnamate d'éthyle **1.94** par de l'acide métachloroperoxybenzoïque **1.95** (*m*-CPBA). La réaction se fait selon un mécanisme d'addition concertée. C'est une addition *syn* stéréospécifique. Le *trans*- β -phénylglycidate d'éthyle **1.93** est isolé sous forme d'un mélange racémique (Schéma I.22).

³⁴ Ould Elemine, B.; Besbes, R.; Ennigrou, M. R. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3989–4004.

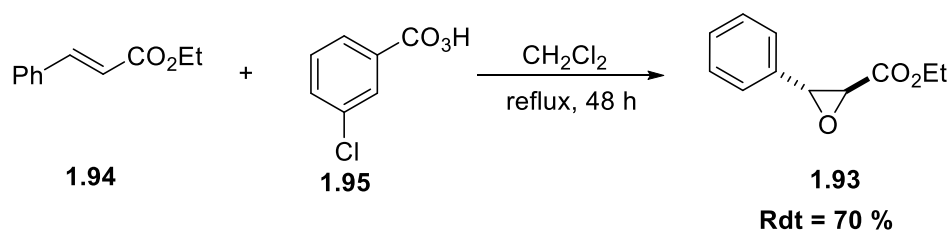


Schéma I.22

IV.2 Préparation d'aminoalcools mono- et diesters

Afin d'accéder aux β -aminoalcools diesters racémiques **1.91** de configuration érythro, nous avons utilisé le même protocole développé par notre équipe de recherche³⁴ (Schéma I.23).

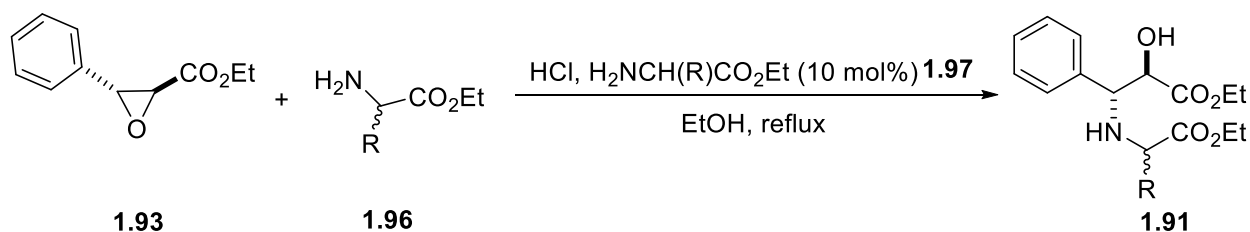


Schéma I.23

Avant de faire réagir l'aminoester sur l'époxyde **1.93**, nous avons libéré l'aminoester **1.96** de son chlorhydrate **1.97** en le traitant par l'éthanoate de sodium dans l'éthanol (Schéma I.24)

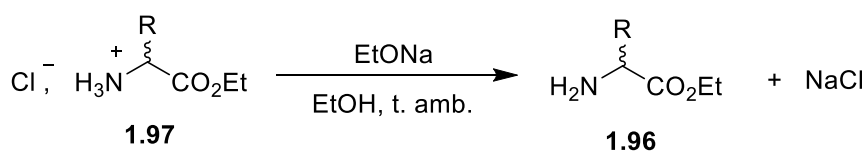


Schéma I.24

Cette étape a permis d'obtenir une amine fonctionnelle qui, en réagissant sur l'époxyde **1.93** au reflux de l'éthanol et en présence d'une quantité catalytique du chlorhydrate de l'aminoester utilisé (10 mol%), a fourni sélectivement les 1,2-aminoalcools **1.98** – **1.101** (Schéma I.25).

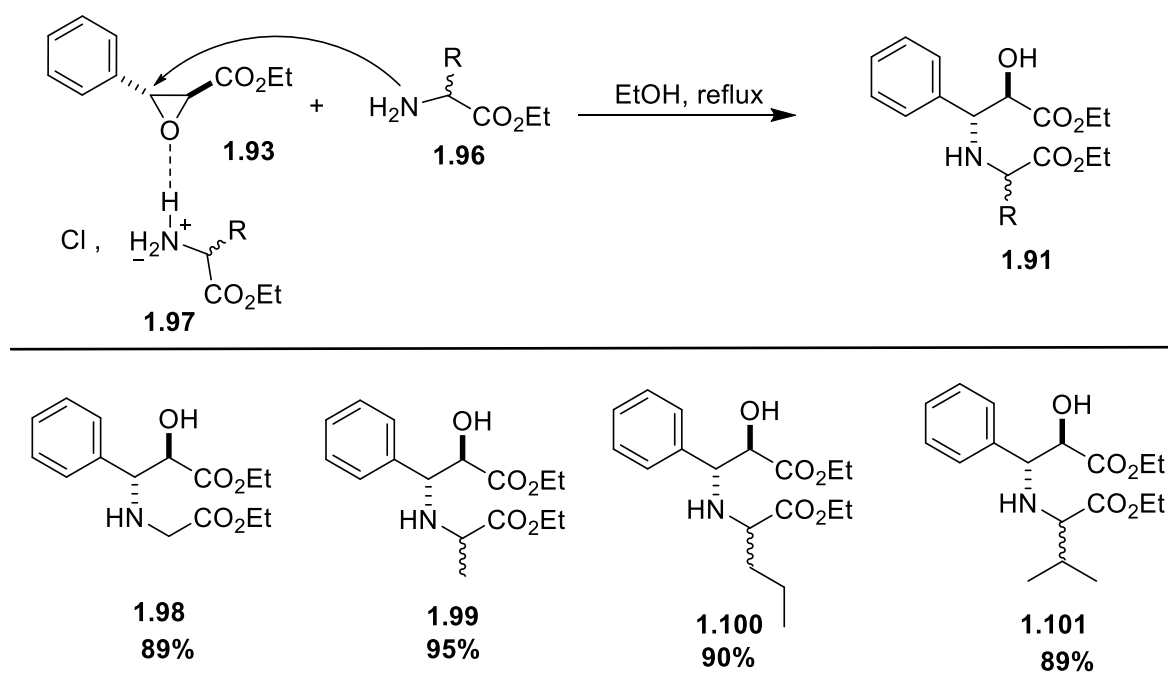


Schéma I.25

L'ajout de quantité catalytique de **1.97** (10 mol%), le sel chlorhydrique de **1.96**, dans le milieu réactionnel a permis d'accélérer la vitesse de cette transformation et d'améliorer le rendement en aminoalcool **1.91**. En effet, son rôle réside dans la chélation de l'oxygène du pont époxydique par le proton acide du sel d'ammonium, ce qui a affaibli davantage la liaison C-O et a facilité son attaque par l'amine sur le carbone benzylique, *via* une substitution nucléophile d'ordre 2.

La synthèse des aminoalcools monoesters a été réalisée selon les travaux décrits par notre équipe de recherche² en 2004. Des premiers essais d'ouverture du cycle époxydique dans des solvants aprotiques, tels que le toluène et l'acétonitrile, n'ont permis d'obtenir que des résultats négatifs. Ces échecs sont dus à la faible solubilité du substrat de départ. Lorsque la réaction est réalisée dans l'éthanol, l' aminoalcool souhaité **1.79** a été isolé accompagné d'un sous-produit qui s'est avéré l'amide correspondant **1.103**. Le changement de l'éthanol par le tert-butanol, un solvant protique encombré, a favorisé la formation unique de l' aminoalcool désiré. Il est important de noter que l'utilisation d'une amine qui n'est pas encombré peut donner la formation de **1.79** et d'une quantité non négligeable du sous-produit **1.103** (Schéma I.26).

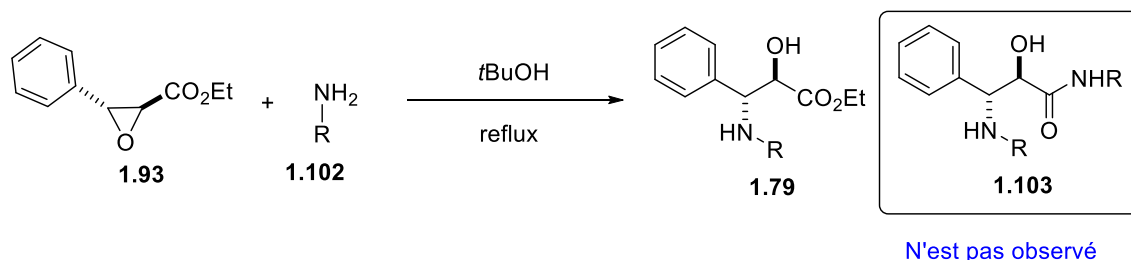


Schéma I.26

L'ouverture du β -phényl glycidate d'éthyle **1.93** s'effectue en le faisant réagir avec une amine primaire **1.102** portant un groupe alkyle, où le carbone directement lié à l'atome d'azote est un carbone tertiaire. Le mélange réactionnel est porté au reflux de l'alcool *tert*-butylique qui permet de solubiliser les substrats et de favoriser l'ouverture de l'époxyde grâce à la formation d'une liaison hydrogène entre l'oxygène du pont époxydique et l'hydrogène porté par l'atome d'oxygène du solvant. L'encombrement stérique causé par le solvant et l'amine utilisée oriente la réaction vers la formation unique de l'α-aminoalcool désiré (Schéma I.27).

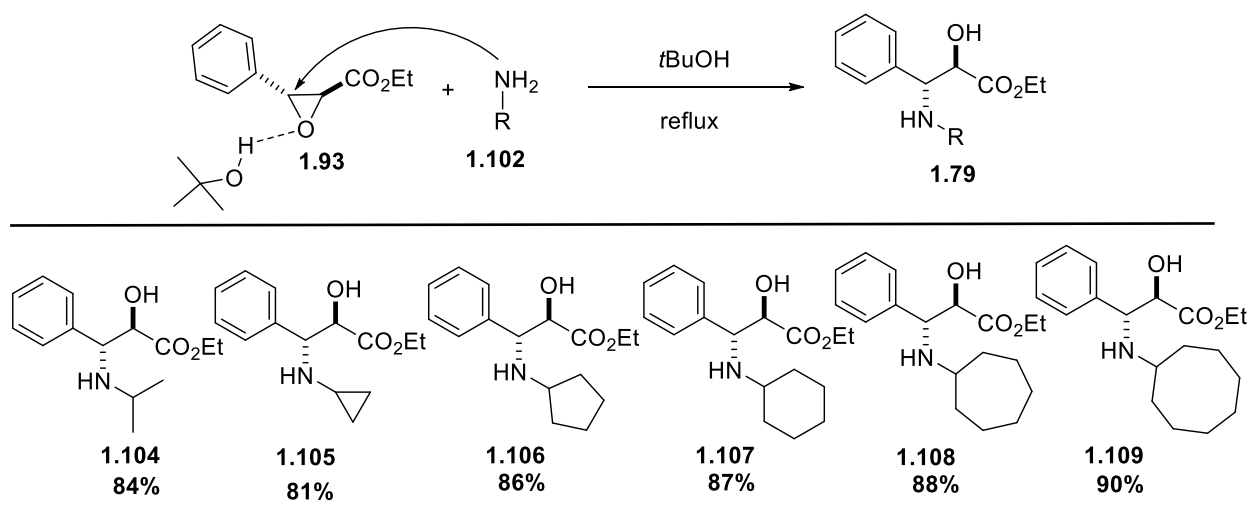


Schéma I.27

IV.3 Préparation des aminoalcools *N*-méthylcarbamates

Dans un premier essai, l'α-aminoalcool **1.98** et 1,1 équivalent du chloroformiate de méthyle ont été mélangés dans l'acétonitrile à 0 °C et agités à la température ambiante pendant 24 h. Ces conditions opératoires ont permis la formation unique du produit *N*-protégé **1.110** avec un

rendement modéré (41%). Nous avons pensé que l'utilisation d'une base dans cette réaction pourrait améliorer le rendement, puisque l'aminoalcool de départ **1.98** a probablement joué ce rôle dans cette transformation.

Nous avons repris cette réaction dans les mêmes conditions opératoires précédentes et en utilisant 1,1 équivalents de chloroformiate de méthyle et 1,1 équivalents de triéthylamine. Dans ces conditions, la conversion en produit souhaité n'a pas été totale non plus. L'augmentation des proportions des réactifs à 2,3 équivalents chacun (voir tableau ligne 2) a mené au produit **1.110** avec un rendement acceptable (71%).

Dans un troisième essai, nous avons pu améliorer davantage le rendement de la réaction (94%) en remplaçant la triéthylamine par la diisopropyléthylamine (*iPr*₂NEt). Il est clair que l'amélioration du rendement de la réaction peut être assurée en opérant en présence d'une base encombrée et dans des conditions douces (Schéma I.28).

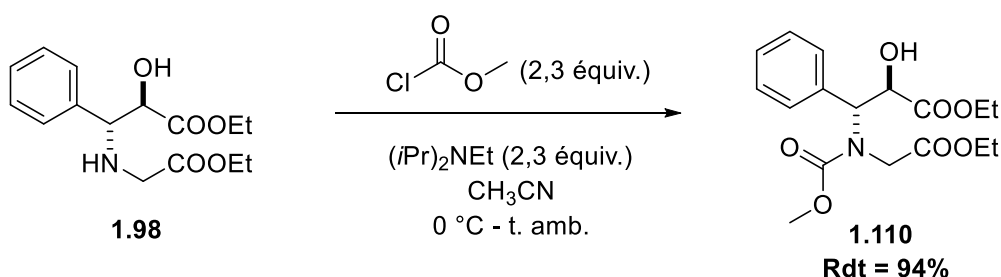


Schéma I.28

Encouragés par ce résultat, nous avons essayé d'appliquer ces conditions expérimentales à d'autres aminoalcools mono et diesters (Schéma I.29).

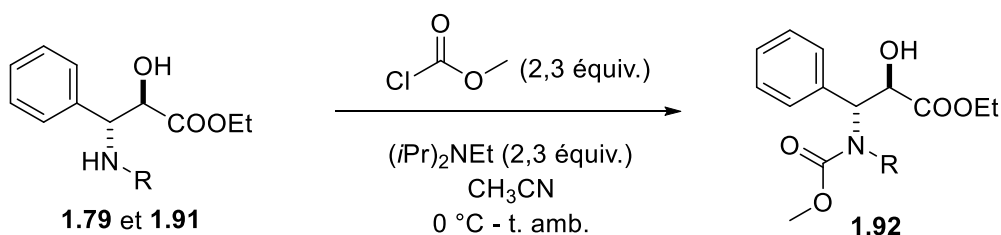


Schéma I.29

Malheureusement, aucune réactivité n'a été observée lorsque l'aminoalcool diesters, utilisé comme réactif de départ, porte un groupe R différent de H (R= Me, Et, *iPr*). D'autres échecs ont été rencontrés en augmentant le temps de la réaction à 24 heures et même en opérant au reflux de l'acétonitrile pendant 24 heures. Ce résultat montre clairement l'effet

préjudiciable de l'augmentation de l'encombrement stérique induite par la substitution de l'atome d'azote.³⁵ Par contre, dans ces mêmes conditions opératoires, les aminoalcools moesters **1.103-1.108** ont été transformés avec succès en carbamates correspondants **1.115-1.120** avec de bons rendements (73% - 81%) (Tableau I.1).

Tableau I.1 : Synthèse d'aminoalcools *N*-méthylcarbamates **1.92**

Essai	Produit	R	Base	n équiv	Température (°C)	Temps (h)	Rendement ^a (%)
1	1.110	CH ₂ CO ₂ Et	-	1.1	0 °C –t.amb.	24	41
2	1.110	CH ₂ CO ₂ Et	Et ₃ N	2.3	0 °C –t.amb.	12	71
3	1.110	CH ₂ CO ₂ Et	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	94
4	1.111	CH(CH ₃)CO ₂ Et	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	n.r.
5	1.112	CH(<i>n</i> -C ₃ H ₇)CO ₂ Et	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	n.r.
6	1.113	CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)CO ₂ Et	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	24	n. r.
7	1.114	CH(<i>i</i> -C ₃ H ₇)CO ₂ Et	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	reflux	24	n. r.
8	1.115	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	81
9	1.116	<i>c</i> -C ₃ H ₅	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	80
10	1.117	<i>c</i> -C ₃ H ₉	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	78
11	1.118	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	76
12	1.119	<i>c</i> -C ₇ H ₁₃	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	75
13	1.120	<i>c</i> -C ₈ H ₁₅	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2.3	0 °C –t.amb.	12	73

^aRendement en produit isolé

Les analyses spectroscopiques de RMN ¹H et RMN ¹³C effectuées, confirment bien les structures des aminoalcools *N*-méthylcarbamates **1.92** synthétisés. Néanmoins, nous avons remarqué sur le spectre de RMN ¹H de l'aminoalcool *N*-méthylcarbamate **1.110**, la présence d'un dédoublement des signaux de résonance relatifs aux protons portés par C2 et C3. Ce dédoublement est probablement dû à l'existence de deux rotamères *s-cis* et *s-trans* en état d'équilibre dynamique (70% / 30%) (Figure I.4).

³⁵Kaabi, A.; Ould Elemine, B.; Besbes, R. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1472-1480.

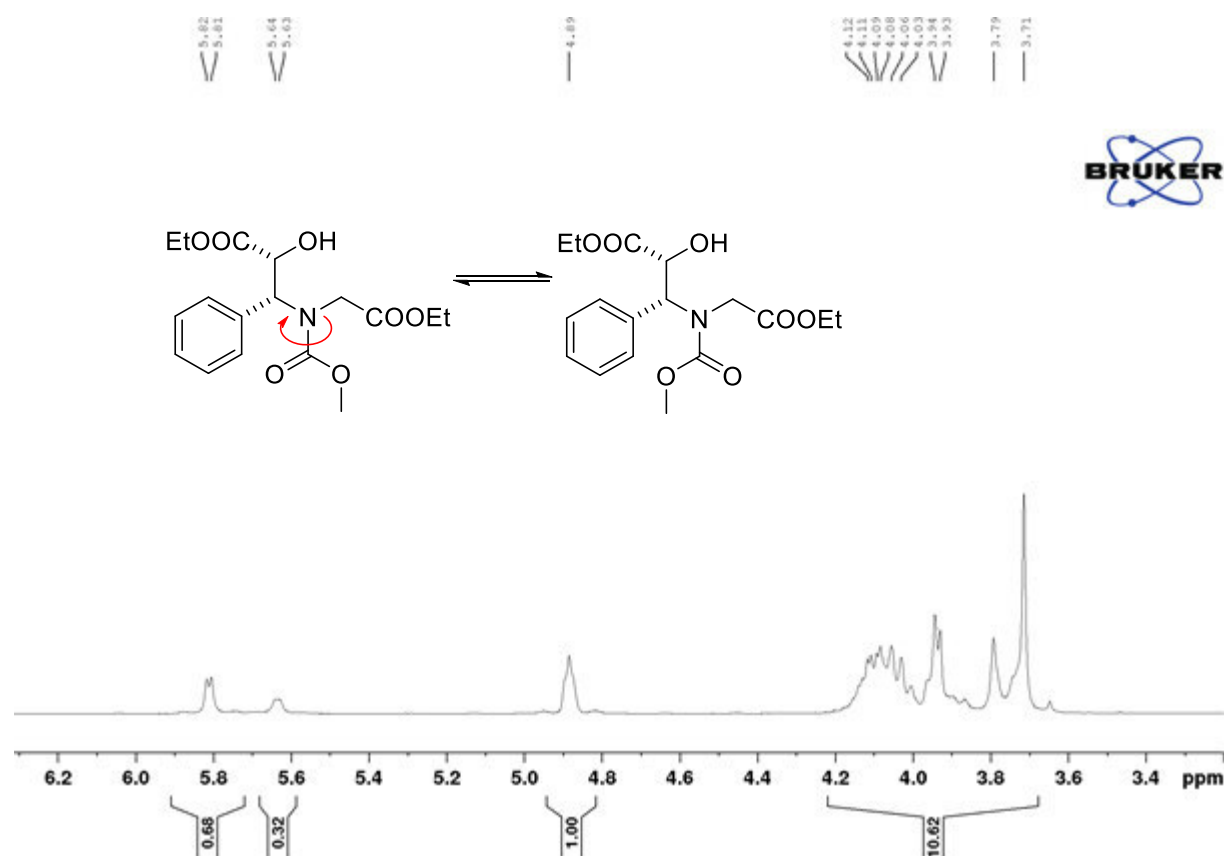


Figure I.4

IV.4 Préparation de *trans*-1,3-oxazolidin-2-ones

Dans ces réactions, nous avons utilisé les aminoalcools *N*-méthylcarbamates **1.92** comme précurseurs afin de préparer des 1,3-oxazolidin-2-ones **1.90** de configuration *trans* (Schéma I.30).

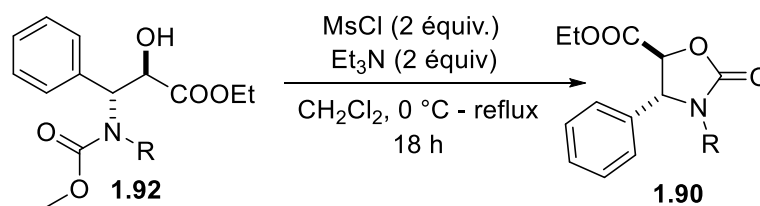


Schéma I.30

Dans un premier essai, nous avons mélangé le carbamate **1.110** avec 2 équivalents de chlorure de mésyle et de la triéthylamine à 0°C, dans le dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel a été porté ensuite au reflux du dichlorométhane pendant 18 heures. Le carbamate cyclique souhaité **1.121** a été isolé avec un rendement satisfaisant (84%). Dans cette réaction, le chlorure de mésyle a permis d'activer le groupe hydroxyle en formant un premier

intermédiaire mésylate **1.122** et c'est en chauffant le milieu réactionnel que la cyclisation s'est produite par substitution nucléophile du mésylate par l'oxygène du carbonyle du carbamate voisin, pour former la *trans*-1,3-oxazolidin-2-one **1.121**, régioisomère de celle synthétisées par notre équipe **1.87** ($R = H$) (Schéma I.31).

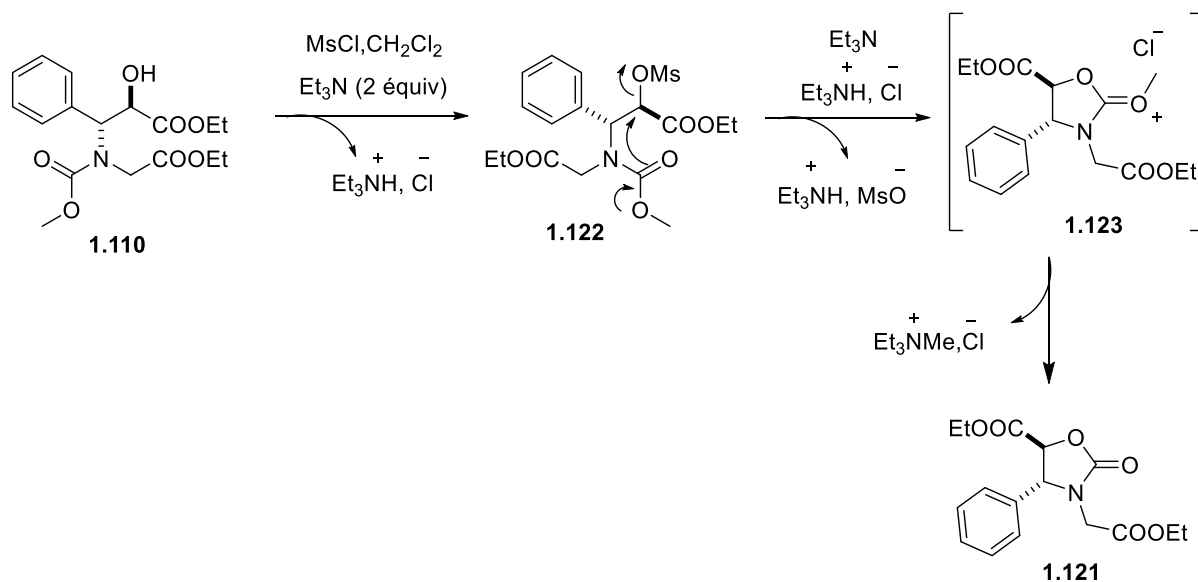


Schéma I.31

Ces conditions opératoires ont été testées sur les carbamates **1.115-1.120** et les carbamates cycliques correspondants **1.124-1.129** ont été isolés avec de bons rendements (Figure I.5).

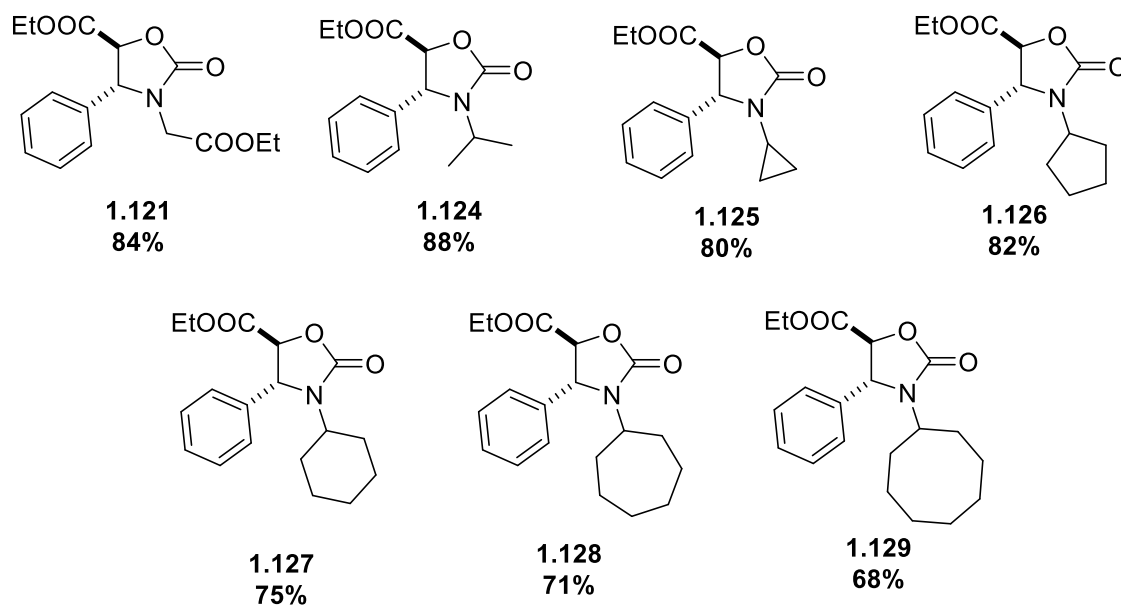


Figure I.5

IV.5 Préparation de *cis*-1,3-oxazolidin-2-ones

Ces conditions réactionnelles n'ayant pas permis de convertir les aminoalcools diesters **1.99-1.101** en oxazolidinones désirées nous étions dans l'obligation de trouver une méthode de synthèse alternative plus efficace. Pour cela, nous avons eu recours à une autre voie de synthèse, qui utilise le phosgène comme agent de carbonylation dans des conditions douces (Schéma I.32).

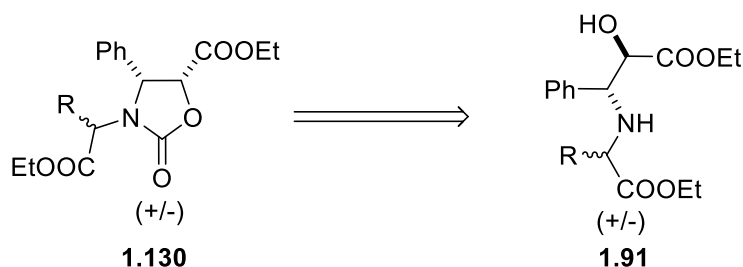


Schéma I.32

En effet, pour transformer l' aminoalcool **1.98** en carbamate cyclique **1.131**, 1,5 équivalents de phosgène ont été additionnés goutte à goutte à une solution de **1.98** et 3 équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane anhydre à basse température (-20 °C). Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes pour former la 1,3-oxazolidin-2-one de configuration *cis* (**1.131**) avec un rendement de 67%. Ce rendement a été amélioré en remplaçant la triéthylamine par la diisopropyléthylamine (81%). Contrairement aux aminoalcools monoesters³², la RMN du ¹H du brut réactionnel a montré la formation unique du produit désiré sans être accompagné de l'aziridine-2-carboxylate correspondante.

La formation du carbamate cyclique **1.131** peut être expliquée par le mécanisme présenté dans le schéma I.32. L'action du phosgène sur l' aminoalcool correspondant **1.98** permet de former dans un premier temps, l'intermédiaire aminoalcool *N*-chlorocarbonylé **1.132**. Ce dernier subit ensuite une cyclisation intramoléculaire pour donner le produit final **1.131**. Au cours de cette réaction, la base a permis de libérer l'ammonium chlorocarbonylé de son sel et de piéger le HCl dégagé (Schéma I.33).

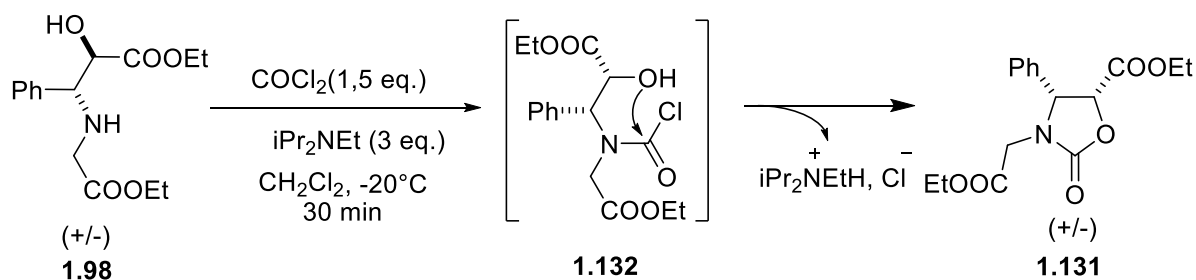


Schéma I.33

Les conditions de la réaction optimisées pour **1.98** ont été appliquées pour les aminoalcools diesters ($R \neq H$) (Figure I.6).

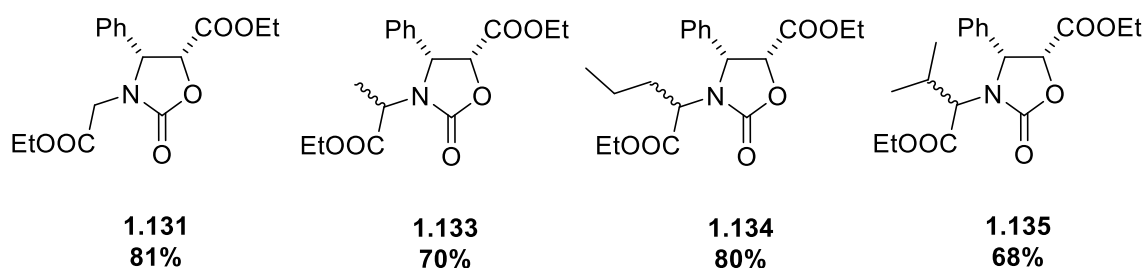


Figure I.6

En se basant sur les spectres RMN ^1H des 1,3-oxazolidin-2-one **1.121** et **1.131**, nous avons constaté que les deux protons vicinaux H-4 et H-5 sont bien résolus et donnent des constantes de couplage respectivement de l'ordre de $J = 6,2 \text{ Hz}$ et de $J = 9,6 \text{ Hz}$. La comparaison de ces valeurs avec celles des oxazolidin-2-ones synthétisées dans notre laboratoire^{32,33} ($J_{\text{Cis}} = 9,2-9,6 \text{ Hz}$; $J_{\text{Trans}} = 4-6 \text{ Hz}$), confirme la configuration *trans* de **1.121** et la configuration *cis* de **1.131** (Figure I.7).

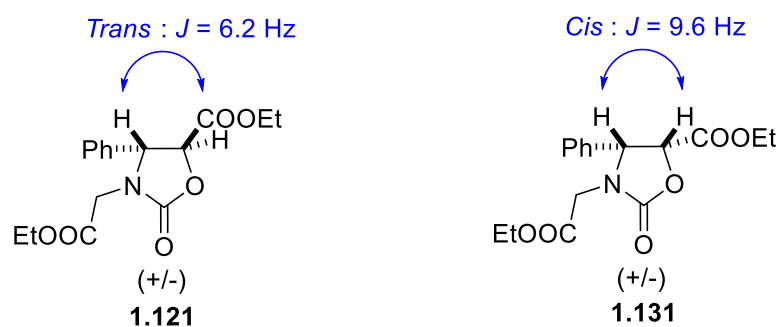


Figure I.7

Lorsque nous avons entamé ce travail, le seul réactif de carbonylation disponible au laboratoire était le phosgène. Cependant, nous avons pensé plus tard au diphosgène³⁶ qui pourrait être une alternative à ce réactif compte tenu de sa moindre toxicité mais surtout de sa plus grande facilité de manipulation. Nous avons commencé alors à chercher les conditions optimales qui permettent d'obtenir une oxazolidinone **1.131** avec un bon rendement. Pour atteindre notre objectif, nous avons varié la quantité de diphosgène (0,85 équiv - 1,7 équiv) et la nature de la base utilisés (Et₃N, iPr₂NEt), la température du milieu réactionnel (25°C – 50°C) et le temps de la réaction (36h – 48h) (Tableau I.2). Le meilleur résultat a été obtenu en réalisant la réaction en présence de 1,7 équivalents de diphosgène, 7 équivalents de diisopropyléthylamine et en chauffant à 50°C pendant 48h (Schéma I.34).

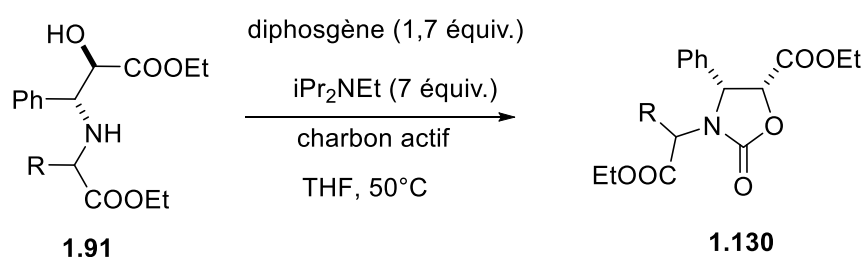


Schéma I.34

Tableau I.2 : Optimisation de la réaction de carbonylation avec du diphosgène

Essai	Produit	R	Diphosgène (n equiv.)	Base (n equiv.)	Temps (h)	Températures (°C)	Rendement (%) ^a
1	1.131	CH ₂ CO ₂ Et	0.85	-	36	25	28
2	1.131	CH ₂ CO ₂ Et	0.85	Et ₃ N (7)	48	25	15
3	1.131	CH ₂ CO ₂ Et	0.85	Et ₃ N (7)	48	50	36
4	1.131	CH ₂ CO ₂ Et	1.70	Et ₃ N (7)	48	50	59
5	1.131	CH ₂ CO ₂ Et	0.85	iPr ₂ NEt (7)	48	50	45
6	1.131	CH ₂ CO ₂ Et	1.70	iPr ₂ NEt (7)	48	50	78
7	1.133	CH(CH ₃)CO ₂ Et	1.70	iPr ₂ NEt (7)	48	50	67

^aRendement en produit isolé

³⁶ Alouane, N.; Boutier, A.; Baron, C.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Synthesis* **2006**, 5, 885-889.

V. Conclusion

Le but principal de ce travail était de synthétiser de nouvelles 1,3-oxazolidinones 5-carboxylates de configurations *cis* et *trans* à partir de 1,2-aminoalcools mono- et diesters. La transformation de ces aminoalcools en hétérocycles à cinq chaînons stéréoisomères, nous a amené à suivre deux voies de synthèse différentes. Ainsi, les oxazolidinones **1.90** de configuration *trans* ont été synthétisées en deux étapes. Dans la première étape, nous avons réussi l'acylation des aminoalcools monoesters **1.79** et diester **1.108** en présence du chloroformiate de méthyle. Nous avons obtenu uniquement le produit de protection de la fonction amine. Par la suite, nous avons transformé les aminoalcools *N*-carbamates **1.92** résultant en oxazolidinones **1.90**, en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine.

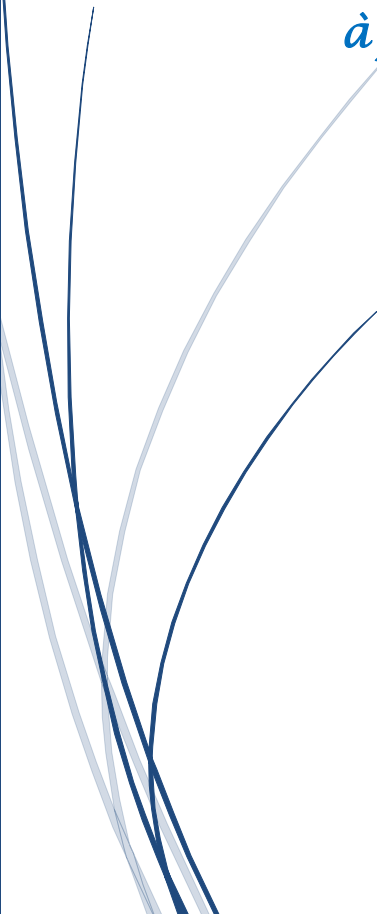
D'un autre côté, la synthèse des oxazolidinones **1.130** de configuration *cis* a été réalisée plus simplement, par cyclisation des aminoalcools diesters **1.98-1.101** en présence du phosgène et de la diisopropyléthylamine. Nous avons montré aussi qu'il est possible de remplacer dans cette réaction le phosgène par le diphosgène, moins toxique.

Comparées par les méthodologies de synthèse décrites dans la littérature et celles déjà réalisées par notre équipe de recherche, ces deux méthodes de synthèse sont économiques et ont permis d'obtenir les molécules désirées d'une façon sélective. D'autre part, nous avons utilisé des substrats faciles à préparer, stables et qui ne se dégradent pas facilement après la purification de leurs bruts réactionnels.



Chapitre 2

*Synthèse d'Oxazol-2-ones
à partir de 1,3-Oxazolidin-2-ones*



I. Synthèse d'oxazolones

I.1. Introduction

Le motif oxazolone est l'un de ces hétérocycles qui a gagné l'attention des chercheurs ces derniers temps en raison de son importance croissante, en tant que composante de base pour des transformations multiples³⁷ et dans le domaine de la chimie médicinale. Ainsi, les oxazol-2-ones (Figure II.1), appelées aussi 4-oxazol-2-ones ou encore 4-oxazolin-2-ones, sont des hétérocycles à cinq chaînons renfermant un atome d'oxygène et un atome d'azote liés entre eux par un pont carbonylique et une insaturation entre les carbones C-4 et C-5.

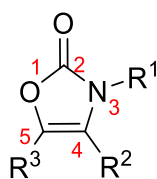


Figure II.1

I.2. Intérêt biologique

Dans le domaine biologique, le motif 1,3-oxazol-2-one est présent dans la structure des combretoxazolones **2.1** qui présentent des propriétés cytotoxiques et antitumorales puissantes³⁸. D'autres molécules intégrant le motif oxazolone sont aussi employés dans le domaine pharmaceutique pour leurs propriétés antimicrobiennes³⁹ **2.2** et anti-inflammatoire⁴⁰ **2.3**. De plus, ces hétérocycles sont considérés comme des inhibiteurs de la cyclooxygénase-2

³⁷ Fearnley, S. P. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1289-1337.

³⁸ Nam, N.-H.; Kim, Y.; You, Y.-J.; Hong, D.-H.; Kim, H.-M.; Ahn, B.-Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3073-3076.

³⁹ (a) Rodrigues Pereira, E.; Sancelme, M.; Voltaire, A.; Prudhomme, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2503-2506. (b) Rodrigues Pereira, E.; Sancelme, M.; Towa, J.-J.; Prudhomme, M.; Martre, A.-M.; Mousset, G.; Rapp, M. *J. antib.* **1996**, *49*, 380-385.

⁴⁰ Puig, C.; Crespo, M. I.; Godessart, N.; Feixas, J.; Ibarzo, J.; Jimenez, J. -M.; Soca, L.; Cardelus, I.; Heredia, A.; Miralpeix, M.; Puig, J.; Beleta, J.; Huerta, J. M.; Lopez, M.; Segarra, V.; Ryder, H.; Palacios, J. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 214-223.

(COX-2)⁴¹ et des inhibiteurs de la protéine kinase C (PKC)⁴². Le motif oxazol-2-one est aussi présent dans la muscazone (A) **2.4**, un ingrédient toxique et psychotrope de ‘*l’amanita muscaria*’ (champignon appelé aussi l’amanite tue-mouches)⁴³. Des travaux réalisés par Kudo⁴⁴ et coll. sur la préparation des herbicides, ont concerné la synthèse d’une série de 3-aryl-5-tert-butyl-4-chloro-4-oxazoline-2-ones **2.5** qui ont montré une action puissante contre les mauvaises herbes à feuilles larges et étroites (Figure II.2).

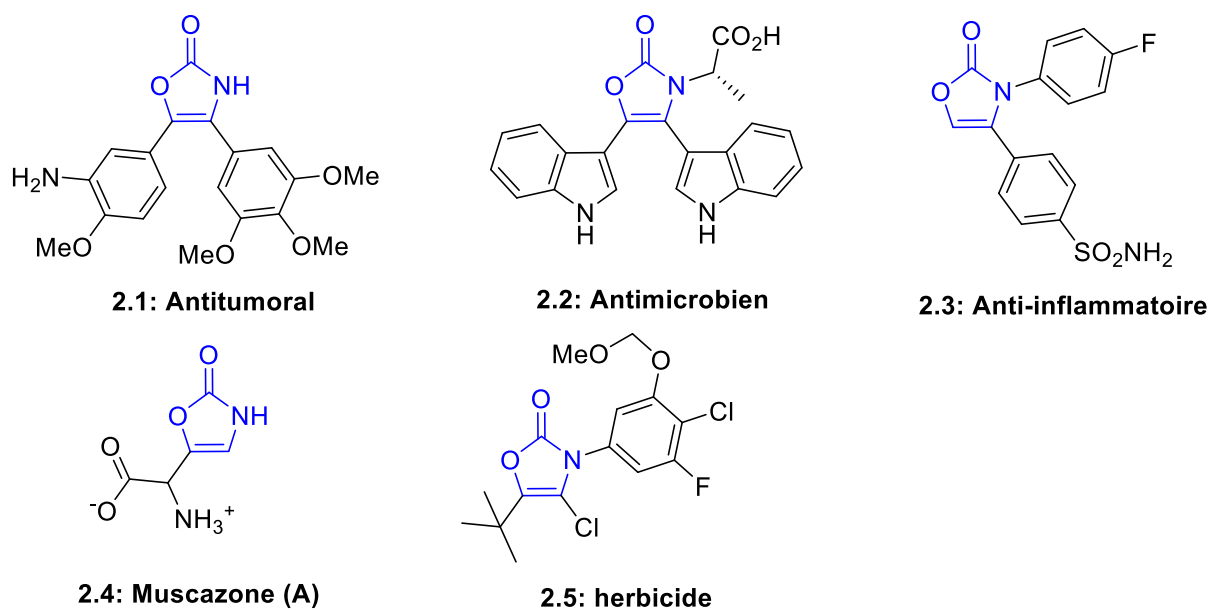


Figure II.2

I.3 Intérêt synthétique

Les oxazolones ont marqué une présence importante dans divers projets de recherche en synthèse organique car elles sont des intermédiaires clés conduisant à une grande variété de composés renfermant l’atome d’azote dans leurs structures⁴⁵.

⁴¹ (a) Dündar, Y.; Ünlü, S.; Banoğlu, E.; Entrena, A.; Costantino, G.; Nunez, M.-T.; Ledo, F.; Şahin, M. F.; Noyanalpan, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1830-1837. (b) Puig, C.; Crespo, M. I.; Godessart, N.; Feixas, J.; Ibarzo, J.; Jiménez, J.-M.; Soca, L.; Cardelús, I.; Heredia, A.; Miralpeix, M.; Puig, J.; Beleta, J.; Huerta, J. M.; López, M.; Segarra, V.; Ryder, H.; Palacios, J. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 214-223.

⁴² (a) Hebert, J.-M. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 527-537; (b) Dumont, J. A.; Jones, W. D.; Bitonti, A. J. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 1195-1200; (c) Wright, P.; Cross-Doersen, D.; Miller, J. A.; Jones, W. D.; Bitonti, A. J. *J. Cell. Phys.* **1992**, *152*, 448-457.

⁴³ Eugster, C. H. *Naturwissenschaften*, **1968**, *55*, 305.

⁴⁴ Kudo, N.; Tanigushi, M.; Furuta, S.; Sato, K.; Endo, T.; Honma, T.; *J. Agric. Food Chem.*, **1998**, *46*, 5305-5312.

⁴⁵ Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8073-8094.

1.3.1. Utilisation comme groupe protecteur

Dans la nature, il existe vingt acides α -aminés naturels constituant les protéines. Plusieurs équipes de recherche sont intéressées à la synthèse des acides α -aminés non protéinogéniques et non naturels. Dans cette optique, le motif 1,3-oxazol-2-one a été employé comme groupe protecteur par diverses équipes de recherche.⁴⁶

Citons par exemple les travaux de Pansare et coll.⁴⁷ dans lesquels les auteurs ont utilisé les oxazol-2-ones **2.6**, dérivées de la glycine, comme substrats de départ pour fournir un acide aminé non-naturel β -fluoré **2.7** en trois étapes. Cette stratégie de synthèse commence par une déprotonation du dérivé de la glycine **2.6** par la LiHMDS pour former l'énolate correspondante qui s'additionnera sur l'aldéhyde **2.8** ajouté par la suite dans le milieu réactionnel. Le groupe hydroxyle du composé obtenu **2.9** subit une activation et une substitution *in-situ* sous l'action du trifluorure de diéthylaminosulfure pour conduire à **2.10**. La dernière étape est une déprotection réalisée en utilisant le dihydrogène en présence du palladium empoisonné pour fournir l'aminoacide fluoré désiré **2.7** (Schéma II.1).

⁴⁶ (a) Gaudelli, N. M.; Townsend, C. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6412-6426. (b) Niu, C.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 497-500. (c) Townsend, C. A.; Salituro, G. M.; Nguyen, L. T.; Dinovi, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3819-3822. (d) Kunieda, T.; Higuchi, T.; Abe, Y.; Hirobe, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3253-3260.

⁴⁷ Pansare, S. V.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4804-4810.

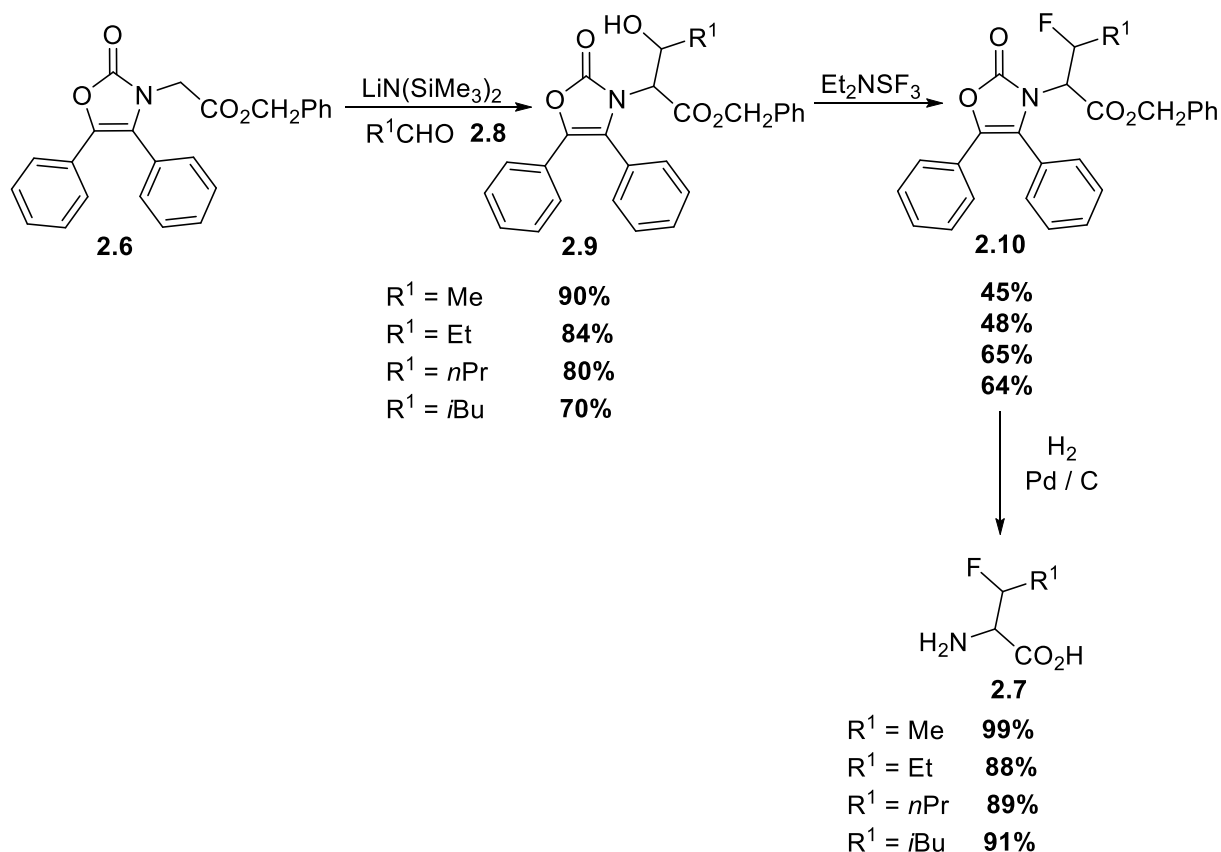


Schéma II.1

Une stratégie similaire a été employée pour la mise au point d'une voie de synthèse rapide et simple des phénéthylamines **2.11** par Busacca et coll.⁴⁸ La *N*-vinyloxazolone de départ **2.12** subit une réaction de fonctionnalisation *via* une réaction d'arylation de Heck. L'intermédiaire obtenu **2.13** subit ensuite une hydrogénation catalytique pour former l'hydrochlorure de phénéthylamine correspondante **2.11** (Schéma II.2).

⁴⁸ Busacca, C. A.; Johnson, R. E.; Swestock, J. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 3299-3303.

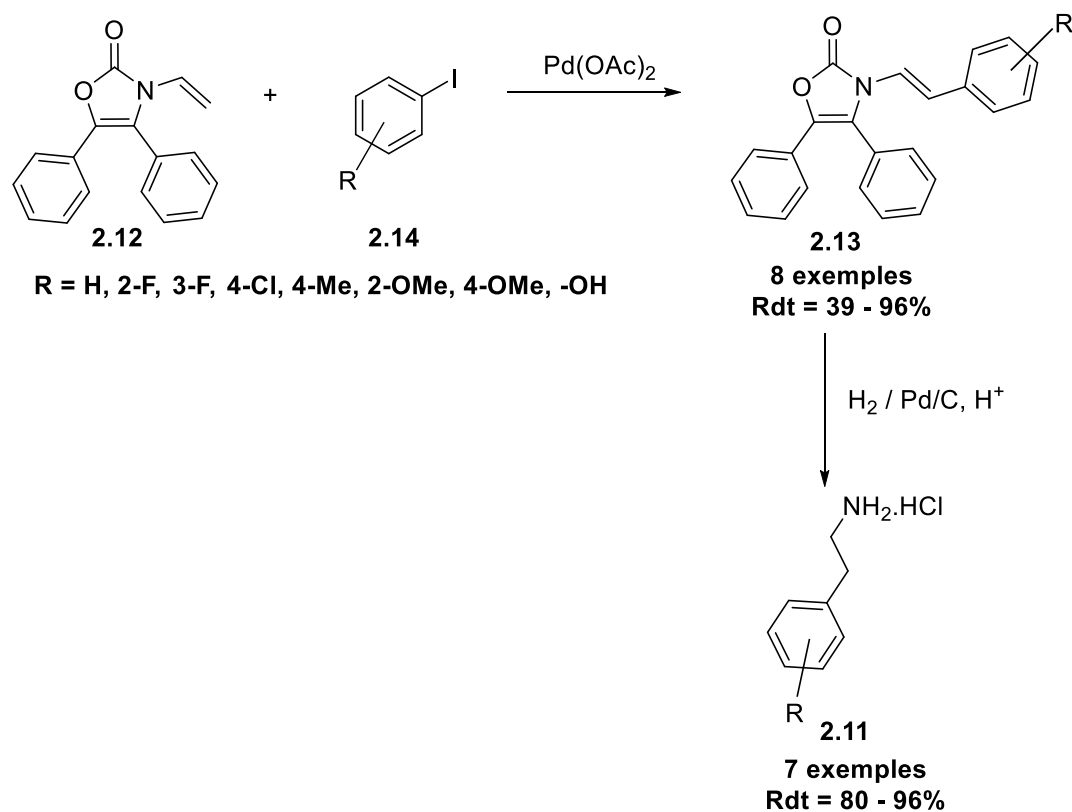


Schéma II.2

1.3.2. Partenaire pour des réactions de cycloaddition

Les oxazol-2-ones ont été employées dans la synthèse de composés tricycliques via des réactions intramoléculaires de Pauson-Khand⁴⁹ ou des réactions multicomposantes de Povarov⁵⁰ (Schéma II.3).

⁴⁹ (a) Nomura, I.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1803-1812. (b) Nomura, I.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4301-4304.

⁵⁰ Vincent-García, E.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Synthesis* **2011**, *14*, 2237-2246.

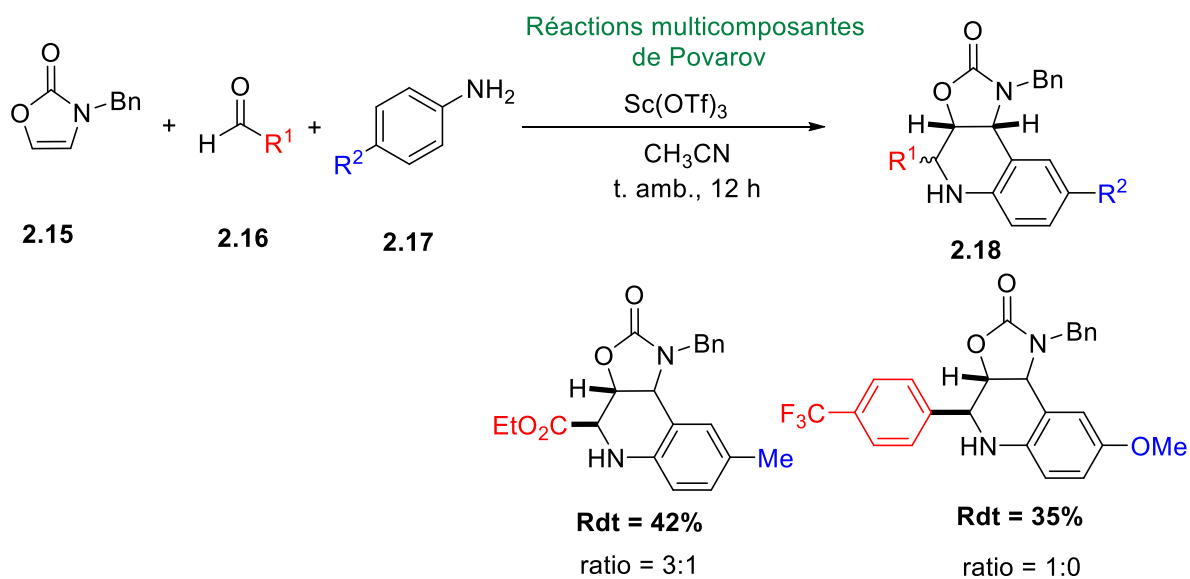


Schéma II.3

Le motif **2.19** a aussi été engagé dans des réactions de cycloadditions⁵¹ [4+2] (Schéma II.4) ou des réactions d'hétéro-Diels-Alder⁵² pour le développement de nouveaux hétérocycles **2.20**.

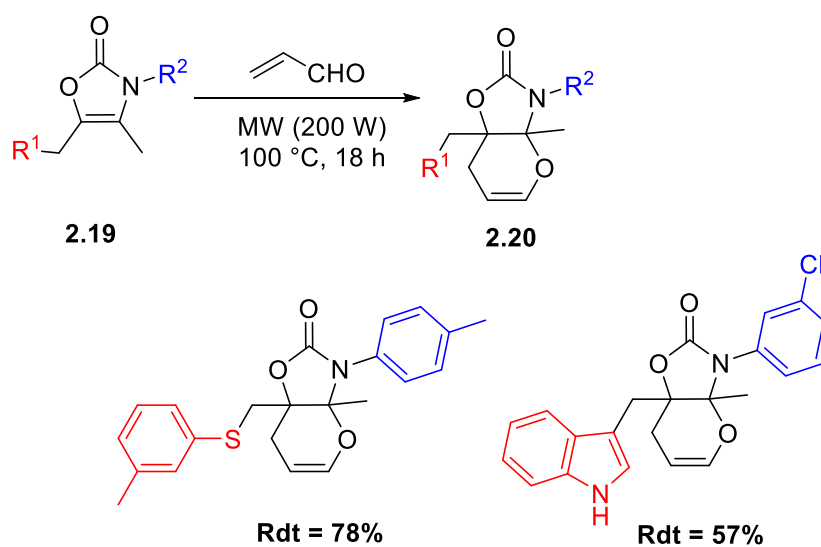


Schéma II.4

⁵¹ (a) Fearnley, S. P.; Market, E. *Chem. Commun.* **2002**, 438–439. (b) Fearnley, S. P.; Thongsornkleeb, C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 933–936. (c) Zárate-Zárate, D.; Aguilar, R.; Hernández-Benitez, R. I.; Labarrios, E. M.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6961–6978.

⁵² Matsunaga, H.; Ishisuka, T.; Marubayashi, N.; Kunieda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1077–1079.

I.3.3. Partenaire pour des transformations photochimiques

Des transformations organométalliques ont été étudiées par diverses équipes de recherche afin de préparer des oxazolones fonctionnalisées, utiles dans les domaines synthétique ou biologique. Nous citons à titre d'exemple les travaux de l'équipe de Zhu⁵³ qui s'est intéressé à la synthèse des 4-vinyloxazol-2-ones **2.21** et à leur transformation en naphtho[1,2-d]oxazol-2-ones correspondantes **2.22** via des transformations photochimiques (Schéma II.5).

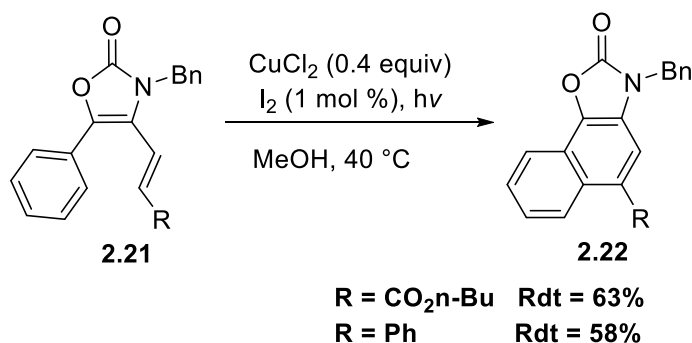


Schéma II.5

I.3.4. Précurseurs d'oxazolidin-2-ones énantiométriques

En 2017, l'équipe de Gillaizeau⁵⁴ a décrit une séquence monotope originale pour préparer des *trans*-1,3-oxazolidin-2-ones polyfonctionnalisées **2.23**. La première étape est une cyclisation des *N*-Boc-ynamides **2.24** pour former des oxazolones disubstituées **2.25**. La deuxième étape est une oxyamination régio- et stéréosélective des oxazolones obtenues **2.25**, en utilisant un mélange stœchiométrique d'amine primaire **2.26** et d'iode hyper valent **2.27** et d'un excès d'alcool **2.28** en présence d'une quantité catalytique du complexe de rhodium **2.29** introduit dans la première étape et régénéré (Schéma II.6).

⁵³ Lu, Z.; Luo, F.; Wang, L.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10894-10901.

⁵⁴ Rey-Rodriguez, R.; Grelier, G.; Habert, L.; Retailliau, P.; Darses, B.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11897-11902.

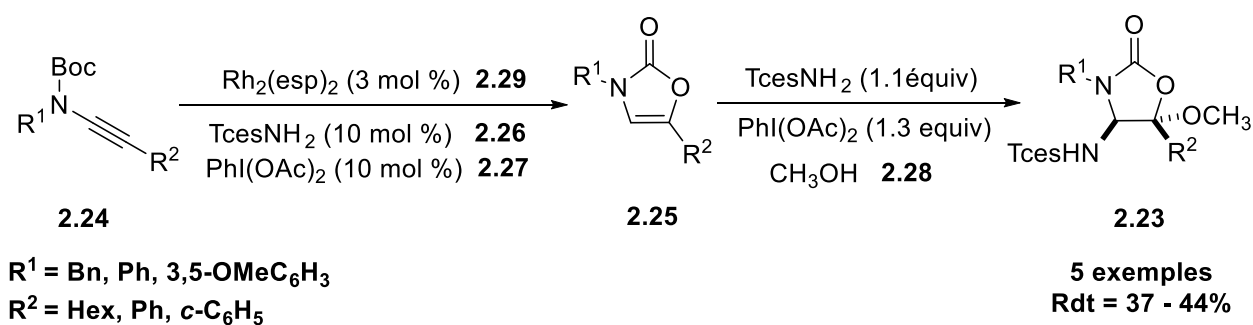


Schéma II.6

De nombreuses méthodes de synthèse des 1,3-oxazolidin-2-ones optiquement actives à partir de leur homologues oxazolones, ont été décrites dans la littérature. Parmi les travaux réalisés, nous pouvons citer la réaction décrite par Li et coll.⁵⁵ qui a permis de former des oxazolidin-2-ones énantio-enrichies **2.26** (> 96% ee) avec de bons rendements (> 99%) via une hydrogénation catalytique catalysée par des complexes de ruthénium (II) (Schéma II.7).

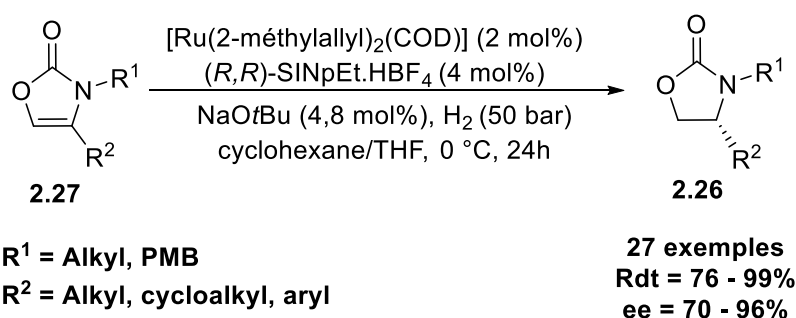


Schéma II.7

II. Aperçu bibliographique sur la synthèse des 1,3-oxazol-2-ones

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux principales réactions réalisées pour la synthèse de ces hétérocycles à cinq chaînons. Un nombre assez important des méthodologies que nous avons rencontrées, utilise principalement du CO_2 ou des isocyanates comme réactifs de couplage avec des substrats variés tels que les alcools ou les amines propargyliques, les carbamates et les ynamides.

⁵⁵ Li, W.; Wollenburg, M.; Glorius, F. *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 6260-6263.

II.1 Réactions utilisant le CO₂ avec des dérivés propargyliques

L'exploitation du dioxyde de carbone dans diverses réactions organiques a attiré l'attention de plusieurs équipes de recherche qui travaillent sur le développement de nouveaux procédés de synthèse originaux tout en respectant les principes de la chimie verte. Ce gaz non-toxique et non inflammable est utilisé comme source du groupe carbonyle⁵⁶.

Dans ce contexte, le groupe du professeur Wang⁵⁷ a effectué une synthèse régiosélective d'oxazolones **2.28** en utilisant un mélange équimolaire d'alcool propargylique **2.29** et d'amines primaires **2.30** en présence du dioxyde de carbone supercritique **2.31** (8 MPa) et d'une quantité catalytique de CuI (5 mol%) (Schéma II.8).

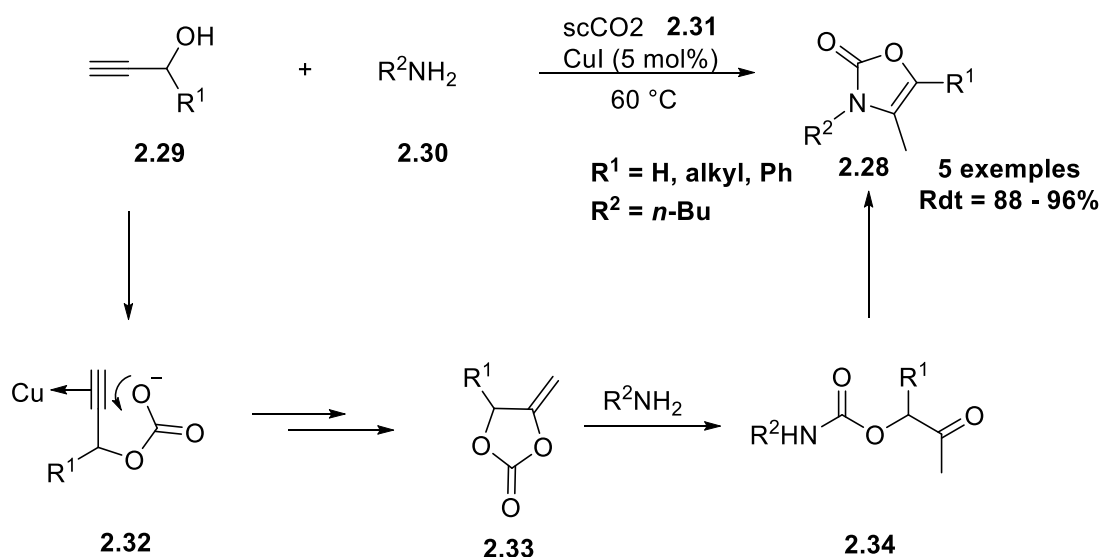


Schéma II.8

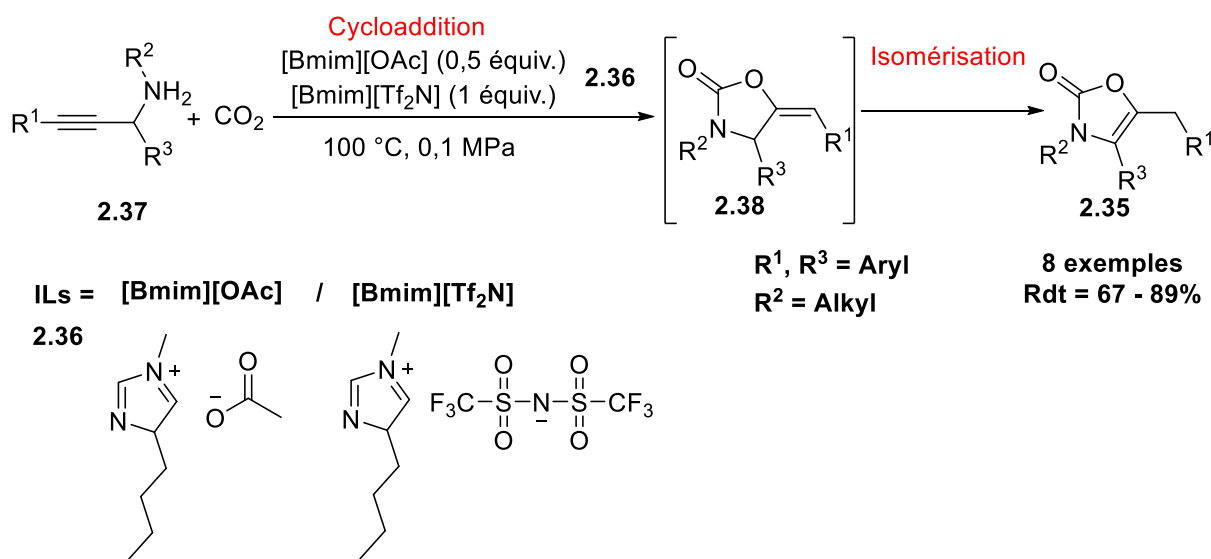
En 2015, une équipe chinoise dirigée par le professeur Han⁵⁸ a décrit une synthèse originale des 3,4,5-oxazolones trisubstituées **2.35**. Cette synthèse, catalysée par des liquides ioniques **2.36**, consiste à faire réagir le CO₂ avec une amine propargylique **2.37**. La cycloaddition des deux réactifs a mené à la formation de l'intermédiaire 5-benzylidène-1,3-oxazolidin-2-one **2.38**. Ce dernier a subi une isomérisation pour fournir l'oxazolone correspondante **2.35**. Les auteurs

⁵⁶ (a) Sakakura, T.; Choi, J.-C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365–2387. (b) Vessally, E.; Babazadeh, M.; Hosseinian, A.; Arshadi, S.; Edjlali, L. *J. CO₂ Util.* **2017**, *21*, 491-502.

⁵⁷ Jiang, H.; Zhao, J.; Wang, A. *Synthesis*, **2008**, *5*, 763-769.

⁵⁸ Hu, J.; Ma, J.; Zhang, Z.; Zhu, Q.; Zhou, H.; Lu, W.; Han, B. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1219-1225.

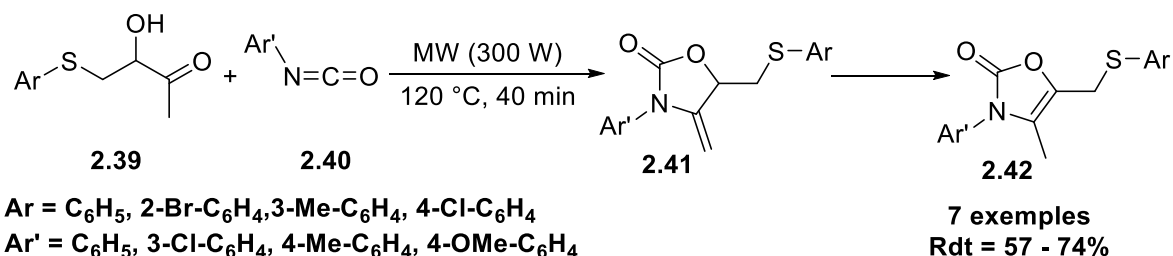
affirment que le système catalytique utilisé [Bmim][OAc] (0,5 équiv)/[Bmim][Tf₂N] (1 équiv) (**2.36**) possède un excellent effet synergique sur l'évolution de la réaction. Il peut être utilisé jusqu'à cinq fois sans perdre de son pouvoir catalytique (Schéma II.9).



Sch\u00e9ma II.9

II.2 R\u00e9actions utilisant des isocyanates

Une synth\u00e8se des oxazolones sous irradiation aux micro-ondes et sans solvant a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e par l'\u00e9quipe de Tamariz⁵⁹. La condensation d'une α -hydroxyc\u00e9tone **2.39** avec un isocyanate **2.40** permet de former la 4-m\u00e9thyl\u00e8ne oxazolidin-2-one **2.41** (produit cin\u00e9tique) qui, sous l'effet thermique, subit une isom\u00e9risation quantitative pour former l'oxazolone correspondante **2.42** (produit thermodynamique). Les auteurs affirment que lorsque la r\u00e9action est r\u00e9alis\u00e9e dans des conditions de chauffage conventionnel, elle n\u00e9cessite un temps plus long et fournit le produit d\u00e9sir\u00e9 **2.42** avec un faible rendement (Sch\u00e9ma II.10).



Sch\u00e9ma II.10

⁵⁹ Mandal, A. B.; Gomez, A.; Trujillo, G.; Mendez, F.; Jimenez, H. A.; Rosales, d-J.; Martinez, R.; Delgado, F.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4105-4115.

Une synthèse plus récente, visant la préparation des 3,4,5-oxazolones trisubstituées a été effectuée en 2016 par Savarimuthu et coll.⁶⁰ Dans ce travail, les auteurs ont utilisé un mélange équimolaire d'un alcool propargylique (1,3-diphénylprop-2-yn-1-ol) **2.43** et de *N*-alkyl ou *N*-arylisocyanate **2.44** en présence d'un équivalent d'une base forte (LiOtBu) **2.45**. Cette synthèse s'est déroulée *via* une cyclisation de géométrie 5-*exo*-dig suivie d'une isomérisation pour fournir la molécule cible **2.46**. Lorsque l'alcool propargylique de départ **2.43** n'est pas substitué en position 1, l'isomérisation n'a pas eu lieu et c'est l'oxazolidinone **2.47** qui est plutôt obtenue (Schéma II.11).

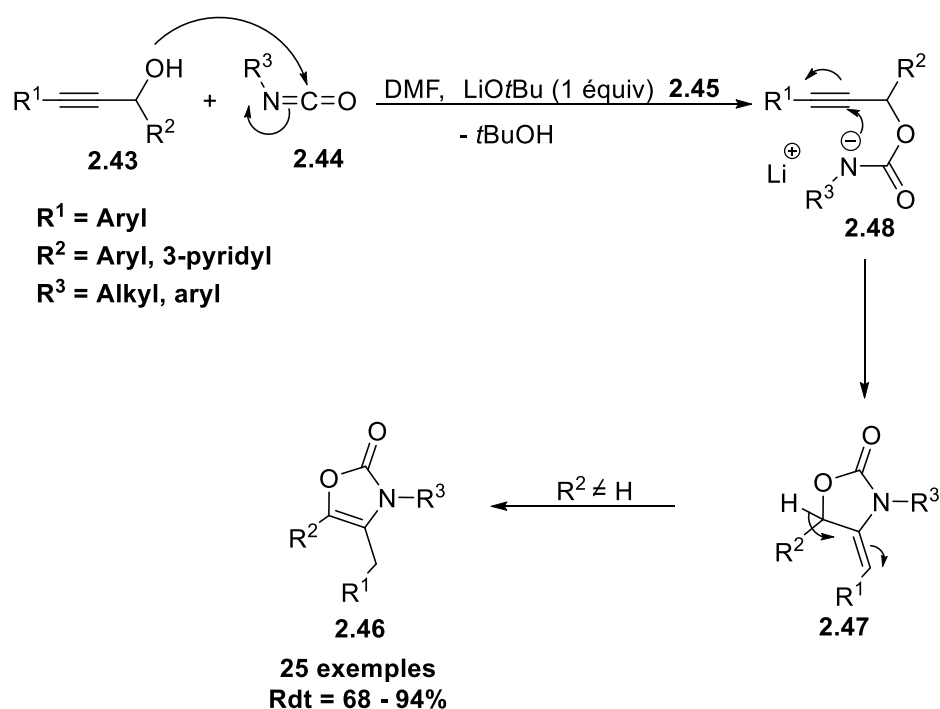


Schéma II.11

II.3 A partir des ynamides

Au cours de la dernière décennie, un grand nombre de réactions catalysées par des métaux de transition ont été développées pour la synthèse hétérocyclique. Cette technique a reçu un intérêt particulier de la part de l'équipe de Zhu⁶¹ qui a développé en 2012, une nouvelle méthode de synthèse d'oxazolones diversement substituées **2.49**. Leur stratégie est basée sur le couplage

⁶⁰ Savarimuthu, S. A.; Thomas, S. A.; Prakash, D. G. L.; Gandhi, T. *Chemistry Select*, **2016**, *1*, 2035 – 2039.

⁶¹ Lu, Z.; Cui, W.; Xia, S.; Bai, Y.; Luo, F.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9871–9877.

pallado-catalysé des *N*-alkynyl *tert*-butyloxycarbamates **2.50** avec des halogénures d'aryle ou d'alkyle **2.51** (Schéma II.12).

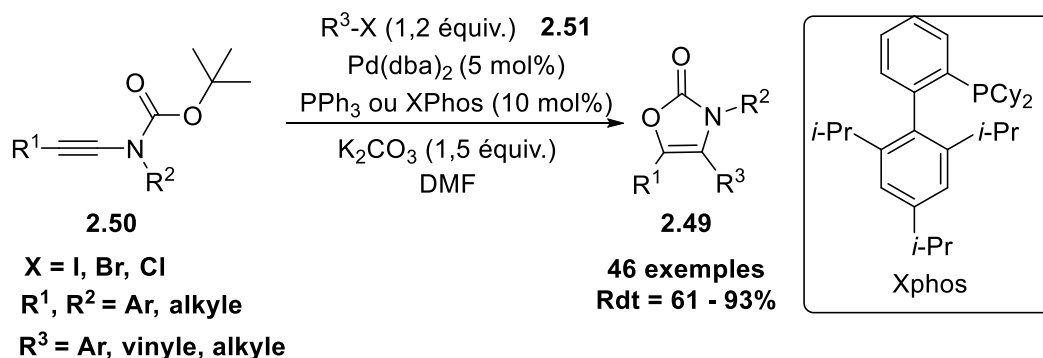


Schéma II.12

Pour décrire le mécanisme de la réaction, les auteurs proposent des étapes renfermant une addition oxydante, une oxypalladation et une élimination réductrice pour aboutir aux oxazol-2-ones correspondantes **2.49** avec de bons rendements (Schéma II.13).

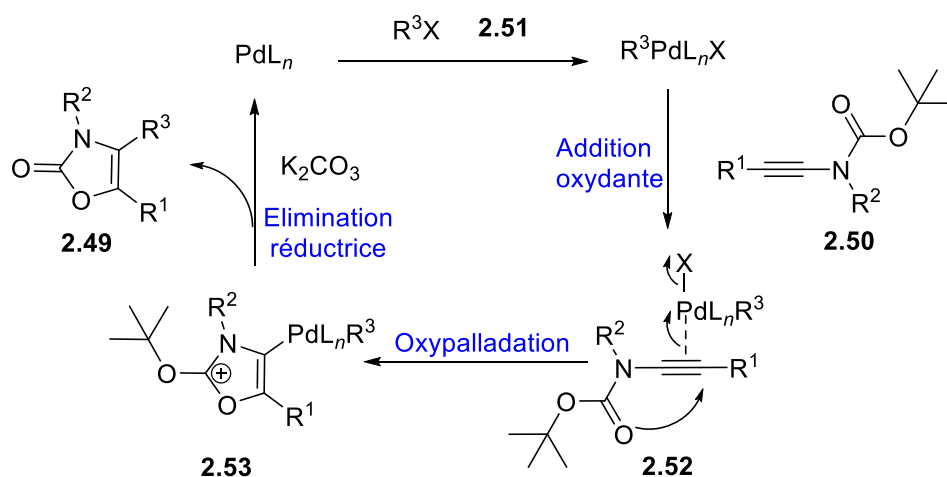


Schéma II.13

En 2015, Huang et coll.⁶² ont développé une réaction basée sur l'iodocyclisation des ynamides **2.54** pour obtenir des 4-halo-oxazolones **2.55**. Les auteurs ont réussi la synthèse de ces hétérocycles grâce à une iodocyclisation, de géométrie *5-endo-dig*, des *N*-alkynyl *tert*-butylcarbamates **2.54**. Les 4-halo-oxazolones obtenues **2.55** peuvent être employées ultérieurement, dans des réactions de couplage de Sonogashira, de Heck et de Suzuki (Schéma II.14).

⁶² Huang, H.; Zhu, X.; He, G.; Liu, Q.; Fan, J.; Zhu, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2510–2513.

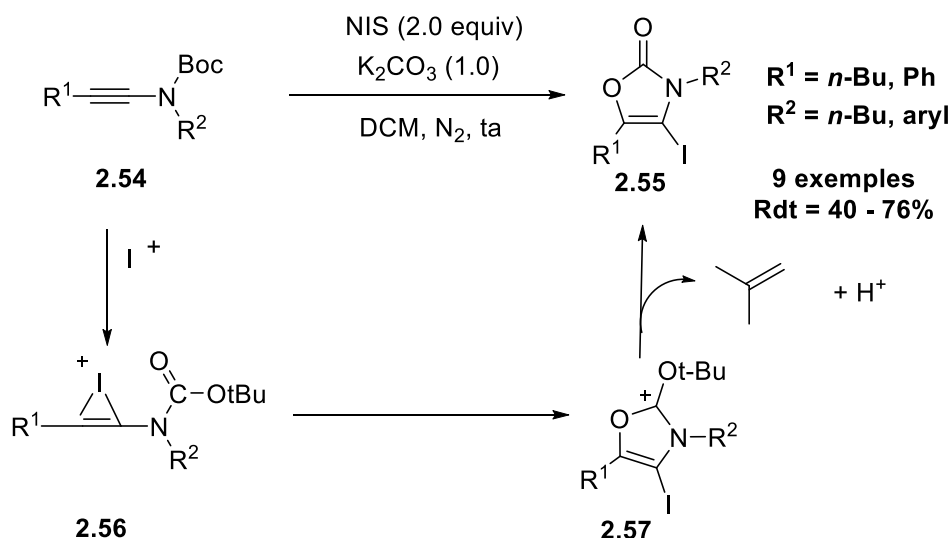


Schéma II.14

Dans la même année, la même équipe⁶³ a utilisé un catalyseur à base de palladium ($Pd(PPh_3)_4$) et du $CuCl_2$ ou du $CuBr_2$ pour synthétiser de nouvelles oxazolones **2.58** portant un halogène en position 4, avec des rendements modérés à excellents, à partir d'une variété de *N*-alkynyl alkyloxycarbamates **2.59**. La présence de l'halogène en position 4 de ces composés offre la possibilité d'introduire de nouveaux groupes sur cette position, pour la synthèse de nouvelles molécules bioactives. En effet, ces molécules réagissent facilement par traitement avec un acide arylboronique en présence de $Pd(PPh_3)_4$ pour donner des oxazolones 3,4,5-trisubstituées **2.60** selon une réaction de couplage de Suzuki (Schéma II.15).

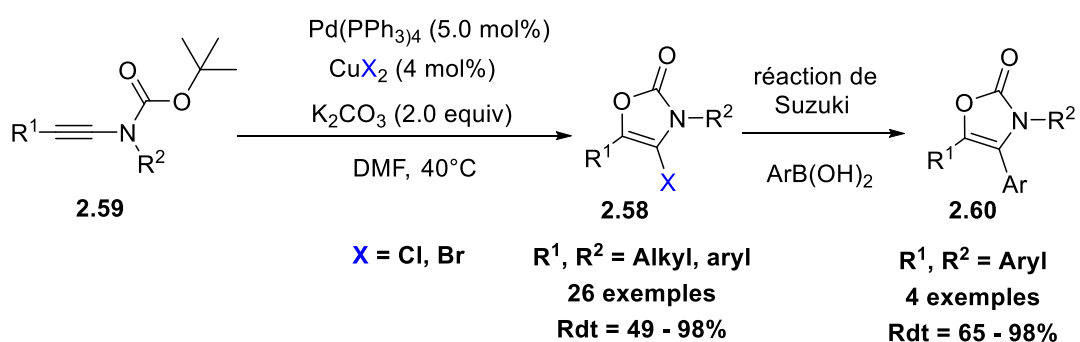


Schéma II.15

⁶³ Huang, H.; He, G.; Zhu, G.; Zhu, X.; Qiu, S.; Zhu, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3480-3487.

Dans un travail récent⁶⁴, le groupe de Gillaizeau a décrit une synthèse simple et originale d'oxazol-2-ones **2.61** à partir d'ynamidyl *N*-carbamates **2.62**. Les réactions ont été conduites en présence du ZnCl₂ (1.2 equiv) dans le dichlorométhane à 40 °C pendant 4 heures. Les produits désirés **2.61** ont été isolés avec d'excellents rendements. Cette méthode se distingue des précédentes par sa performance, sa simplicité et son faible coût (Schéma II.16).

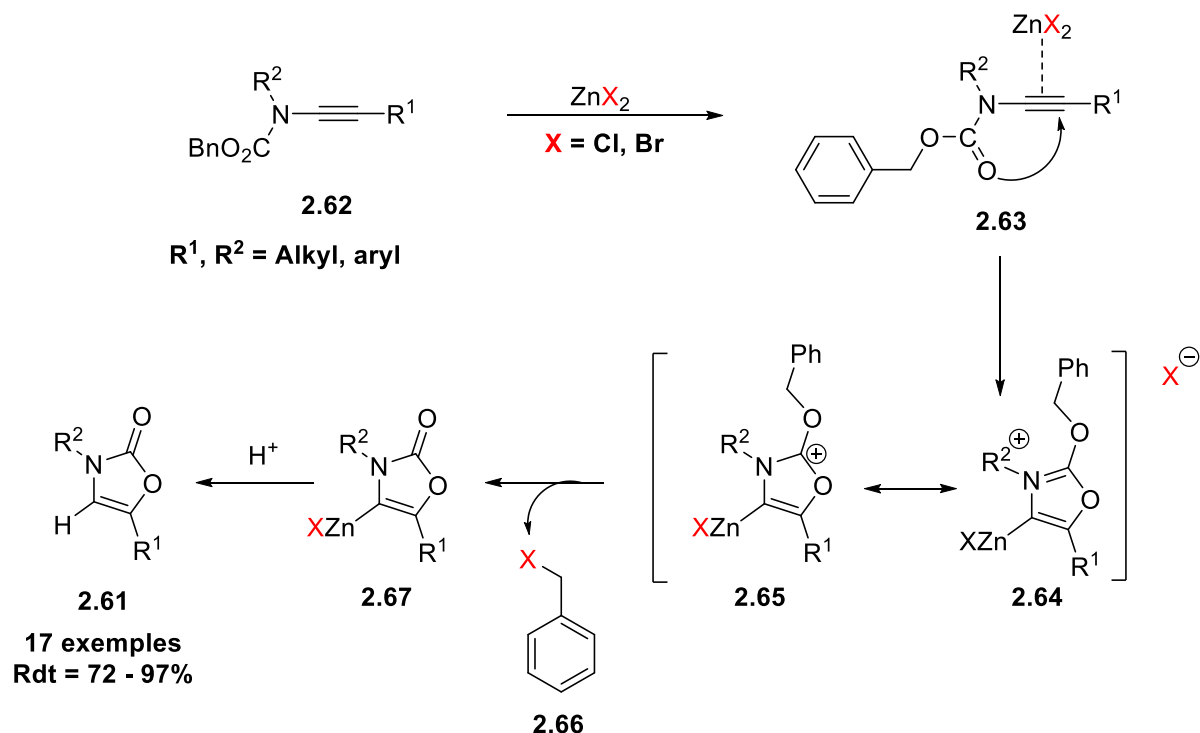


Schéma II.16

II.4 A partir de carbamates propargyliques

En 2016, Müller et coll.⁶⁵ ont développé une synthèse inédite d'oxazol-2-ones **2.68**, englobant trois séquences : un couplage, une isomérisation et une élimination. En combinant des chlorures d'acide divers **2.69** et des 1-aryl carbamates propargyliques **2.70**, les auteurs ont pu réaliser une réaction monotope et obtenir une série d'oxazolones **2.68** assez diversifiée et avec des rendements qui varient entre moyens et bons (Schéma II.17).

⁶⁴ Habert, L.; Sallio, R.; Durandetti, M.; Gosmini, C. Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5175-5179.

⁶⁵ Görgen-Boersch, C.; Lutsenko, K.; Merkul, E.; Frank, W.; Müller, T. J. J. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 887-897.

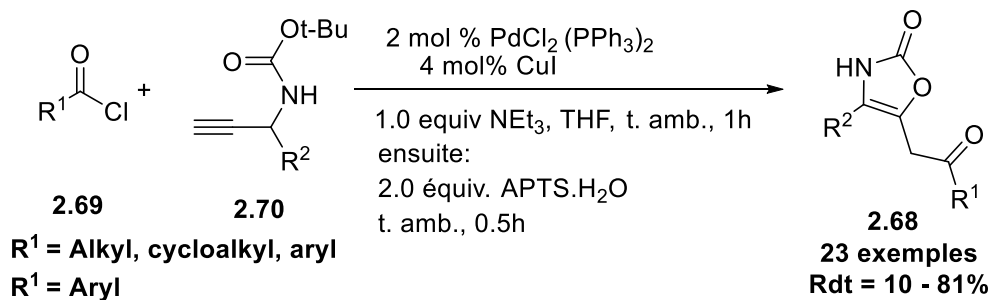


Schéma II.17

II.5 A partir des 3-Nosyloxy- 2-cétoesters

Okonya et coll.⁶⁶ ont décrit la synthèse de 2-oxazolone-4-carboxylates **2.71** à partir du 3-nosyloxy-2-cétoester ou du 3-bromo-2-cétoester **2.72**. Afin d'obtenir les produits désirés, les auteurs ont réalisé la condensation des cétoesters **2.72** avec le méthylcarbamate **2.73** en présence de l'acide para-toluène sulfonique dans le toluène. La formation des oxazolones **2.71** fait intervenir une addition de l'azote du méthylcarbamate sur le groupe carbonyle du céto-ester suivie d'une substitution intramoléculaire du groupe nosyle ou bromure et d'une déshydratation pour former la molécule cible (Schéma II.18).

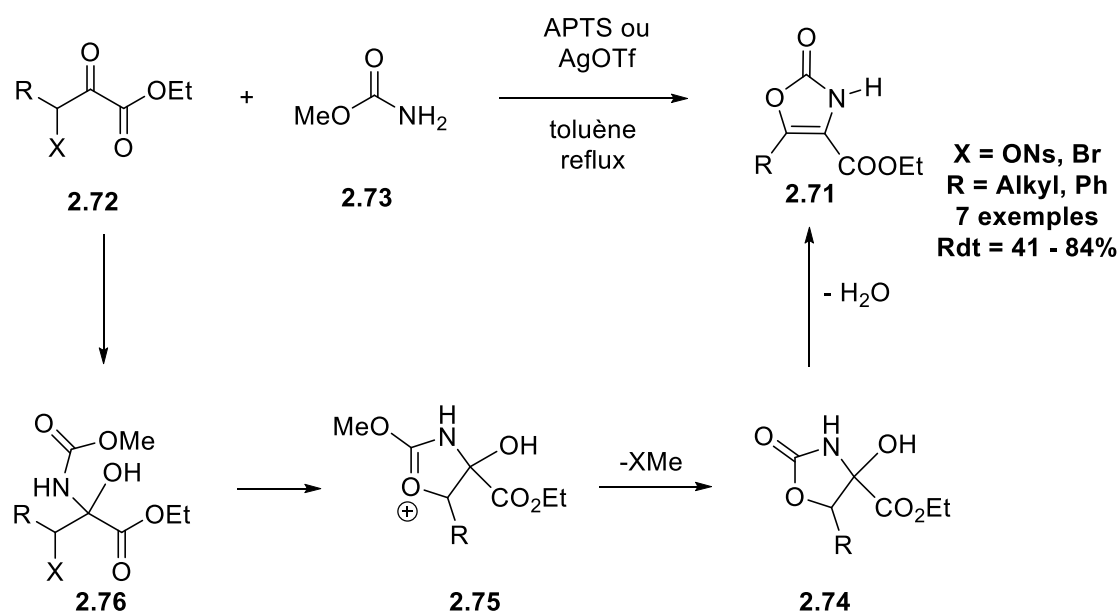


Schéma II.18

⁶⁶(a) Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; Okonya, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1283-1286; (b) Okonya, J. F. Hoffman, R. V.; Johnson, M. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1102-1108

II.6 A partir de β,β -dibromoénamides

En 2011, Lautens et coll.⁶⁷ ont mis au point une méthode générale permettant de synthétiser des 2-oxazolones **2.77** à partir de β,β -dibromoénamides **2.78** et d'acide boronique **2.79** en présence d'un catalyseur au Pd(0) **2.80**. La réussite de cette synthèse dépend en grande partie de la nature du groupe adjacent au groupe carbonyle et des conditions de la réaction. En effet, cette réaction a été effectuée dans le dioxane, à 100 °C, et les produits attendus ont été isolés avec des rendements variant entre 25% et 94% (Schéma II.19).

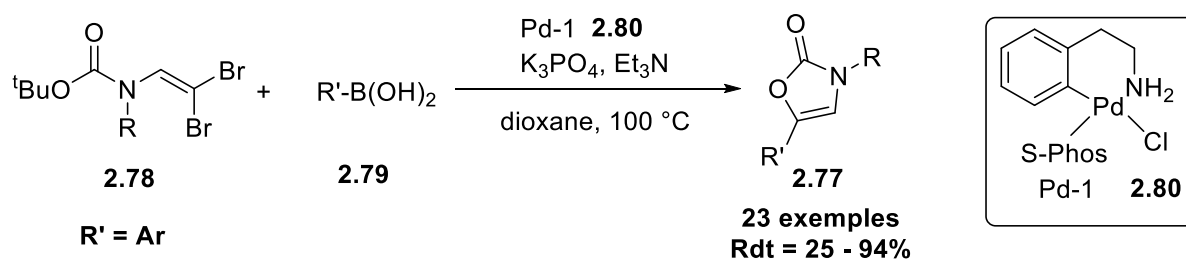


Schéma II.19

Cette équipe de recherche a proposé deux mécanismes. La première voie proposée commence par une addition oxydante du Pd(0) dans la liaison C-Br en position *trans* par rapport au groupe carbamate pour donner l'intermédiaire **2.81** qui réagit avec l'acide boronique **2.79** via un couplage C-C intermoléculaire de Suzuki-Miyaura et permet de former l'intermédiaire **2.82**. Ce dernier se transforme en complexe oxopalladium **2.84** en passant par **2.83**. Après une réaction de couplage C-O intramoléculaire, l'oxazolone **2.77** peut être isolée.

La deuxième voie proposée permet de former le complexe oxopalladium **2.86** à partir de l'intermédiaire **2.85**. Ensuite, la réaction suit un couplage C-O intramoléculaire suivi d'un couplage C-C intermoléculaire de Suzuki-Miyaura pour former l'oxazolone désirée **2.77** (Schéma II.20).

⁶⁷ Chai, D. I.; Hoffmeister, L.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 106-109.

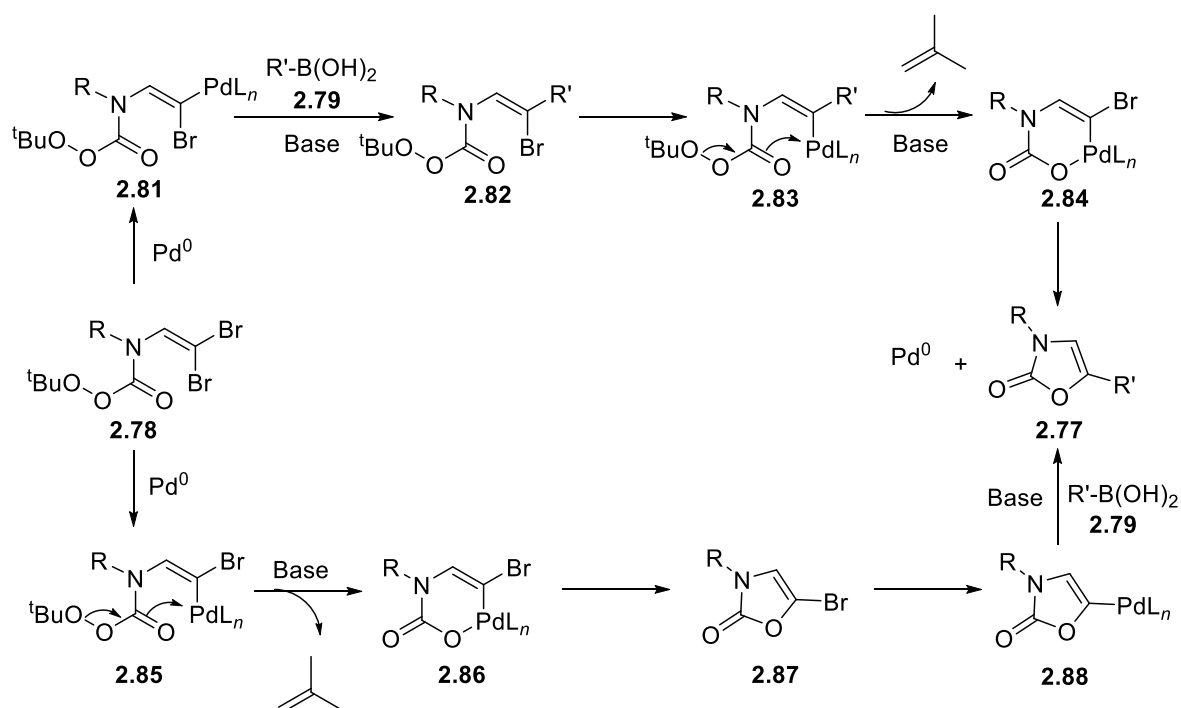


Schéma II.20

II.7 A partir de la réaction de Ugi

L'équipe de Torroba⁶⁸ a effectué une réaction multicomposants en condensant différents arylglyoxals **2.89**, amines aromatiques **2.90**, cyclohexylisocyanide **2.91** et acide trichloroacétique **2.92**, en présence de tamis moléculaire, pour accéder à une nouvelle classe d'oxazolones carboxamides **2.93** avec de bons rendement. Cette synthèse monotope simple à mettre en œuvre de quatre composants implique une condensation suivie d'une cyclisation de l'intermédiaire formé **2.94** pour conduire au produit final **2.93**. Tous les réactifs utilisés dans cette réaction sont commercialement disponibles, les conditions opératoires sont simples et les produits obtenus sont isolés par recristallisation sans purification préalable par chromatographie (Schéma II.21).

⁶⁸ Garcia-Valverde, M.; Masho, S.; Marcaccini S.; Rodrogez T.; Rojo J.; Torroba T. *Synlett* **2008**, *1*, 33-36.

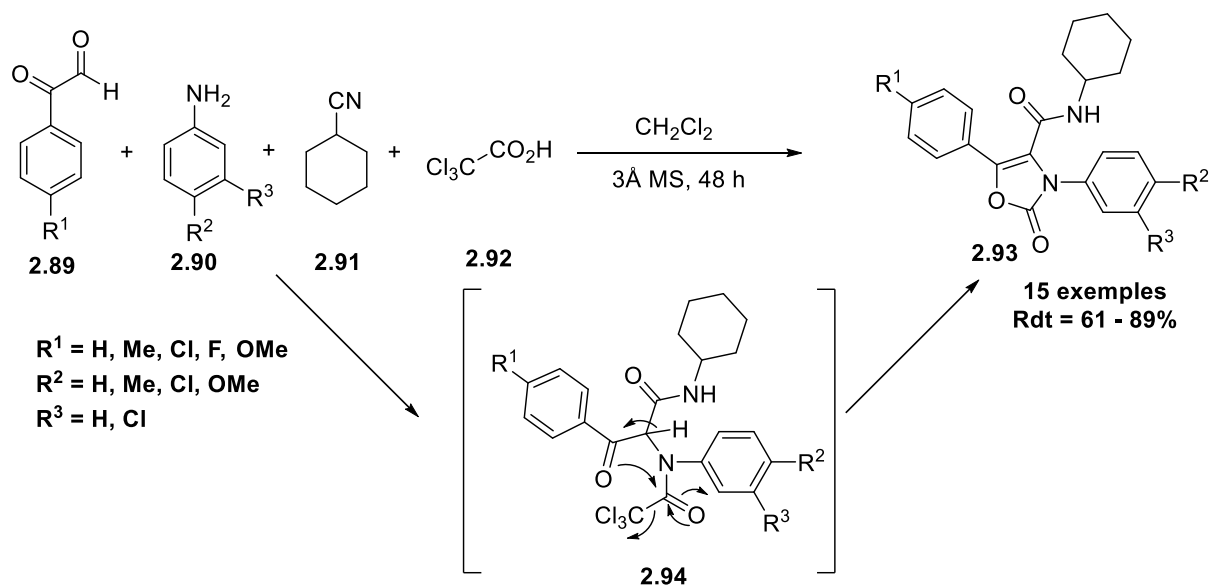


Schéma II.21

II.8 A partir des oximes

L'équipe de Montanari⁶⁹ a décrit en 1993, une synthèse d'oxazolones **2.95** utilisant des oximes **2.96** en présence de diméthylcarbonate et du bicarbonate de potassium. D'après les auteurs, l'étape clé de cette synthèse devrait être une *N*-méthylation du dérivé *O*-carbonate de l'oxime de départ **2.97** qui conduit à l'énamine intermédiaire **2.98**. Cette dernière subit ensuite une isomérisation *via* un réarrangement sigmatropique [3,3] pour fournir **2.99**. Une dernière étape de cyclisation suivie d'une déshydrogénation a permis la formation de l'oxazolone **2.95**. Cette réaction peut être appliquée aussi bien sur les oximes aliphatiques qu'aromatiques (Schéma II.22).

⁶⁹ Marques, C. A.; Selva, M.; Tundo, P.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5765-5770.

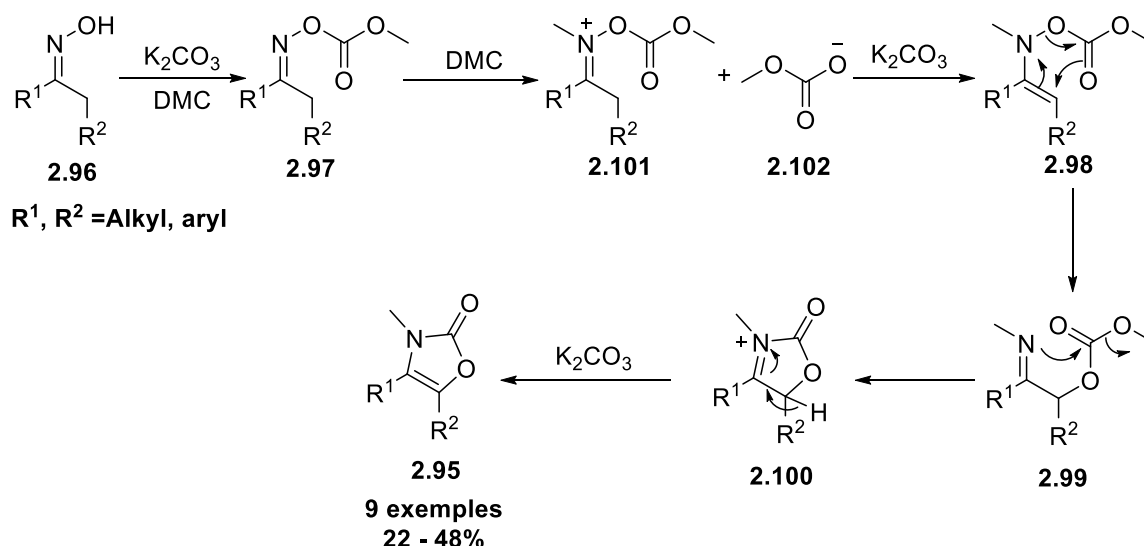


Schéma II.22

II.9 A partir des 1,3-oxazolidin-2-ones

La préparation des oxazolones à partir des 1,3-oxazolidin-2-ones a constitué une voie de synthèse privilégiée pour de nombreuses équipes de recherche⁷⁰. La méthode la plus répandue était de préparer des 4- ou 5-alkylidène-1,3-oxazolidin-2-ones, **2.103** et **2.104** respectivement, et de les mettre dans des conditions de migration de double liaison (Schéma II.23).

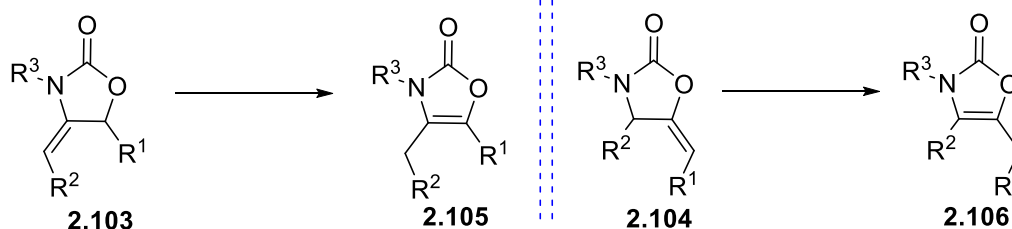


Schéma II.23

Récemment, l'équipe de Fujita^{70a} a étudié la tautomérisation de 5-benzylidène-1,3-oxazolidin-2-one **2.107** en oxazolone **2.108** via l'utilisation d'une variété de sels de tetrabutylammonium **2.109** comme catalyseur dans le *t*-BuOH à 80 °C. Leur étude a montré

⁷⁰ (a) Fujii, A.; Matsuo, H.; Choi, J.-C.; Fujitani, T.; Fujita, K.-I. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2914-2920. (b) Alamsetti, S. K.; Persson, A. K. Å.; Jiang, T.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13745-13750. (c) Gaenzler, F. C.; Smith, M. B. *Synlett*, **2007**, *8*, 1299-1301. (d) Krayushkin, M. M.; Ivanov, S. N.; Lichitskii, B. V.; Dubinov, A. A.; Vorontsova, L. G.; Starikov, Z. A.; Martynkin, A. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 79-84. (e) Endoma, M. A.; Butofa, G.; Claebue, C. D.; Hudlicky, T.; Abboud, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8833-8836.

que c'est l'hydroxyde de tetrabutylammonium qui donne le meilleur rendement grâce à sa basicité qui a permis de déprotoner le carbone en α de l'azote (Schéma II.24).

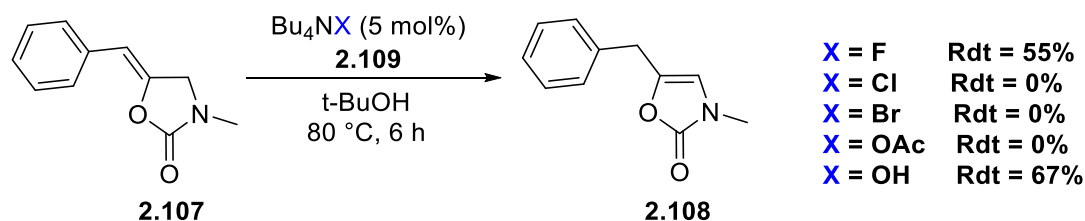


Schéma II.24

Dans le même contexte, l'équipe de Bäckvall^{70b} a décrit une synthèse sélective pallado-catalysée de *N*-tosyl oxazolones **2.110** à partir de 4-alkylidène oxazolidin-2-ones **2.111**, qui permet d'introduire un groupe aromatique exocyclique *via* la réaction de Heck. En effet, dans cette réaction, une β -élimination d'un hydrogène porté par le carbone adjacent à l'atome d'oxygène du carbamate, a eu lieu sélectivement pour fournir des oxazolones renfermant un nouveau centre stéréogène, avec des rendements qui varient entre bons et excellents (Schéma II.25).

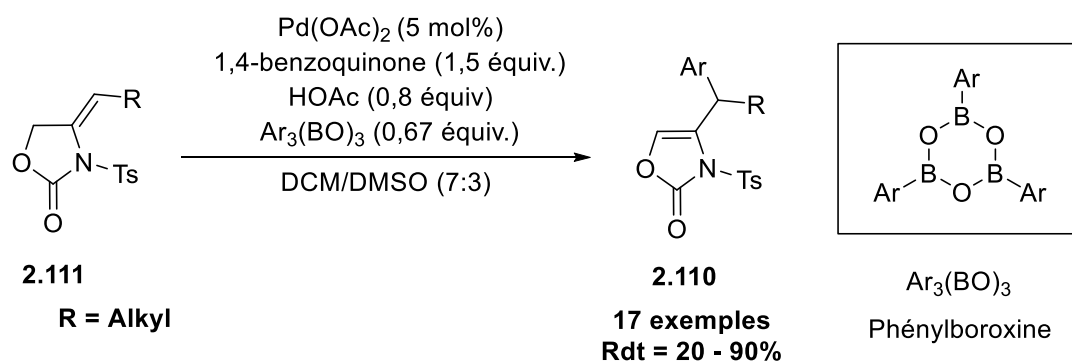


Schéma II.25

D'autres équipes de recherche^{71,59} ont mis l'accent sur la réaction de cycloaddition des *exo*-diènes-1,3-oxazolidin-2-ones. A titre d'exemple, nous citons les travaux d'Alcázar et coll.⁷¹ qui ont fait réagir les *exo*-1,3-oxazolidin-2-ones diènes **2.112** avec un cation oxyallylique **2.113** *via* des réactions de cycloadditions [4+3]. La réaction donne la formation de deux diastéréoisomères *exo/endo* dont l'adduit exocyclique **2.114** est majoritaire (Schéma II.26).

⁷¹ Alcázar, P.; Cruz, I.; González-Romero, C.; Cuevas-Yanez, E.; Díaz, E.; Tamariz, J.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Corona-Becerril, D.; Toscano, R. A.; Fuentes-Benites, A. *Tetrahedron* **2015**, *17*, 1604-1615.

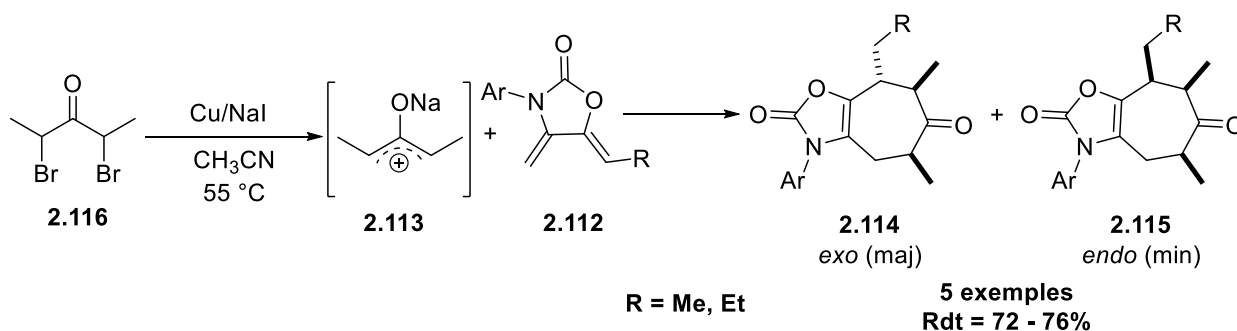


Schéma II.26

Dans le but de synthétiser des oxazol-2-ones à partir des 1,3-oxazolidin-2-ones, Prudhomme et coll.⁷² ont essayé divers agents d'oxydation telle que la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone, le dioxyde de sélénium ou le NBS pour réaliser cette transformation. Les auteurs ont précisé que seul le NBS était efficace *via* une transformation radicalaire. En effet, la synthèse commence par la protection des fonctions carbamate et amine de **2.117** en utilisant le di-*tert*-butyldicarbonate ((Boc)₂O) en présence de la triéthylamine et la 4-diméthylamino-pyridine (DMAP) dans le dichlorométhane. Ensuite, le NBS et une quantité catalytique d'AIBN dans le CCl₄ sont ajoutés à l'oxazolidinone **2.118** pour fournir l'oxazol-2-one **2.119** bromée en position α- de l'atome d'azote de l'indole correspondant (Schéma II.27).

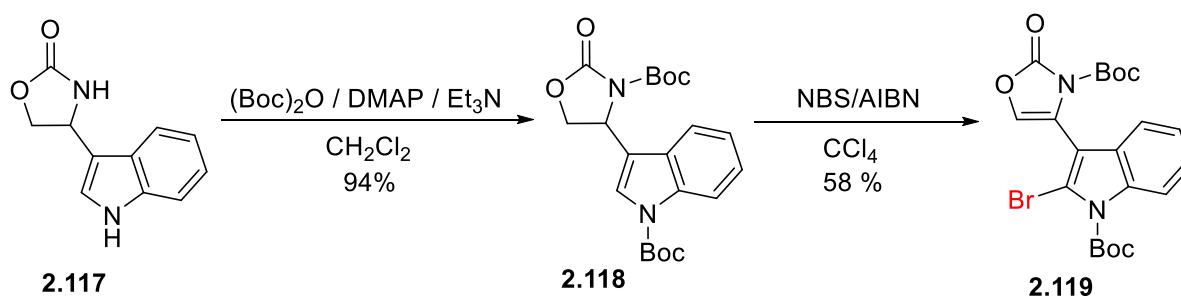


Schéma II.27

Dans un autre travail plus récent, l'équipe de Prudhomme^{39a} a décrit une synthèse de 4,5-bis(3-indolyl)oxazol-2-ones 3-*N*-substituées **2.120** à partir d'une réaction entre une amine primaire **2.121** et le carbonate cyclique **2.122**. La préparation de **2.122** est réalisée en quatre étapes, faisant intervenir i) une protection des azotes des groupes indoles avec du Boc ii) une réduction de la dicétone **2.123** en α-diols stéréoisomères avec du NaBH₄ iii) une cyclisation des

⁷² Rodrigues Pereira, E.; Spessel, V.; Prudhomme, M.; Martre, A. -M.; Mousset, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2479-2482.

diols **2.124** en carbonates *cis* **2.125** et *trans* **2.126** par l'action du carbonyldiimidazole (CDI) iv) une oxydation du stéréoisomère *cis* **2.123** en carbonate **2.122** par l'action du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ). Les auteurs affirment que le stéréoisomère *trans* **2.126** ne peut pas être oxydé (Schéma II.28).

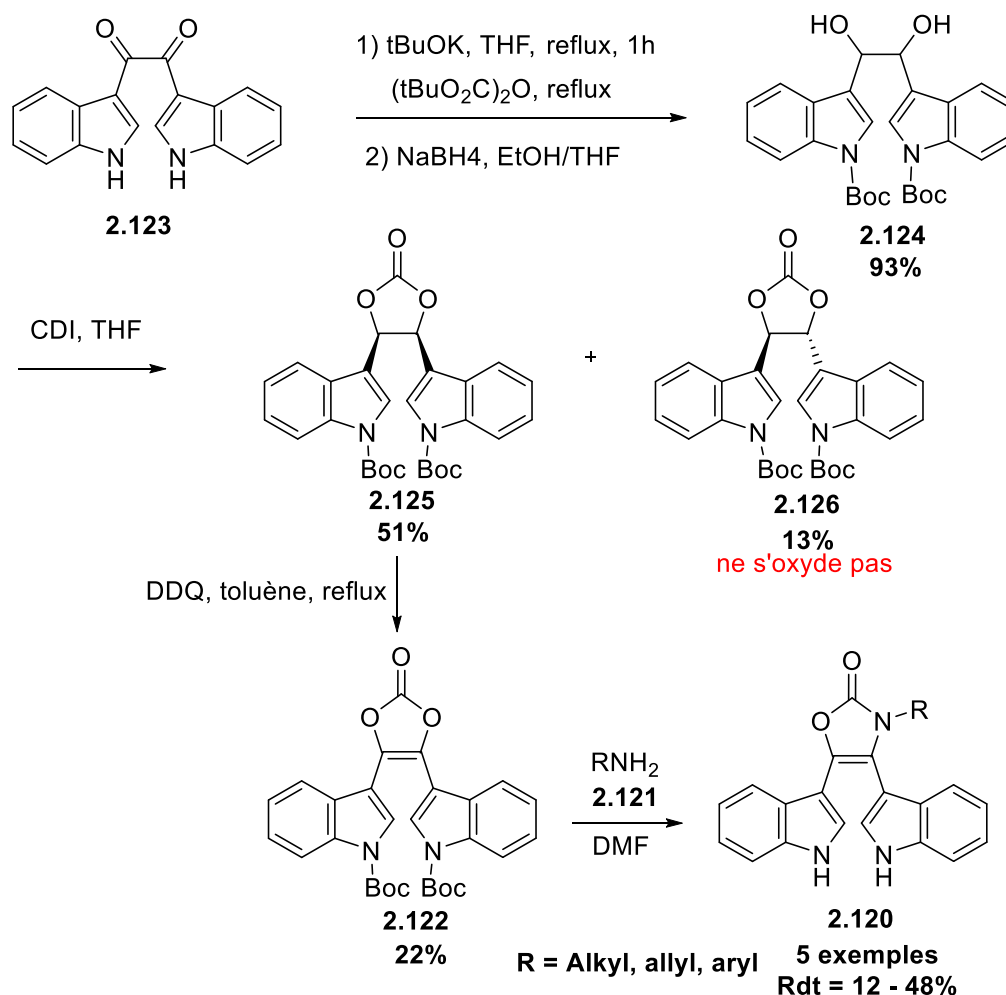


Schéma II.28

Dans la partie décrite précédemment, nous avons cité quelques méthodes de synthèse des oxazol-2-ones en utilisant divers substrats de départ tels que les amines ou les alcools propargyliques, les carbamates et les ynamides. Ces différentes voies de synthèse utilisent des réactifs de départ ou des catalyseurs qui sont chers. La majorité des oxazolones isolés ne sont pas fonctionnalisées. Elles présentent des groupes aryles ou alkyles qui rendent leur intérêt synthétique très limité.

III. Aperçu bibliographique sur la bromation des dérivés d'acides aminés

Au cours du premier chapitre, nous avons synthétisés des 1,3-oxazolidin-2-ones de configuration *cis* et *trans* **1.129** et **1.120** respectivement. Ces carbamates cycliques présentes dans leurs structures le motif acide α -aminé (Figure II.3). Nous comptons dans la suite de notre travail étudier la réactivité de ces composés vis-à-vis du *N*-bromosuccinimide. Avant-propos, un rappel bibliographique sur la bromation des dérivés d'acides aminés ainsi que l'emploi du NBS dans des réactions de bromation sera présenté dans cette partie.

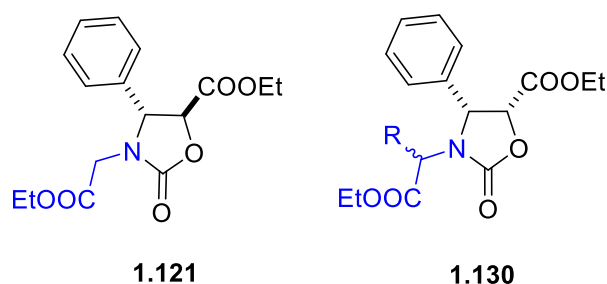


Figure II.3

La réaction de bromation des dérivés d'acides aminés permet de modifier le squelette de ces derniers *via* des réactions ultérieures. Elle permet aussi de développer de nouvelles stratégies pour la synthèse de produits naturels et synthétiques biologiquement actifs. De plus, il a été montré que la réaction de bromation peut être une étape clé pour la construction de nouveaux intermédiaires dans diverses méthodologies de synthèse⁷³.

Dans ce contexte, le *N*-bromosuccinimide (NBS) est considéré comme un oxydant fort⁷⁴, employé généralement dans les deux domaines de la chimie analytique et organique, grâce à sa sélectivité importante par rapport à d'autres agents d'oxydation. Le NBS permet un accès facile à des dérivés de la glycine α -bromé *via* un processus radicalaire ou ionique.

Les composés issus de la bromation des dérivés de la glycine ont montré un potentiel synthétique important dans la synthèse d'une large variété de produits organiques. Parmi les premiers travaux publiés dans cet axe de recherche, nous pouvons citer les travaux développés par l'équipe de Steglich⁷⁵. Ces travaux ont constitué une référence fondamentale pour la

⁷³ Saikia, I.; Borah, A. J.; Phukan, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6837–7042.

⁷⁴ (a) Antelo, J. M.; Arce, F.; Crueira, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1995**, 2275-2279. (b) Burgess, V. A.; Easton, C. J.; Hay, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1047-1052.

⁷⁵ (a) R. Kober, R.; Steglich, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 599-609. (b) Bretschneider, T.; Miltz, W.; Münster, P.; Steglich, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5403-5414.

préparation des dérivés de la glycine α -bromé **2.127**, en utilisant le NBS comme agent de bromation, en présence de la lumière ($h\nu$) et en portant le mélange réactionnel au reflux du CCl_4 (Schéma II.29).

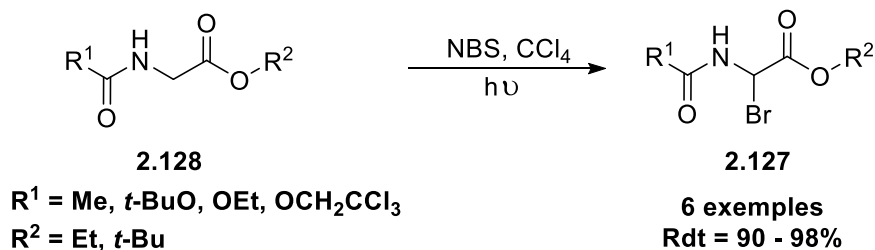


Schéma II.29

Des travaux qui mettent en évidence la régiosélectivité de la réaction de bromation, ont été développés par plusieurs équipes de recherche. Parmi elles, l'équipe de Seebach⁷⁶ a réussi à obtenir une 4-méthylène-1,3-oxazolidin-5-one **2.129** optiquement active en deux étapes. La première étape est une bromation radicalaire de **2.130** pour donner l'intermédiaire bromé **2.131**. Ce dernier subit une élimination d'une molécule de HBr sous l'action de DBU pour fournir **2.129** (Schéma II.30).

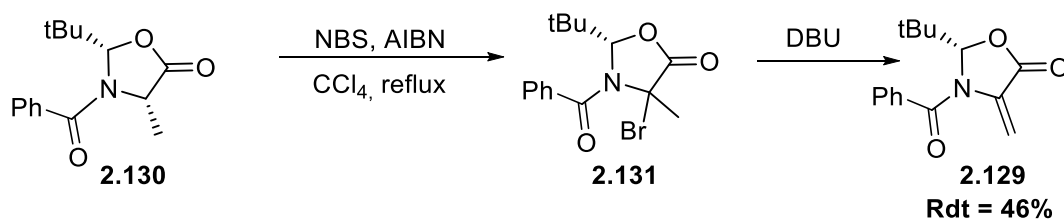


Schéma II.30

L'équipe de Badran⁷⁷ a décrit une approche diastéréosélective permettant d'obtenir des dicétopipérazines bromées **2.132**. L'utilisation du NBS au reflux du mélange $\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ et en présence d'un initiateur (AIBN) a permis d'isoler le produit bromé souhaité (Schéma II.31).

⁷⁶ Zimmerman, J.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 1104-1114.

⁷⁷ Badran, T. W.; Easton, C. J.; Horn, E.; Kociuba, K.; May, B. L.; Schliebs, D. M.; Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 197-200.

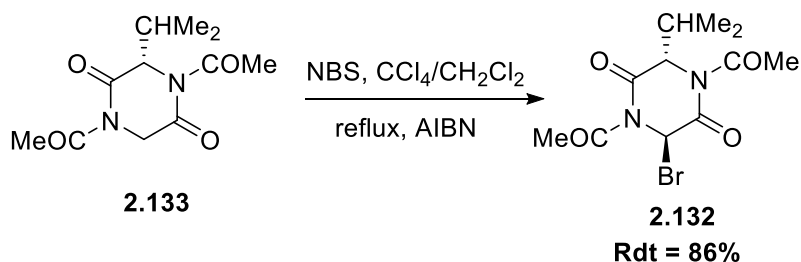


Schéma II.31

Une méthode de préparation facile, en deux étapes, des oxazole-4-carboxylates **2.134** a été décrite par l'équipe de Murai⁷⁸. Cette méthodologie met en évidence un processus monotope de "condensation-oxydation" des aldéhydes **2.135** avec l'ester de la sérine ou de la thréonine **2.136** pour former des 3-oxazoline-4-carboxylates **2.137**. L'oxydation de ces hétérocycles par le NBS, en présence de K_2CO_3 et en portant le mélange réactionnel au reflux du DCE, permet d'obtenir les oxazoles souhaités **2.134**. Les auteurs proposent qu'une oxazolidine se forme en premier **2.138** et subit par la suite une *N*-chloration en présence du mélange NCS/DABCO, suivie d'une élimination de HCl , pour donner la 3-oxazoline-4-carboxylate **2.137** (Schéma II.32).

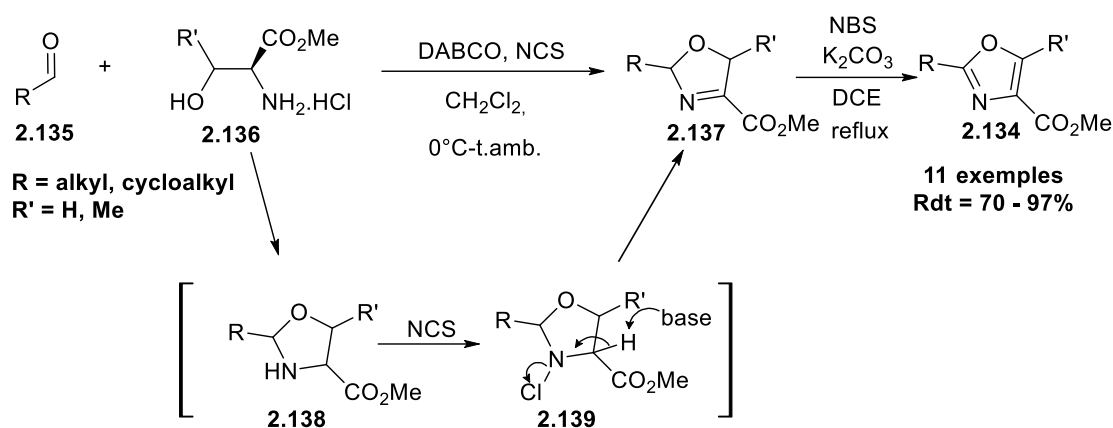


Schéma II.32

Des travaux élaborés par l'équipe de Reddy⁷⁹ décrivent la transformation d'amides en oxazoles di- et tri-substitués par l'action du NBS. Une *N*-bromation de l'amide de départ **2.140** sur l'atome d'azote, permet d'obtenir l'intermédiaire **2.141**, qui subit une déhydrobromation

⁷⁸ Murai, K.; Takahara, Y.; Matsushita, T.; Komatsu, H.; Fujioka, H., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3456-3459.

⁷⁹ Bathula, S. R.; Reddy, M. P.; Viswanadham, K. K. D. R.; Sathyanarayana, P.; Reddy, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4552-4557.

pour conduire à l'imine **2.142**. Ce composé subit une tautomérisation donnant lieu à la formation de l'énamine **2.143**. **2.143** est converti, ensuite, en bromoénamide **2.144** sous l'action du NBS. Toujours en présence du NBS, le produit **2.144** se cyclise pour donner l'oxazole **2.145** via l'intermédiaire **2.146** (Schéma II.33).

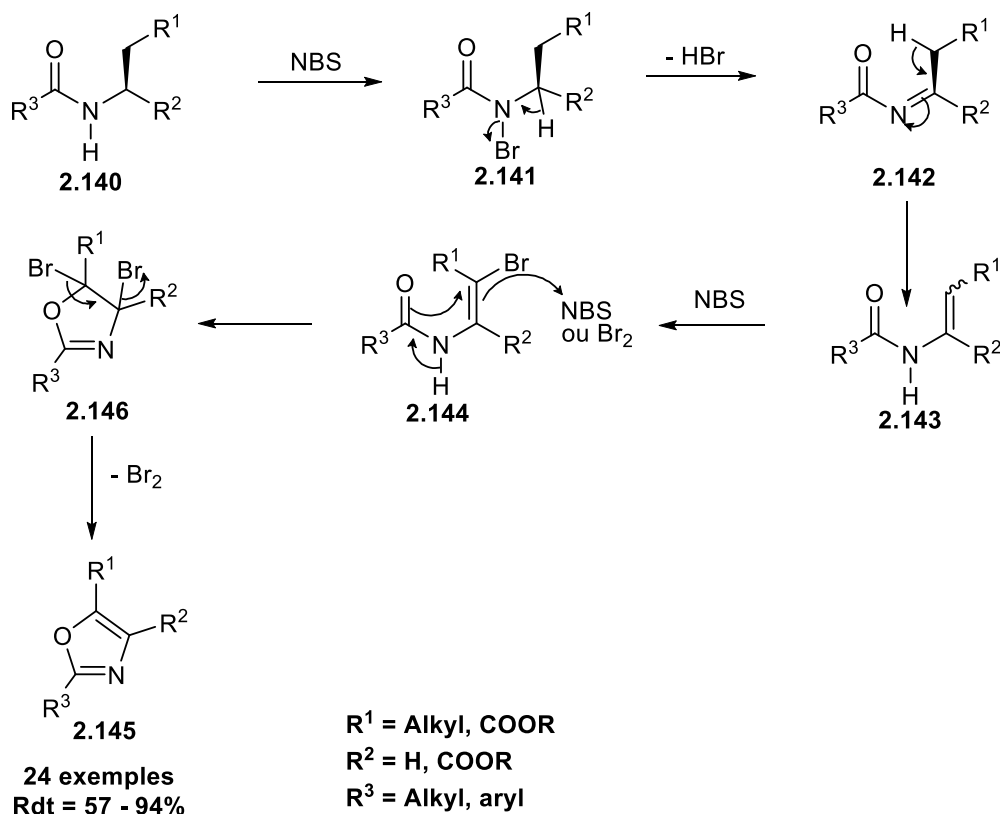


Schéma II.33

Les méthodes de bromation des dérivés d'acides aminés diffèrent d'un substrat à un autre. Le groupe porté par l'atome d'azote a une grande influence sur le processus de transformation radicalaire ou ionique. Dans ce contexte, la partie suivante sera consacrée à l'étude de la réactivité des 1,3-oxazolidin-2-ones que nous déjà préparé vis-à-vis du *N*-bromosuccinimide.

IV. Travail personnel

Les méthodes de synthèse des oxazolone-2-ones portant un groupe carboxylates en positions 4 ou 5 sont très peu décrites dans la littérature⁶⁶. Ce groupe permet la fonctionnalisation de ces carbamates cycliques (**2.147**) et former ainsi de nouvelles molécules complexes (**2.148** et **2.149**) (Schéma II.34).

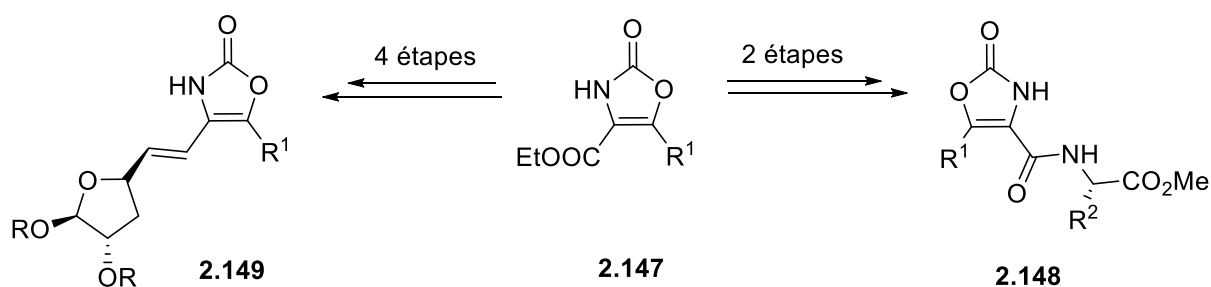


Schéma II.34

Dans ce travail notre objectif est de développer une nouvelle méthodologie de synthèse permettant un accès facile aux oxazolones trisubstituées **2.150** possédant le groupe éthylcarboxylate en position 5. Pour atteindre ce but, nous avons étudié la réaction du *N*-bromosuccinimide sur les 1,3-oxazolidin-2-ones **1.90** et **1.129** préparées précédemment (Schéma II.35).

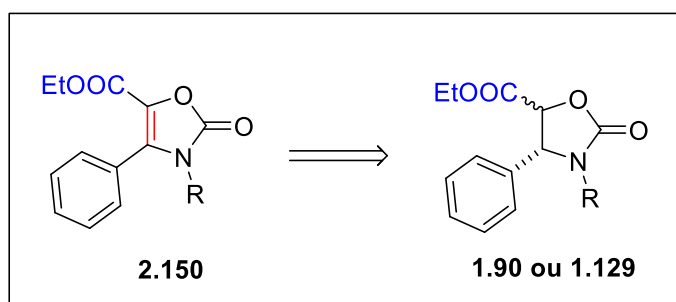


Schéma II.35

Pour effectuer cette réaction, nous nous sommes inspirés des travaux réalisés par l'équipe de Prudhomme⁷² sur l'oxydation des oxazolidinones par le NBS. En effet, nous avons repris les mêmes conditions opératoires qu'ils ont appliquées afin de transformer les oxazolidin-2-ones **1.129** et **1.90** en oxazol-2-ones **2.150**. Dans un premier essai, le carbamate cyclique **1.131** de configuration *cis* a été mélangé avec 2 équivalents de NBS en présence d'une quantité catalytique d'AIBN (20 %) et le mélange réactionnel a été porté au reflux du CCl₄ pendant 15 minutes.

Cette réaction a permis d'isoler un nouveau produit majoritaire (66 %) que nous avons identifié par RMN ¹H et ¹³C. L'étude du spectre RMN ¹H, nous a permis de remarquer l'absence des deux doublets vers 5,24 ppm et 5,36 ppm qui correspondent aux deux protons portés par les carbonnes C4 et C5 de l'oxazolidin-2-one **1.131** (Figure II.4).

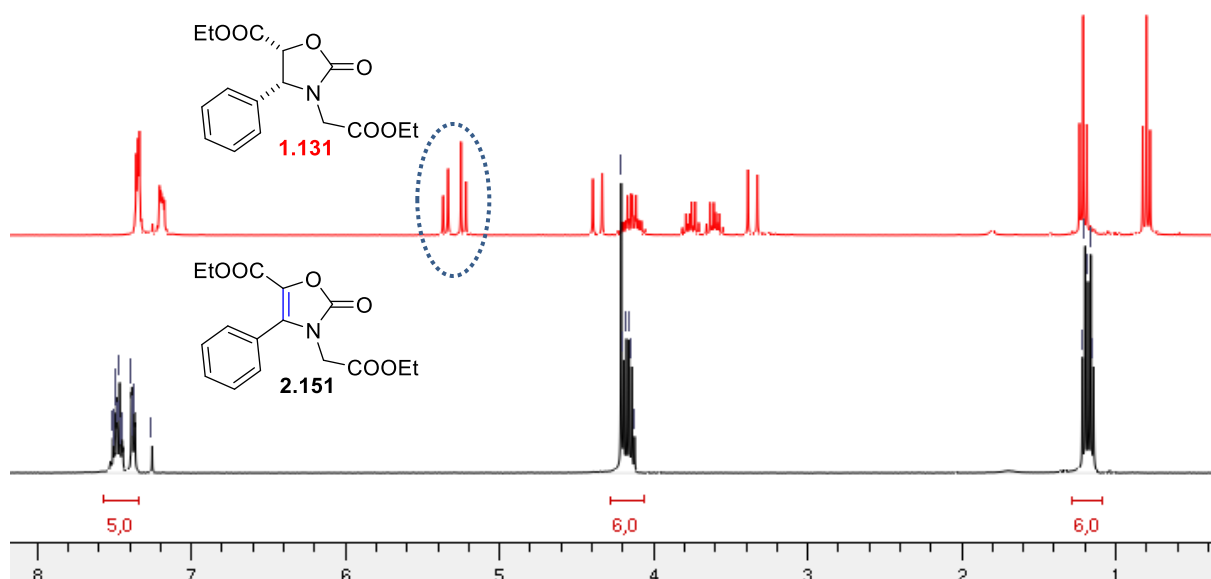


Figure II.4 : Comparaison des deux spectres RMN 1H de l'oxazolone **2.151** et de l'oxazolidin-2-one **1.131** enregistrés dans le CDCl₃.

Nous avons attribué les signaux de la RMN du ¹³C en nous basant sur le spectre de la RMN 2D HMBC (Figure II.6). En effet, les carbones éthyléniques C6 et C7 apparaissent respectivement vers 125.0 et 136.5. Aussi, nous avons remarqué un blindage du carbone quaternaire du phényle (C8) vers 126.70 ppm (Figure II.5). Toutes ces données nous ont amené à confirmer la structure de l'oxazol-2-one pour le produit obtenu **2.151**.

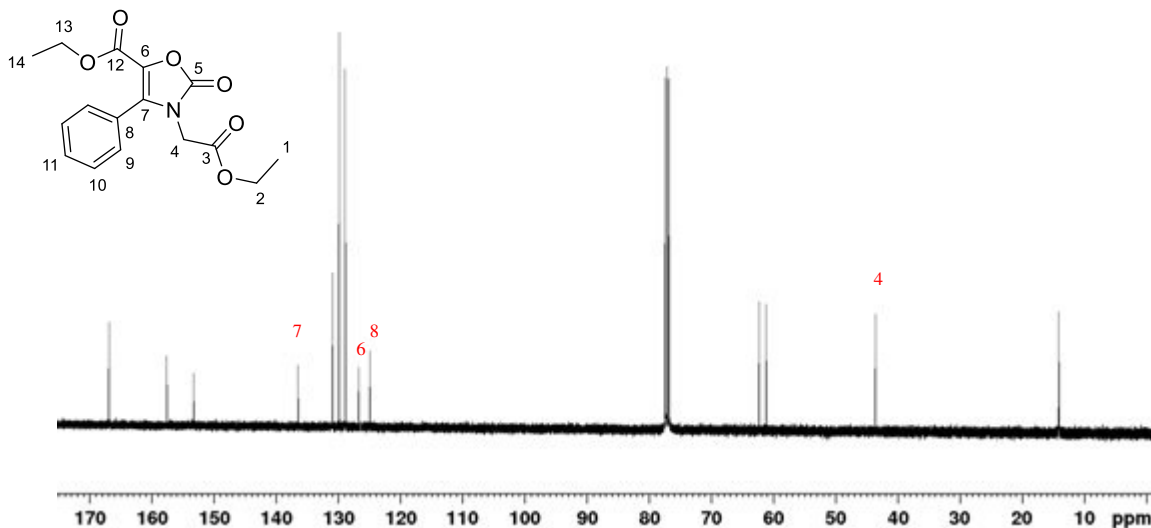


Figure II.5 : Spectre de RMN 13C de l'oxazolone **2.151** enregistré dans le CDCl₃.

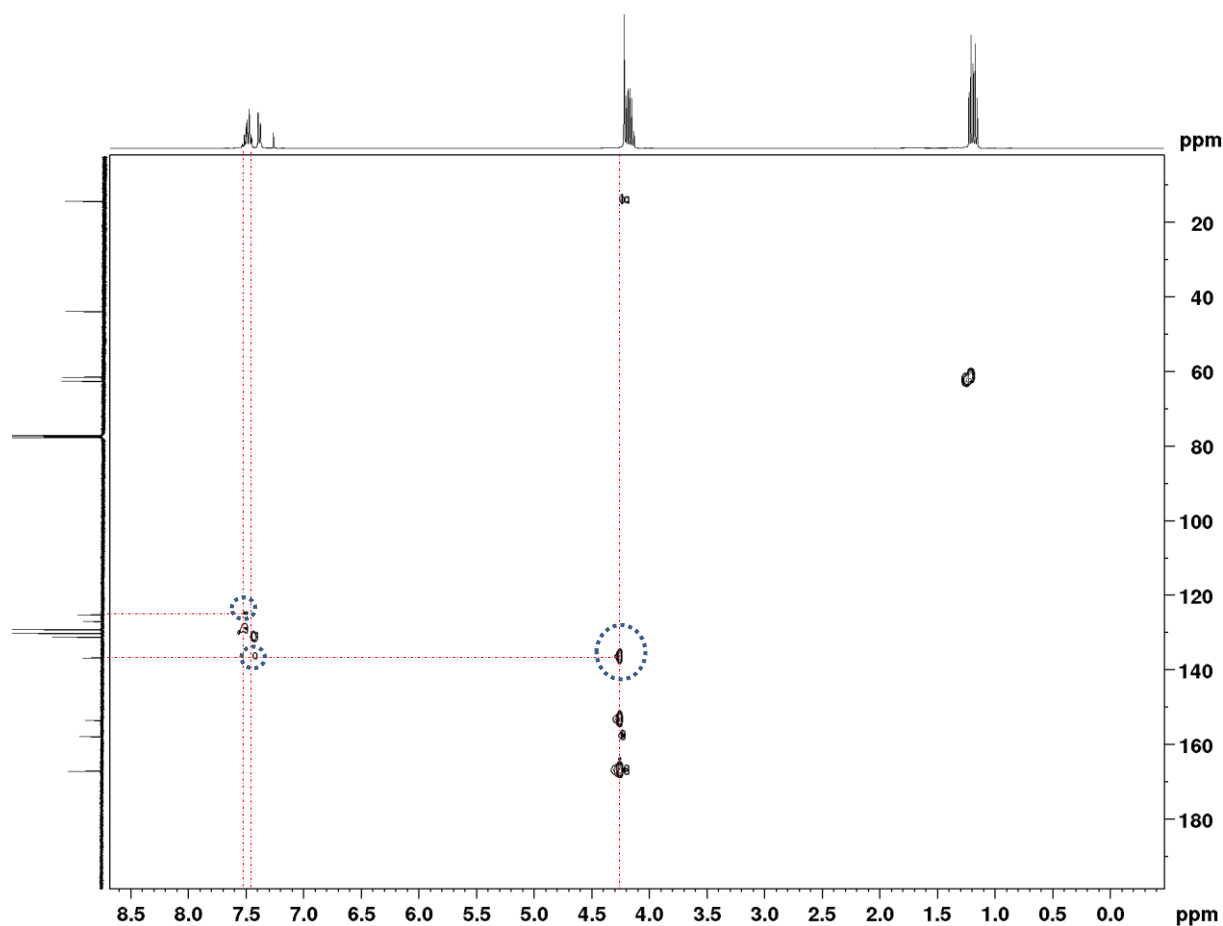


Figure II.6 : Spectre de RMN 2D HMBC de l'oxazolone **2.151** enregistré dans le CDCl_3 .

Sachant que l'oxazolidin-2-one **1.131** présente dans sa structure une glycine *N*-protégée⁷³, il était envisageable qu'une bromation du carbone porteur d'une fonction carboxylate d'éthyle en α de l'atome d'azote puisse fournir l'oxazolone bromée **2.152** comme sous-produit de cette réaction. Néanmoins les analyses RMN ^1H et ^{13}C réalisées n'ont montré la présence d'aucun produit bromé (Schéma II.36).

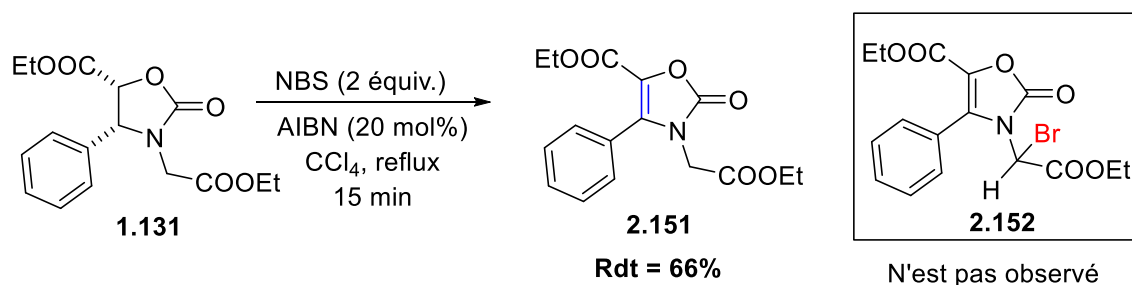


Schéma II.36

Dans le but d'améliorer le rendement de cette réaction, nous l'avons testé en remplaçant l'amorceur (AIBN) par une lumière blanche. Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 20 minutes en présence de la lumière (hv) et l'oxazolone **2.151** a été isolée avec un rendement de 58%. Le changement du CCl₄ par le dichlorométhane a permis d'améliorer le rendement de la réaction (64 %). L'utilisation d'acétonitrile ou du toluène comme solvant de la réaction a conduit à la formation du produit désiré sous forme de traces (Schéma II.37).

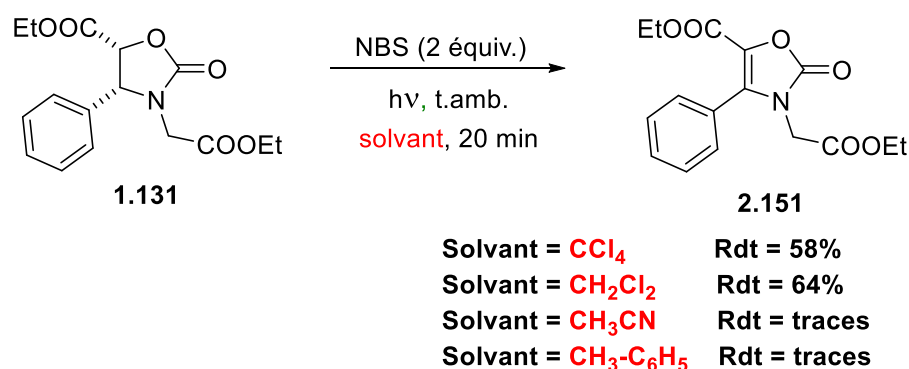


Schéma II.37

Un autre essai a été réalisé en mélangeant l'oxazolidinone **1.131** avec 2 équivalents de NBS et en portant le mélange réactionnel au reflux du dichlorométhane. Cet essai a permis d'isoler la molécule désirée **2.151** avec un rendement de 23%. La prolongation du temps de la réaction ne permet pas d'engendrer une amélioration du résultat (Schéma II.38).

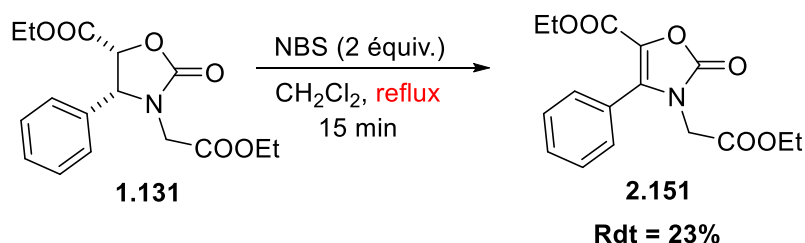


Schéma II.38

Après avoir testé cette réaction avec différentes sources d'initiateurs thermique, chimique et photochimique, nous avons décidé de continuer la mise au point de cette méthodologie de synthèse en utilisant la lumière comme initiateur. Le meilleur résultat obtenu avec la lumière (64 %) est presque similaire à celui obtenu en utilisant un initiateur chimique (66%) qui présente des risques chimiques et un coût d'achat élevé par rapport à la lumière.

Ces résultats encourageant nous ont incité à effectuer cette réaction sur des oxazolidin-2-ones de configuration *trans*. Ainsi, la *trans*-1,3-oxazolidin-2-one **1.120** a été mélangé avec 2 équivalents de NBS dans le dichlorométhane à la température ambiante. En soumettant le mélange réactionnel aux mêmes conditions opératoires de la réaction précédente (agitation pendant 20 minutes et irradiation avec de la lumière (hv)), nous avons isolé la même oxazolone **2.151** avec un rendement de 64 %. Ce résultat démontre bien que notre méthodologie pour oxyder les oxazolidinones **1.90** et **1.129** n'est pas influencée par la stéréochimie du substrat de départ (Schéma II.39).

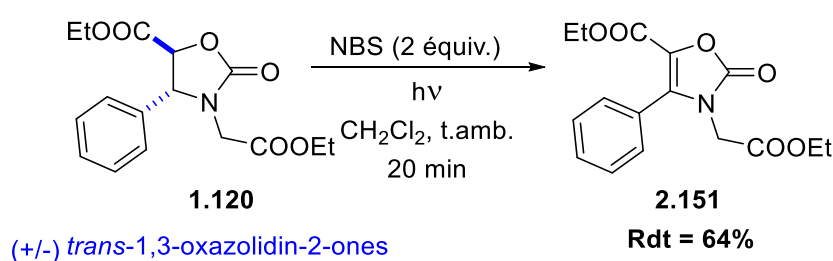


Schéma II.39

Après avoir obtenu ces résultats satisfaisants, quelques 1,3-oxazolidin-2-ones de configurations *cis* et *trans* ont été soumises aux conditions opératoires optimisées précédemment. Le tableau II.1 regroupe les résultats obtenus.

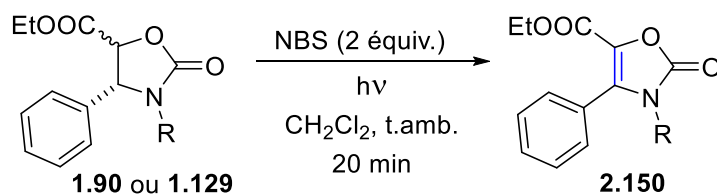


Schéma II.40

Tableau II.1 : Synthèse des oxazolone-5-carboxylates 2.150

Essai	R	Produit	Rendement(%) ^a
1	CH ₂ CO ₂ Et	2.151	64
2	CH(CH ₃)CO ₂ Et	2.153	68
3	CH(<i>n</i> -C ₃ H ₇)CO ₂ Et	2.154	75
4	CH(<i>i</i> -C ₃ H ₅)CO ₂ Et	2.155	79
5	<i>i</i> -C ₃ H ₇	2.156	78
6	<i>c</i> -C ₃ H ₅	2.157	45
7	<i>c</i> -C ₅ H ₉	2.158	83
8	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	2.159	82
9	<i>c</i> -C ₇ H ₁₃	2.160	85
10	<i>c</i> -C ₈ H ₁₅	2.161	88

^aRendement en produit isolé

Nous proposons ici un mécanisme en deux étapes qui se résume en une bromation radicalaire suivie d'une déhydrobromation. On observe d'abord une coupure homolytique de la liaison N-Br du NBS sous l'action de la lumière. Le radical succinimide obtenu **2.162** réagit ensuite avec l'oxazolidin-2-one **1.90** ou **1.129** pour former le radical benzylique **2.163**. Ce dernier, en présence d'un radical bromure **2.164** forme une liaison C-Br pour fournir la 4-bromo-1,3-oxazolidin-2-one **2.165**. Le rabattement du doublet libre de l'atome d'azote voisin provoque le départ de l'ion bromure selon un processus de β -élimination pour former un ion iminium intermédiaire **2.166**, qui après déhydrobromation conduit à l'oxazol-2-one **2.150** (Schéma II.41).

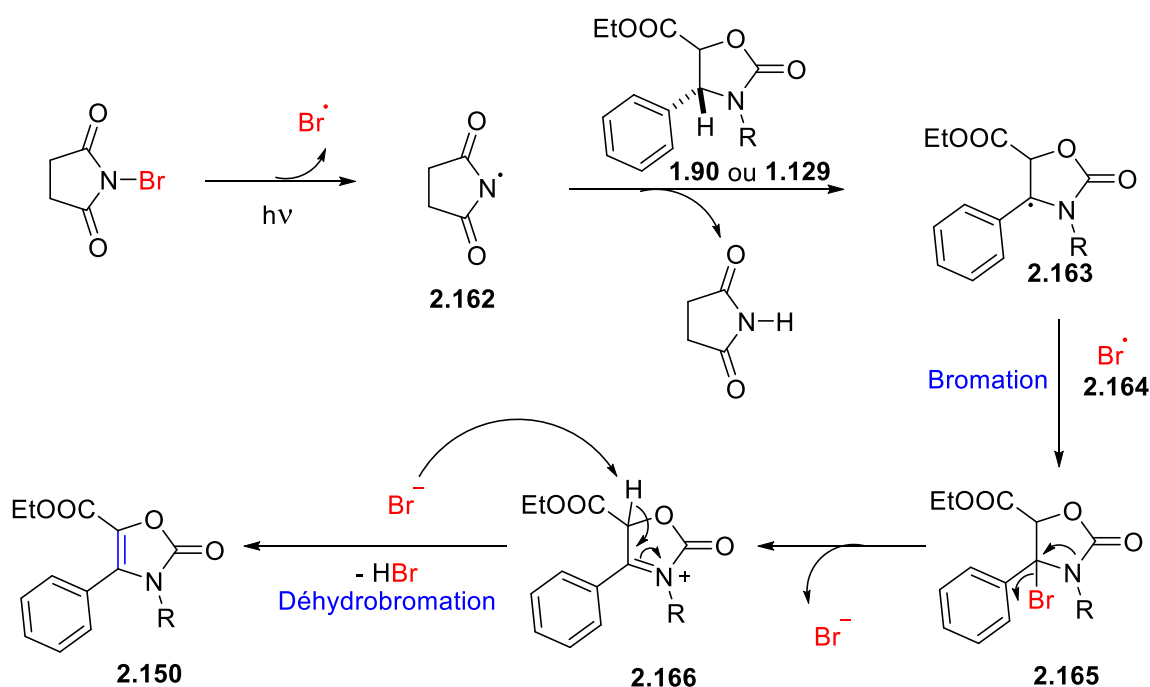


Schéma II.41

Il est important de noter que lorsque nous avons essayé d'effectuer cette réaction d'oxydation sur les composés **1.120** et **1.125** en présence du NBS et sans lumière, aucune réaction n'a été observée. Ce résultat met en évidence l'importance de l'irradiation avec de la lumière sur l'issue de la réaction.

V. Conclusion

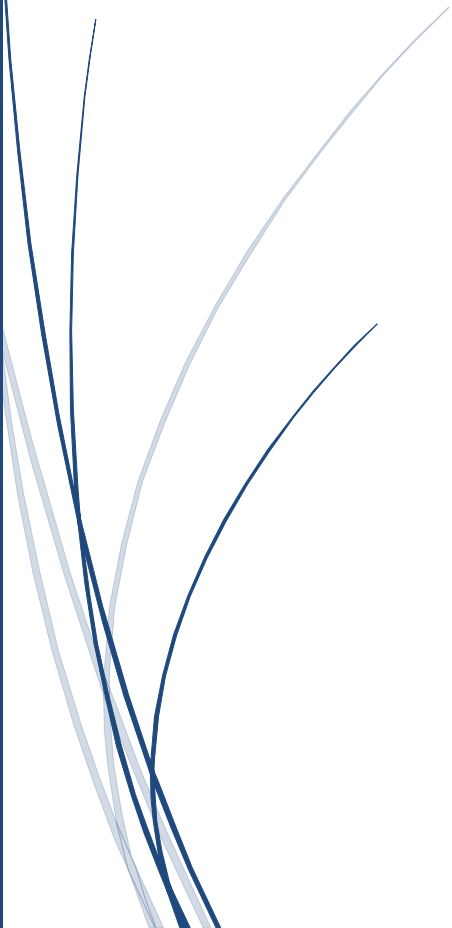
Au cours de ce chapitre, nous avons montré que les 1,3-oxazolidin-2-ones représentaient des précurseurs très intéressants pour la synthèse d'oxazol-2-one-5-carboxylates. Ainsi nous avons mis au point une méthodologie générale et simple, qui permet d'oxyder les 1,3-oxazolidin-2-ones de configuration *cis* et *trans*. La réaction mise en œuvre nécessite l'utilisation du NBS comme agent de bromation dans le dichlorométhane et une irradiation à la lumière blanche. Nous avons montré aussi que cette réaction suit un mécanisme radicalaire qui ne tient pas compte de la configuration de l'oxazolidinone de départ. Dix exemples d'oxazol-2-ones ont été isolées, après purification par chromatographie sur colonne, avec des rendements variant

entre 45 % et 88 %. Cette méthodologie peut être utilisée pour la synthèse de ces carbamates cycliques à cinq chaînons à partir d'acides aminés énantio-purs.



Chapitre 3

*Synthèse et étude de la réactivité
des pyrimidines
possédant un centre stéréogène en position C2*



I. Synthèse de pyrimidines

I.1. Introduction

Les pyrimidines représentent une classe importante des hétérocycles aromatiques à six chaînons faisant partie de la famille des diazines. Ces structures ont attiré l'attention de la communauté scientifique plus que leurs isomères de position, les pyrazines (3.2) et les pyridazines (3.3), puisque les bases pyrimidiniques tels que l'uracile (3.4), la thymine (3.5) et la cytosine (3.6) sont considérées comme des dérivés de pyrimidines. Les pyrimidines sont aussi souvent rencontrées dans la structure de divers produits naturels tels que la lathyrine (3.7) extraite des graines de *Lathyrus tingitanus*, la thymine (vitamine B1) (3.8) isolée de la *ricebran* et la varioline B (3.9), un alcaloïde d'origine marin extrait de l'éponge *kirkpatrickia variolosa* (Figure III.1).⁸⁰

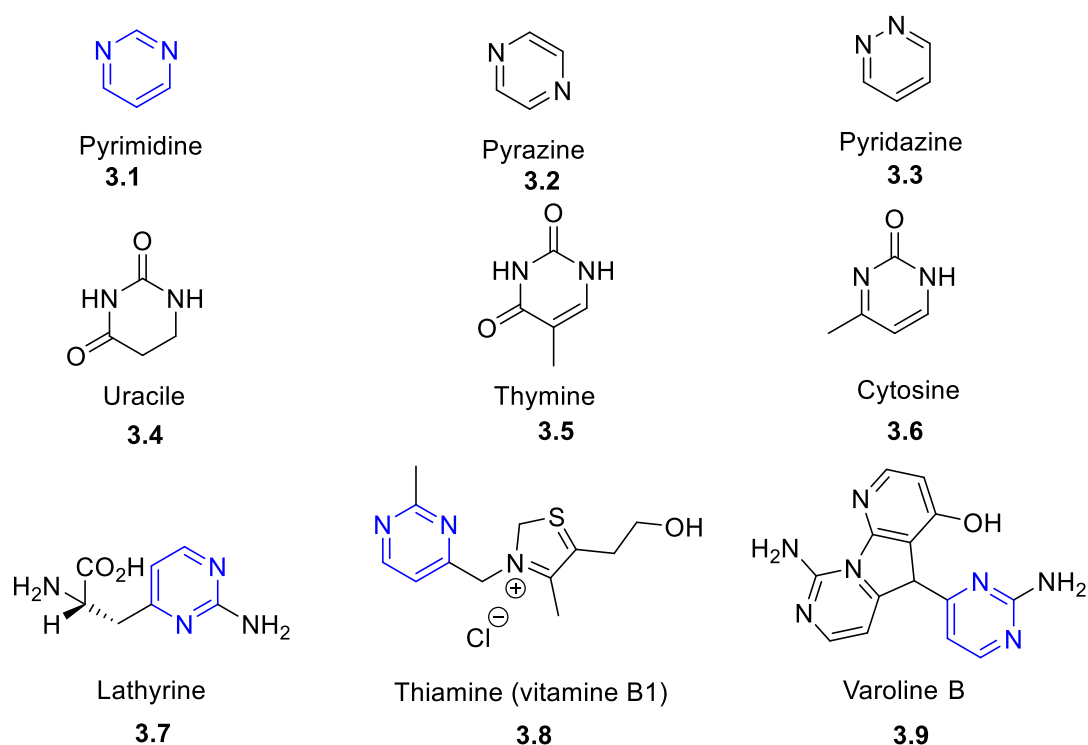


Figure III.1

Grâce à leurs importances biologiques et synthétiques, plusieurs travaux de recherches en chimie médicinale, pharmaceutique ainsi qu'organique et organométallique ont mis l'accent sur le développement et l'étude de la réactivité des pyrimidines⁸¹.

⁸⁰ Maurya, H. K.; Gupta, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 22106-22114.

⁸¹ (a) Ruiz-Castillo, P. Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649. (b) Mahfoudh, M.; Abderrahim, R.; Leclerc, E.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2856-2865.

I.2. Intérêt biologique

Le motif pyrimidine est présent dans la structure de nombreuses molécules ayant un intérêt biologique important comme par exemple quelques antibiotiques tels que le Bosentan (**3.10**)⁸² qui est un médicament permettant de traiter les maladies cardiovasculaires en diminuant la pression artérielle au niveau des poumons, le Trimethoprim (**3.11**)⁸³, un antibactérien employé généralement en présence d'une faible quantité de sulfaméthoxazole pour améliorer sa réactivité de lutte contre les infections urinaires, et la Sulfadimidine (**3.12**) qui est un antibactérien⁸⁴ (Figure III.2).

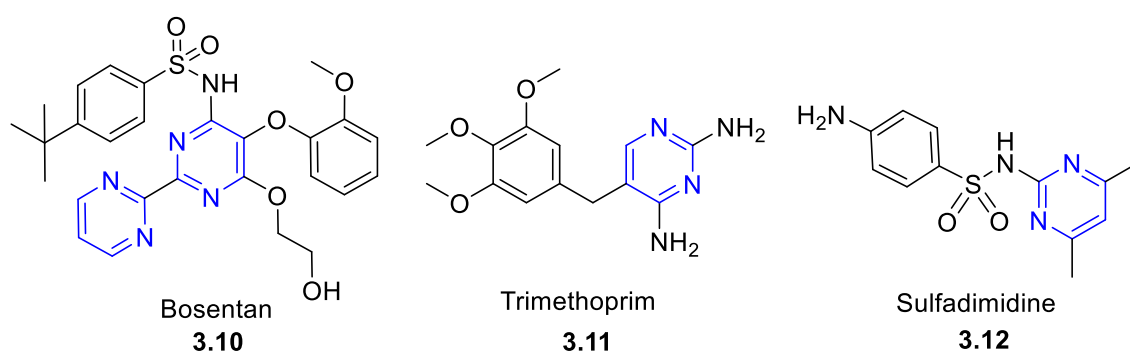


Figure III.2

Les dérivés de pyrimidine sont aussi employés en agriculture en tant qu'herbicides⁸⁵ ainsi que dans le domaine pharmaceutique grâce à leurs propriétés antimicrobienne⁸⁶, inhibitrice de phosphodiesterase 5⁸⁷ et inhibitrice de Sorbitol déshydrogénase⁸⁸. Nous citons à titre d'exemple quelques médicaments luttant contre le cancer tels que le Gleevec (**3.13**) et le MK-0457 (**3.14**). Le développement des composés pharmaceutiques intégrant le motif pyrimidine a permis ainsi

⁸² Neidhart, W.; Breu, V.; Burri, K.; Clozel, M.; Hirth, G.; Klinkhammer, U.; Giller, T.; Ramuz, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2223-2228.

⁸³ Hess, S.; Dolker, M.; Haferburg, D.; Kertscher, H. P.; Matysik, F.-M.; Ortwein, J.; Teubert, U.; Zimmermann, W.; Eger, K. *Pharmazie* **2001**, *56*, 306-310.

⁸⁴ Jain, K. S.; Chitre, T.S.; Miniyar, P. B.; Kathiravan, M. K.; Bendre V. S.; Veer, V. S.; Shahane C. J.; Shishoo, S. R. *Current Sci.* **2006**, *90*, 793-803.

⁸⁵ Hoffmann, M. G.; Doeller, U.; Bruenjes, M.; Dietrich, H.; Gatzweiler, E.; Schmutzler, D.; Rosinger, C. H.; WO 2014086738 A1, **2014**.

⁸⁶ Goel, K.; Bera, S.; Singh, M.; Mondal, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 106806-106820.

⁸⁷ Sakamoto, T.; Koga, Y.; Hikota, M.; Matsuki, K.; Murakami, M.; Kikkawa, K.; Fujishige, K.; Kotera, J.; Omori, K.; Morimoto, H.; Yamada, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5460-5465.

⁸⁸ Chu-Moyer, M. Y.; Ballinger, W. E.; Beebe, D. A.; Coutcher, J. B.; Day, W. W.; Li, J.; Oates, P. J.; Weekly, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1477-1480.

de fournir des antiretroviraux permettant de lutter contre les infections de HIV connus sous le nom de Raltegravir (**3.15**) et XL413 (**3.16**)⁸⁹ (Figure III.3).

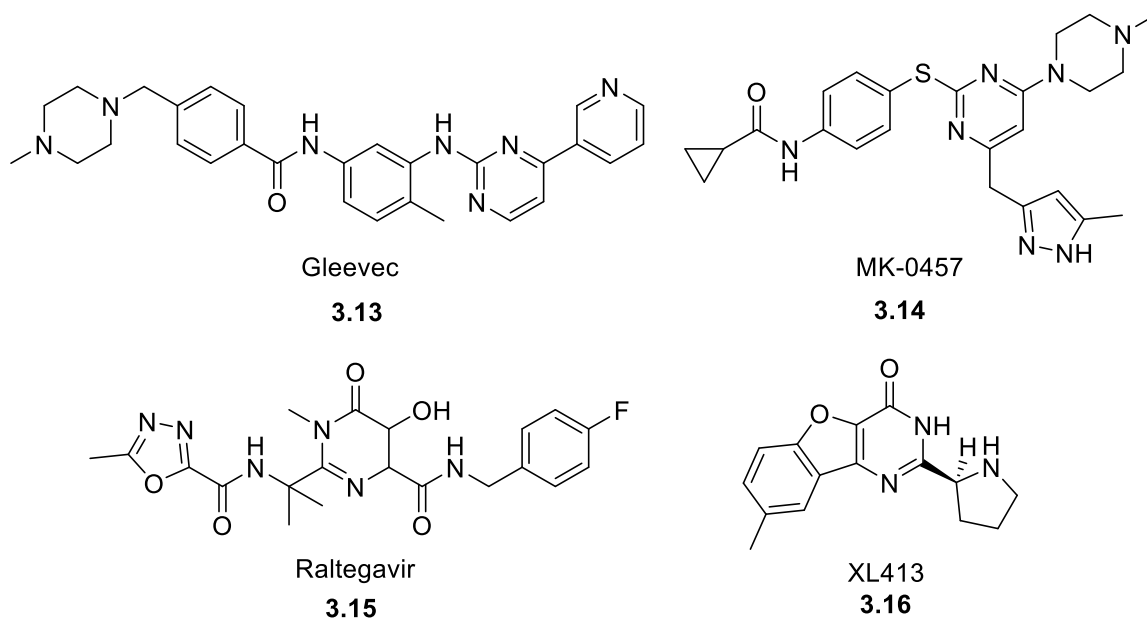


Figure III.3

I.3 Intérêt synthétique

Les pyrimidines constituent un motif d'intérêt pour diverses équipes de recherche parce qu'elles sont utiles dans le domaine de la chimie organique et inorganique. Ainsi, les pyrimidines permettent :

1.3.1. La préparation de complexes et de ligands et leurs utilisations en synthèse organométallique

Les pyrimidines sont employées pour diverses transformations comme par exemple dans le domaine de la chimie inorganique afin de préparer des ligands de zinc (**3.17**)⁹⁰, de palladium

⁸⁹ Kamijo, S.; Kamijo, K.; Murafuji, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2664-2671.

⁹⁰ (a) Aït-Haddou, H.; Wiskur, S. L.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11296-11297. (b) Folmer-Anderson, J. F.; Aït-Haddou, H.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8674-8681.

(3.18) et (3.19)⁹¹, de cuivre (3.20)⁹², de platine (3.21)⁹³ et d'autres complexes métalliques⁹⁴. Elles sont présentes aussi dans le domaine analytique lorsqu'elles sont greffées sur l' α -cyclodextrine pour le piégeage des métaux (Cu, Ni, et Hg)⁹⁵ (Figure III.4).

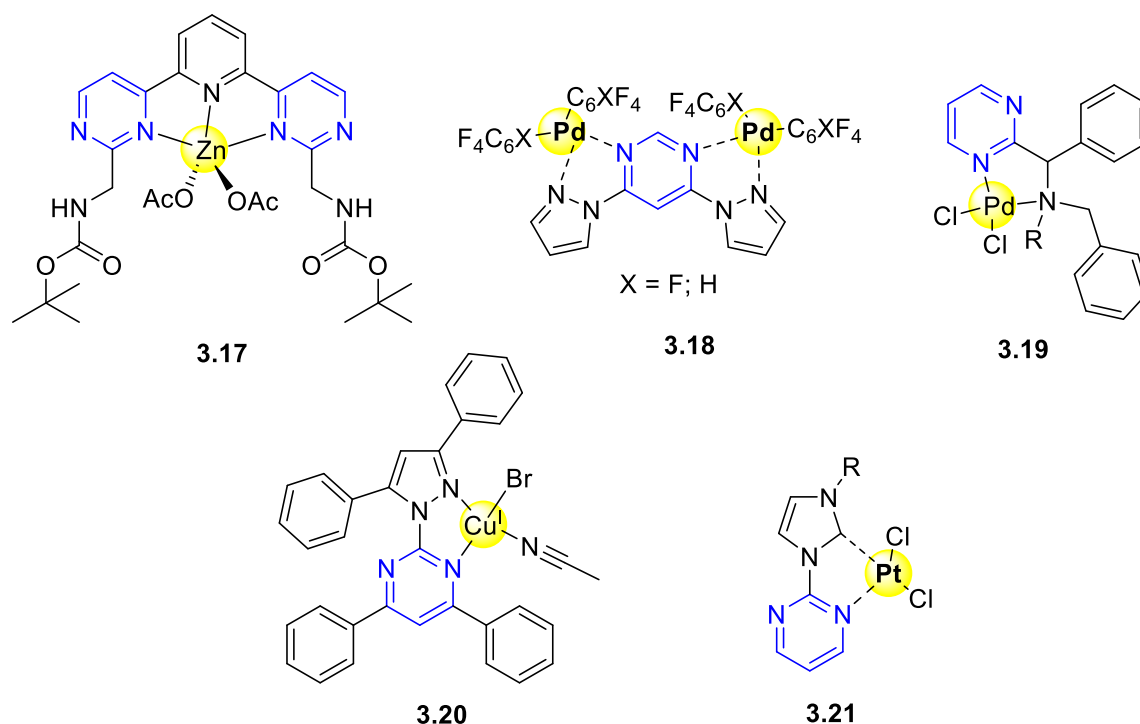


Figure III.4

Dans le but d'étudier la réactivité des ligands de palladium présentant le motif pyrimidine dans leurs structures, une équipe de recherche chinoise dirigée par le professeur Li⁹⁶ a développé en 2005 une méthode de synthèse efficace permettant d'obtenir des produits de couplage croisé de Suzuki-Miyaura **3.22**. Cette méthode consiste à faire réagir l'halogénure d'aryle **3.23** (1 équiv) avec l'acide boronique d'aryle **3.24** (1,25 équiv) et le carbonate de césium (2 équiv) dans l'acétonitrile à 80 °C en présence d'une quantité catalytique du système

⁹¹ (a) Gómez-de la Torre, F.; de la Hoz, A.; Jalón, F. A.; Manzano, B. R.; Rodríguez, A. M.; Elguero, J.; Martínez-Ripoll, M. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1152-1162. (b) Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J. G.; Viñas, C.; Thomas, I.; Roblin, J. P.; Troin, Y. *Organometallics* **2011**, *30*, 4074-4086.

⁹² Vinogradova, K. A.; Krivopalov, V. P.; Nikolaenkova, E. B.; Pervukhina, N. V.; Naumov, D. Y.; Boguslavsky, E. G.; Bushuev, M. B. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 515-524.

⁹³ Meyer, D.; Zeller, A.; Strassner, T. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *701*, 56-61.

⁹⁴ (a) Lemaire, M. T.; Barclay, T. M.; Thompson, L. K.; Hicks, R. G. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2616-2621. (b) Joshi, T.; Pierroz, V.; Ferrari, S.; Gasser, G. *Chem. Med. Chem.* **2014**, *9*, 1419-1427.

⁹⁵ Poisson, G.; Dumarcay-Charbonnier, F.; Marsura, A. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 16806-16817.

⁹⁶ Li, J.-H.; Zhang, X.-D.; Xie, Y.-X. *Synlett* **2005**, 1897-1900.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{pyrimidine}$ (3 mol% : 6 mol%). Les auteurs ont testé 6 exemples de pyrimidine employés comme ligand de palladium. Le meilleur rendement a été obtenu avec le 2-aminopyrimidine-4,6-diol **3.25** (100 %) et la réaction a été ensuite exemplifiée pour fournir les produits de couplage **3.22** avec de bons rendements (68 – 100 %) (Schéma III.1).

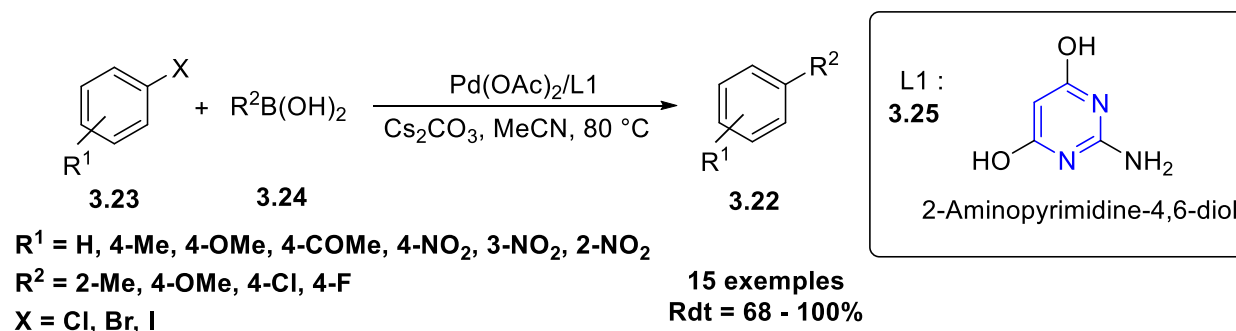


Schéma III.1

Une année plus tard, Prim et coll.⁹⁷ ont décrit la préparation d'un complexe de palladium **3.26** et son utilisation en quantité catalytique dans une réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura. Bien que le produit souhaité **3.27** ait été isolé avec un rendement modéré, les auteurs ont mentionné que le complexe de palladium **3.26** présentait une stabilité remarquable dans des conditions opératoires en présence d'oxygène et d'humidité (Schéma III.2).

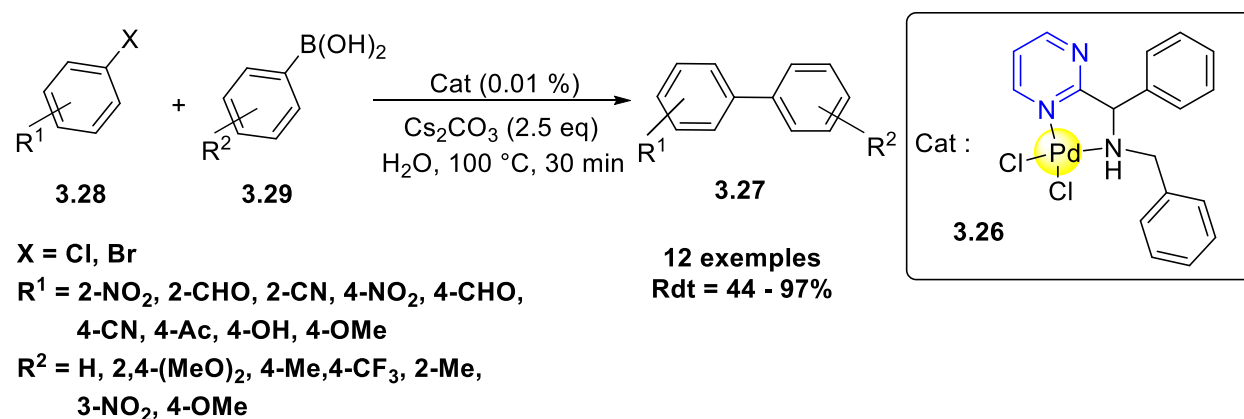
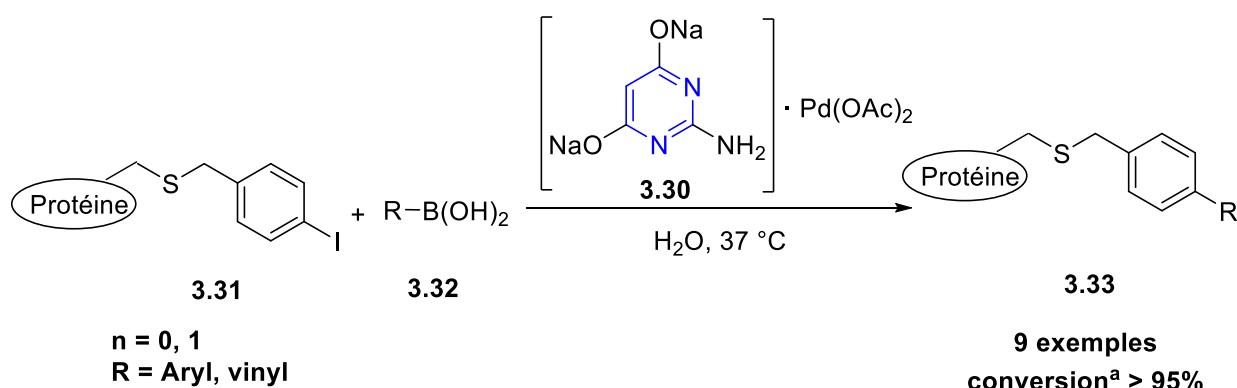


Schéma III.2

⁹⁷Terrasson, V.; Prim, D.; Marrot, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2739, 2745.

Toujours dans le but d'exploiter l'intérêt synthétique des ligands à base de pyrimidines dans des transformations organométallique, l'équipe de Davis⁹⁸ s'est intéressée à l'utilisation du sel de sodium de la 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidine **3.30**, en raison de sa solubilité dans l'eau, pour former le complexe de palladium correspondant. Ce dernier a été ainsi employé dans des réactions de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura pour des molécules assez complexes telles que les acides aminés non naturels, les protéines **3.31**, les glycosides et les brins d'ADN (Schéma III.3).



^a Rapport déterminés par analyse GC, produits non isolés

Schéma III.3

L'utilisation des complexes Pd/pyrimidines en chimie organométallique ne s'est pas limitée aux réactions Suzuki-Miyaura. En effet, Li et coll. ont employé ce type de complexe dans des réactions de couplage croisé de Sonogashira⁹⁹. Cette réaction a été réalisée en l'absence de cuivre et dans des conditions douces pour fournir les produits souhaités **3.34** avec de bons rendements (Schéma III.2, réaction 1). Dans le même contexte, cette équipe de recherche a développé une autre approche utilisant le système catalytique Cu(OAc)₂/pyrimidines **3.35** en l'absence de solvant pour obtenir les produits de couplage de Sonogashira **3.36** avec de bons rendements (Schéma III.4, réaction 2).¹⁰⁰

⁹⁸(a) Chalker, J. M.; Wood, C. S. C.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16346-16347. (b) Spicer, C. D.; Davis, B. G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1698-1700. (c) Spicer, C. D.; Triemer, T.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 800-803. (d) Cobo, I.; Matheu, M. I.; Castellón, S.; Boutureira, O.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1728-1731. (e) Spicer, C. D.; Davis, B. G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2747-2749. (f) Lercher, L.; McGouran, J. F.; Kessler, B. M.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10553-10558. (g) Willwacher, J.; Raj, R.; Mohammed, S.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8678-8681.

⁹⁹Li, J.-H.; Zhang, X.-D.; Xie, Y.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4256-4259.

¹⁰⁰Xie, Y.-X.; Deng, C.-Y.; Pi, S.-F.; Li, J.-H.; Yin, D.-L. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 1290-1294.

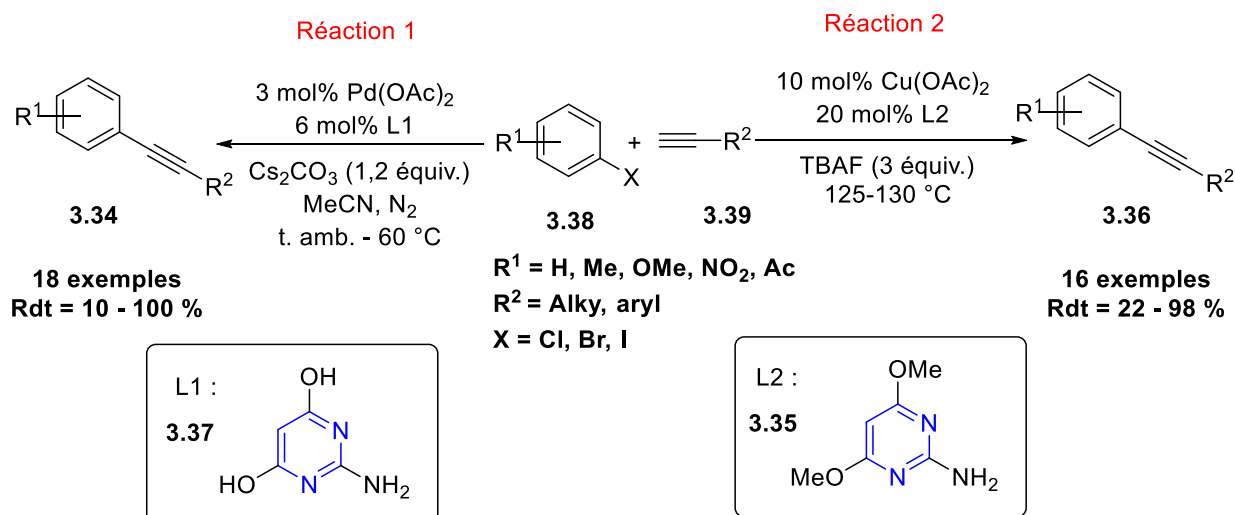


Schéma III.4

Dans le but d'effectuer des réactions de *N*-arylation d'imidazoles¹⁰¹, Li et coll. ont fait réagir l'imidazole de départ **3.40** avec le 1-bromo-4-méthoxybenzène en présence de 10 mol% de CuI mais le produit désiré a été isolé sous forme de traces. Diverses tentatives ont été faites afin d'améliorer davantage le rendement de la réaction. Pour ce faire, les auteurs ont adopté un système catalytique Cu/pyrimidine **3.41** qui permet de fournir le produit final **3.42** avec un bon rendement. Cette méthodologie a été généralisée sur une série d'imidazole **3.40** et divers halogénure d'aryle **3.43** (Schéma III.5).

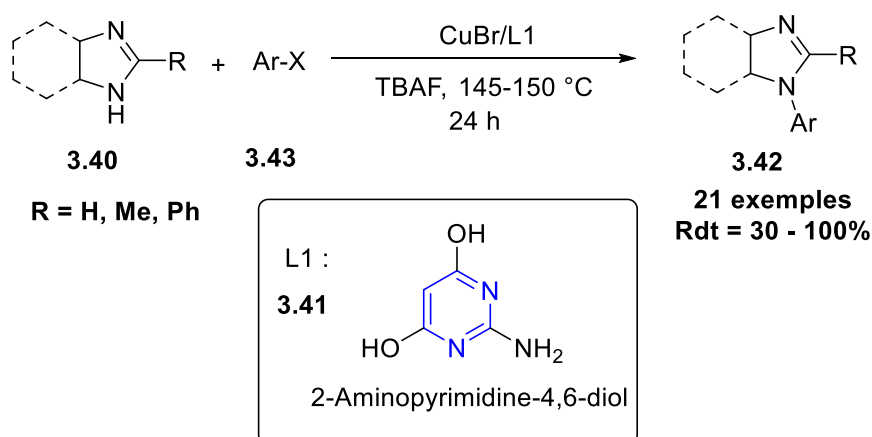


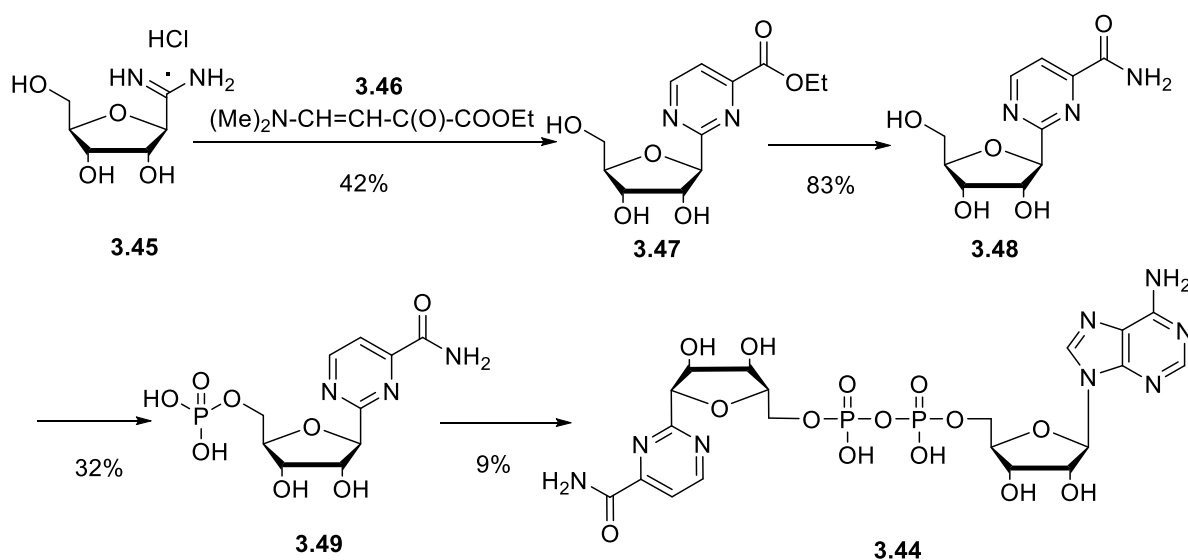
Schéma III.5

¹⁰¹Xie, Y.-X.; Pi, S.-F.; Wang, J.; Yin, D.-L.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8324-8327.

I.3.2. La synthèse de nouvelles structures hétérocycliques

Le motif pyrimidine est considéré comme étant un précurseur potentiel pour aboutir à de nouvelles structures hétérocycliques. En 1987, Riley et coll.¹⁰² ont décrit la méthode de synthèse du premier modèle de NAD **3.44** dans lequel un C-nucléoside est lié à un aza-hétérocycle à six chaînons, où la pyrimidine a pris la place de la partie de nicotinamide.

Cette synthèse commence par la condensation de l'hydrochlorure de 2,5-anhydroallonamide **3.45** avec le 4-(diméthylamino)-2-oxo-3-buténoate d'éthyle **3.46** pour donner la 2-(β-D-ribofuranosyl)pyrimidine-4-carboxylate **3.47** qui permet de fournir la 2-(β-D-ribofuranosyl)pyrimidine-4-carboxamide **3.48** via un traitement avec l'ammoniaque éthanolique. Le produit obtenu **3.48** réagit ensuite avec l'oxychlorure de phosphore pour donner le composé 5'-phosphate correspondant **3.49**. Le couplage de ce dernier avec l'AMP en présence de carbonyldiimidazole permet de former le produit analogue de NAD correspondant **3.44** (Schéma III.6).



3.44 : 2-(β-D-ribofuranosyl)pyrimidine-4-carboxamide-(5'⇌5')-adénosine pyrophosphate

Schéma III.6

La synthèse et l'étude de la réactivité de petites molécules organiques présentant la fusion de deux hétérocycles ont attiré l'attention de la communauté scientifique au cours de la dernière décennie. A titre d'exemple, Innocenti et coll.¹⁰³ ont développé une méthode efficace de

¹⁰² Riley, T. A.; Hennen, W. J.; Dalley, N. K.; Wilson, B. E.; Robins, R. K.; Larson, S. B. *J. Hetero. Chem.* **1987**, 955-964.

¹⁰³ Innocenti, P.; Woodward, H.; O'Fee, L.; Hoelder, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 893-904.

synthèse permettant d'accéder aux pyrido[3,4-d]pyrimidines **3.50** à partir de 5-bromo-2-(méthylthio)pyrimidine-4-carboxylate de méthyle **3.51**. Les auteurs ont mentionné que leur travail représente la première synthèse de 2-aminopyrido[3,4-d]pyrimidines **3.52** qui possèdent une activité d'inhibiteur de kinase (Schéma III.7).

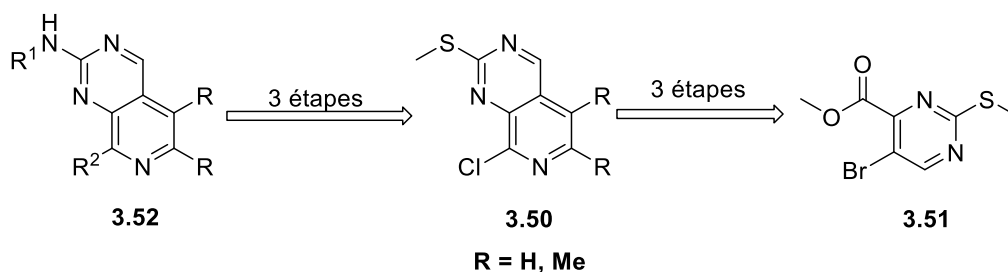


Schéma III.7

Schäfer et coll.¹⁰⁴ se sont intéressés au développement de nouvelles méthodologies permettant l'introduction du groupe trifluorométhyle dans les molécules organiques de petites tailles. Dans cette optique, la pyrimidin-2-ylméthanamine chlorhydrate **3.53** a été utilisée comme une molécule modèle pour pouvoir isoler le produit souhaité trifluorométhylé **3.54**. Cette dernière a été mélangée avec 2,3 équivalents d'anhydride trifluorométhylé et 3,5 équivalents de triéthylamine dans le THF et agitée dans des conditions douces (de 0 °C à t. amb) pendant 30 min. La réaction a fourni le composé bicyclique, la 6-(trifluorométhyl)imidazo[1,5-a]pyrimidine **3.55**, avec un rendement de 57 %. Cette méthodologie a ensuite été généralisée sur d'autres hétérocycles.

Dans un deuxième temps, cette équipe a étudié la fonctionnalisation de la 6-(trifluorométhyl)imidazo[1,5-a]pyrimidine **3.55** déjà préparée *via* des réactions de couplage croisé de type Sonogashira, Suzuki et de Heck ainsi que *via* d'autres transformations permettant l'introduction de nouveaux groupes fonctionnels dans la molécule (Schéma III.8).

¹⁰⁴Schäfer, G.; Ahmetovic, M.; Abele, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6578-6581.

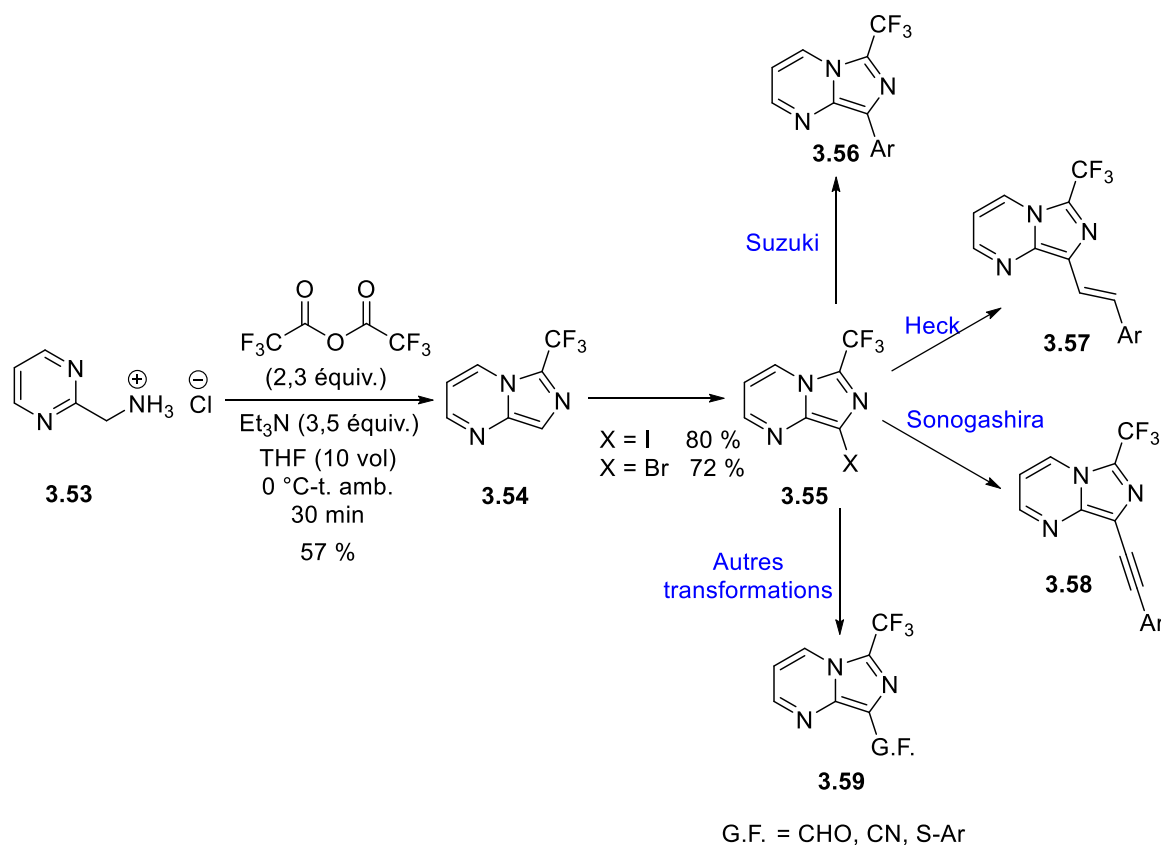


Schéma III.8

En 2019, Sambaiah et coll.¹⁰⁵ ont décrit une synthèse en 7 étapes de la pyrazolo-pyrimidine **3.60** ainsi que de l'isoxazolo-pyrimidine **3.61**. Ces composés hétérocycliques peuvent présenter une activité biologique et présenter des solutions en chimie médicinale et pharmaceutique par la préparation de nouveaux médicaments. La première étape permet de préparer le 5-fluoro-2-phénylpyrimidine-4,6-diol **3.62**. Les auteurs ont mentionné que l'étape clé de cette synthèse est la troisième étape, un couplage de Still qui s'effectue entre la 4,6-dichloro-2-phénylpyrimidine **3.63** et le tributyl-(1-éthoxyvinyl)-stannane **3.64** en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ donne la 6-éthoxyvinyle pyrimidine **3.65**. Cet intermédiaire subit ensuite une hydrolyse acide suivie d'une réaction de couplage croisée de Suzuki et une condensation-intracyclisation entre l'espèce nucléophile (hydroxylamine ou hydrazine) et la pyrimidine (**3.66** ou **3.67**) en présence d'une base pour donner l'espèce bicyclique **3.61** ou **3.60** souhaitée (Schéma III.9).

¹⁰⁵Sambaiah, M.; Malleshm, P.; Kumar, K. S.; Bobde, Y.; Hota, P. K.; Yennam, S.; Ghosh, B.; Behera, M. *Synlett*, **2019**, *30*, 586-592.

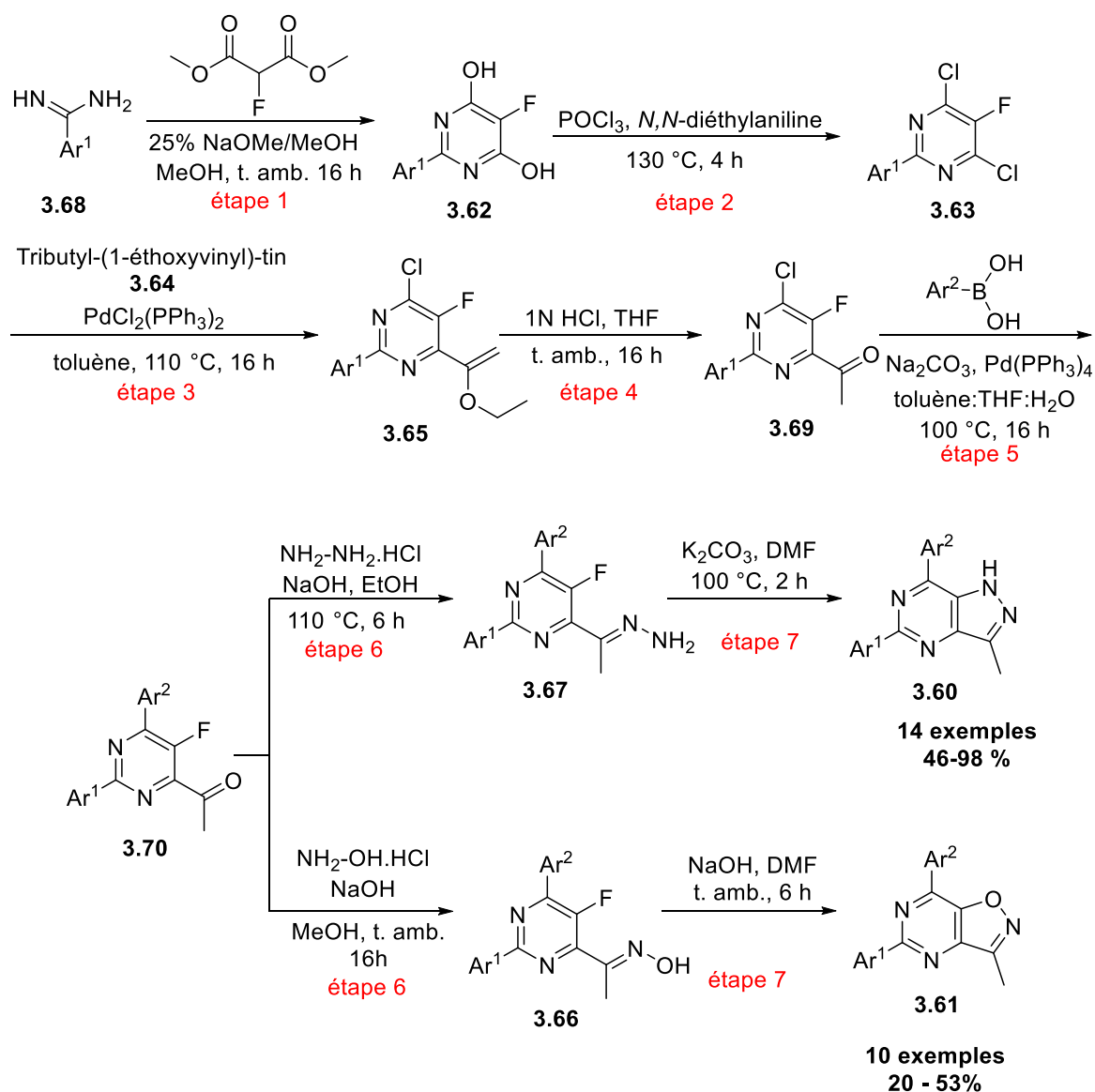


Schéma III.9

Dans la même année, l'équipe de Zhou¹⁰⁶ a étudié la réactivité des 2-hydroxydiarylpyrimidines **3.71** vis-à-vis de l'ester de Hantzsch **3.72** en présence d'une quantité catalytique d'un acide phosphorique chiral **3.73**. Ces réactifs ont été mélangés et agités pendant 24 heures dans le benzène pour fournir les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones correspondantes **3.74** avec un excès énantiomérique supérieur à 99 % et avec de bons rendements (Schéma III.10).

¹⁰⁶Meng, F.-J.; Shi, L.; Feng, G.-S.; Sun, L.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4435-4442.

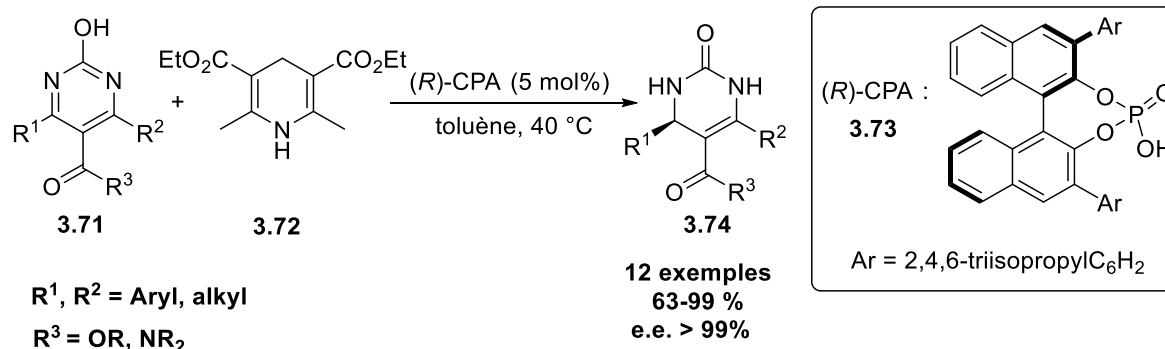


Schéma III.10

Le domaine d'emploi de la pyrimidine est essentiellement lié aux groupes fonctionnels ou aux ramifications, portés par cet hétérocycle. Ceci a incité les chimistes à développer plusieurs voies de synthèse permettant d'accéder aux pyrimidines.

II. Aperçu bibliographique sur la synthèse des pyrimidines

Depuis 1818 où le premier chemin réactionnel permettant la préparation de pyrimidines a été découvert par Brugnatelli¹⁰⁷, le développement de nouvelles méthodologies rapides et efficaces donnant accès aux pyrimidines polysubstituées n'a cessé de croître¹⁰⁸. Dans ce contexte, nous avons regroupé dans cette partie quelques méthodes de synthèse de pyrimidines.

II.1 Trimérisation cyclique de nitriles aliphatiques

La deuxième voie d'accès aux pyrimidines a été développée par Frankland et coll.¹⁰⁹ en 1848. Cette méthode consiste en une trimérisation cyclique de nitriles aliphatiques **3.75**. En effet, la déprotonation de **3.75** par un alcoolate ou du potassium fondu donne le carbanion correspondant **3.76** qui induit une cyclisation de type 2 + 2 + 2 pour fournir les 4-amino-pyrimidines **3.77** correspondantes (Schéma III.11).

¹⁰⁷Radi, M.; Schenone, S.; Botta, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2841-2847.

¹⁰⁸Guo, W.; Zhao, M.; Tan, W.; Zheng, L.; Tao, K.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2120-2141.

¹⁰⁹Frankland, E.; Kolbe, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1848**, 65, 269-287.

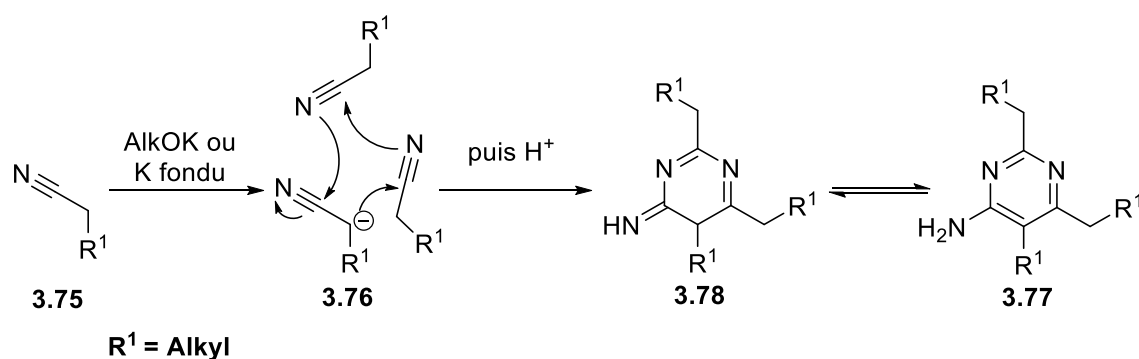


Schéma III.11

II.2 A partir d'amidines

Parmi les méthodes classiques de préparation de pyrimidines et fréquemment citées dans la littérature nous citons la synthèse de ces hétérocycles à partir d'amidines. A titre d'exemples, des travaux de recherche développés par Pinner¹¹⁰ en 1885 ont permis d'isoler les pyrimidines **3.79** en réalisant une double condensation d'amidines **3.80** sur les dérivés 1,3-dicarbonylés **3.81**. Cette réaction peut être catalysée par des bases ou des acides (Schéma III.12).

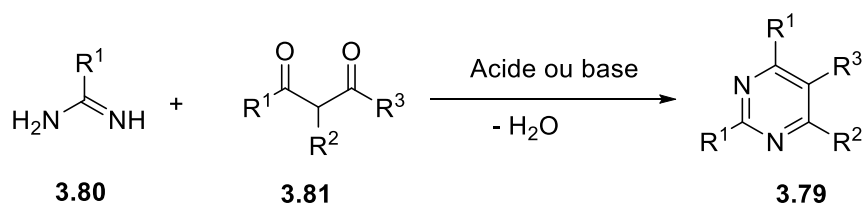


Schéma III.12

En 1960, une condensation d'amidines **3.82** sur les amides vinyloxygènes **3.83** a été réalisée par Bredereck et coll.¹¹¹ pour former des pyrimidines 2,5-disubstituées **3.84**. Le groupe amino présent dans la structure des β -énaminones de départ **3.83** est éliminé au cours de la transformation et n'est donc pas présent dans la structure de l'hétérocycle **3.84** isolé à la fin de la réaction (Schéma III.13).

¹¹⁰ Pinner, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1885**, 18, 759-763.

¹¹¹ Bredereck, H.; Herlinger, H.; Scheweiser, E. H. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1208-1211.

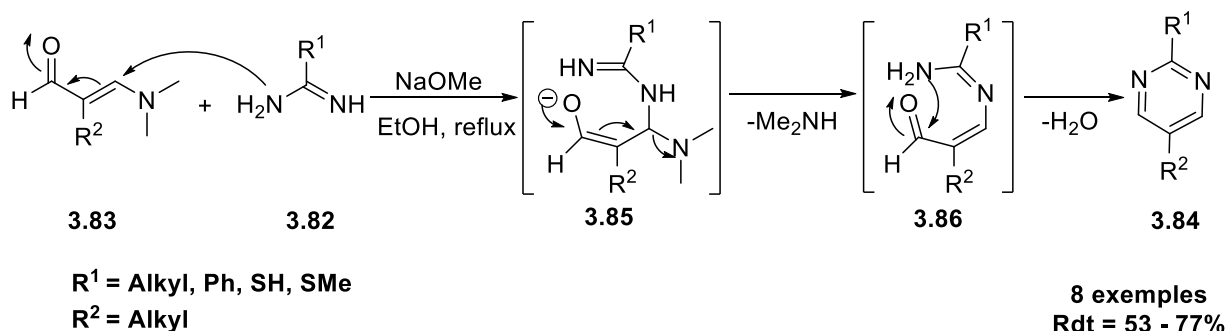


Schéma III.13

Après 16 ans et dans le même contexte, l'équipe d'El Rayyes¹¹² a décrit une voie d'accès aux pyrimidines **3.87** via l'addition d'amidines **3.88** sur des cétones propargyliques **3.89**. L'hétérocycle désiré a été isolé avec des rendements allant de 69 % à 88 % (Schéma III.14).

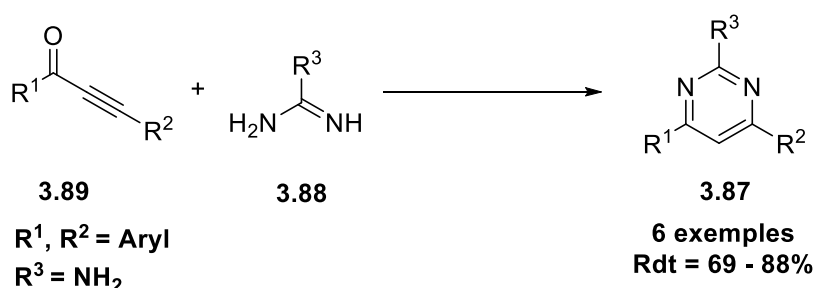


Schéma III.14

En se basant sur cette dernière méthodologie, l'équipe de Müller¹¹³ a décrit une séquence monotope permettant la synthèse des hétérocycles **3.90**. Cette séquence commence par la préparation des cétones propargylique **3.91** via une réaction de couplage de Sonogashira. Ensuite, la réaction d'addition d'amidines **3.92** sur les alcynones **3.91** a été généralisée pour conduire aux pyrimidines diversement substituées (Schéma III.15).

¹¹² Baddar, F. C.; Al-Hajjar, F. H.; El-Rayyes, N. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 257-268.

¹¹³ Karpov, A.S.; Müller, T. J. J. *Synthesis* **2003**, *18*, 2815-2826.

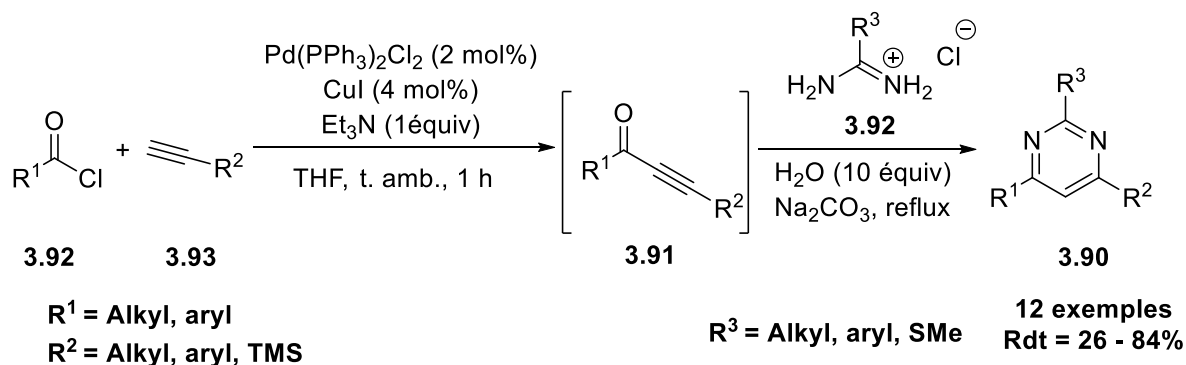


Schéma III.15

Une autre séquence monotope développée par l'équipe chinoise dirigée par le professeur Zhan¹¹⁴ a été publiée en 2011. Cette séquence commence par une substitution nucléophile directe d'alcool propargylique **3.94** par la phénylamidine **3.95** catalysée par du sel de cuivre (II) pour donner l'amidine propargylique correspondante **3.96**. Cette dernière subit une intracyclisation de géométrie 6-*endo*-dig pour former l'intermédiaire cyclique à 6 chaînons **3.97** suivie d'une aromatisation sous l'action de l'air afin de fournir la pyrimidine correspondante **3.98** avec de bons rendements (Schéma III.16).

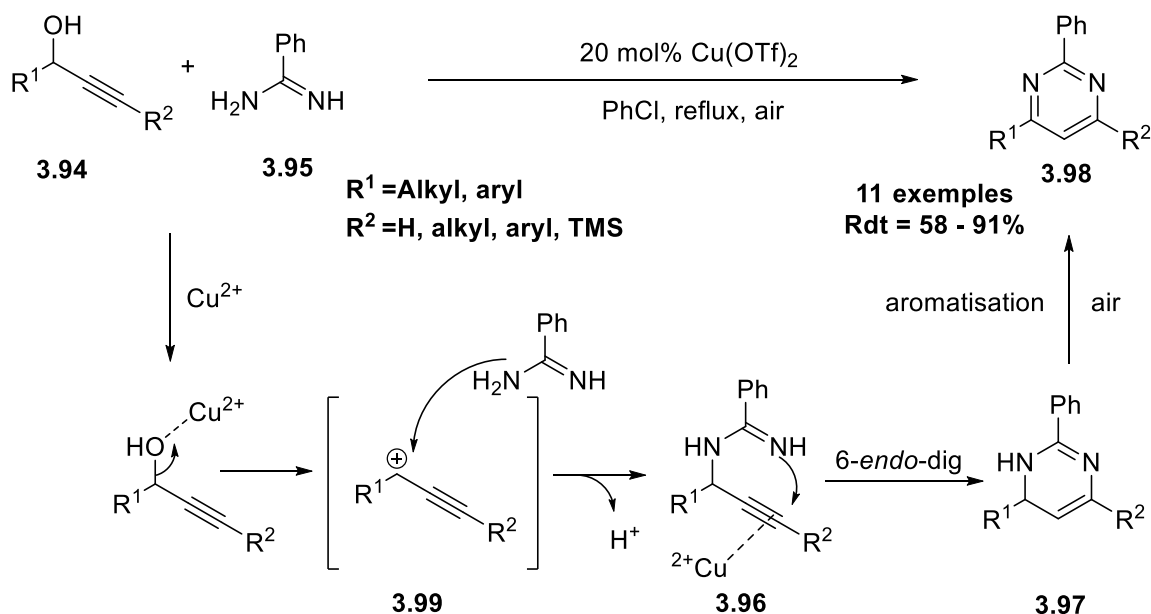


Schéma III.16

Boger et coll.¹¹⁵ se sont concentrés sur le développement de méthodologies permettant d'accéder aux pyrimidines présentes dans la structure de quelques produits naturels.

¹¹⁴ Lin, M.; Chen, Q.-Z.; Zhu, Y.; Chen, X.-L.; Cai, J.-J.; Pan, Y.-M.; Zhan, Z.-P. *Synlett* **2011**, 1179-1183.

¹¹⁵ Duerfeldt, A. S.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2119-2125.

Dans ce contexte, ils ont réussi en 2014 à suivre un chemin synthétique permettant d'accéder à un seul diastérisomère d'une pyrimidine optiquement active **3.100** *via* une cycloaddition à demande inverse d'électron entre une 1,2,3-triazine trisubstituée **3.101** et une amidine primaire fonctionnalisée **3.102**. La pyrimidine ainsi isolée **3.100** subit quelques transformations pour fournir à la fin du chemin synthétique l'acide pyrimidoblamique **3.103** et son dérivé peptidique le P-3A (**3.104**) (schéma III.17).

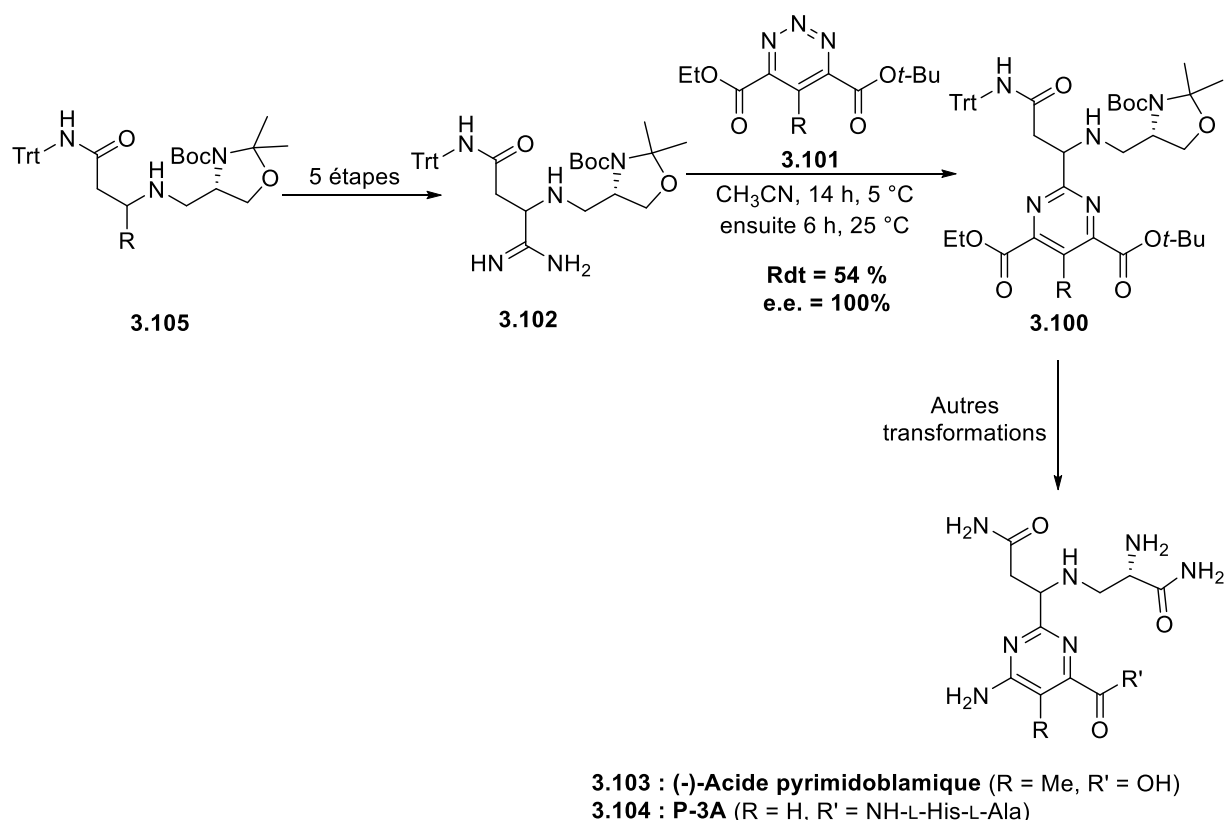


Schéma III.17

Au cours de la même année, une méthode de préparation de pyrimidines n'utilisant pas de métaux de transitions a été mise au point par Ray et coll.¹¹⁶ La condensation d'amidines **3.105** sur le 1,3-diyne **3.106** s'effectue en présence de la triéthylamine dans le DMSO à 160 °C *via* une hydroamination de type Cope suivie d'une séquence tandem de prototropie-isomérisation favorisant l'étape d'intracyclisation pour donner la pyrimidine trisubstituée **3.107** correspondante (schéma III.18).

¹¹⁶ Singha, R.; Ray, J. K. *RSC Adv.* **2014**, 4, 44052-44055.

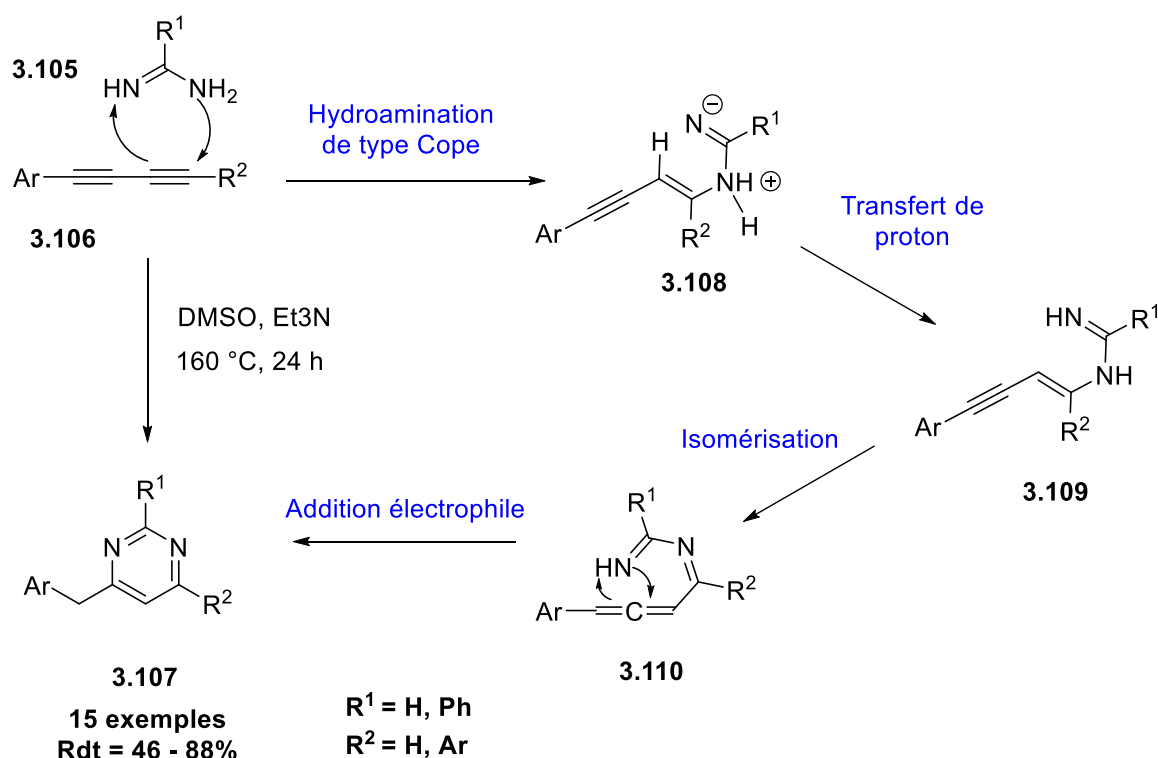


Schéma III.18

Deux années plus tard, Wu et coll.¹¹⁷ ont décrit à leur tour une méthode de synthèse économique en atomes. Cette méthode consiste à faire réagir une amidine **3.111**, en présence d'une base, avec un dérivé allylique **3.112** pour obtenir à la fin de la réaction la pyrimidine correspondante **3.113**. Cette transformation s'effectue en passant par un intermédiaire amidine allylique **3.114**, résultant du couplage radicalaire de l'amidine radicalaire **3.115** formée après oxydation de son anion **3.116** par le dioxygène et le radical allylique **3.117**. Cet intermédiaire subit ensuite une intracyclisation suivie d'une aromatisation pour donner le produit désiré **3.113** (schéma III.19).

¹¹⁷ Guo, W.; Li, C.; Liao, J.; Ji, Fanghua, Liu, D.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5538-5546.

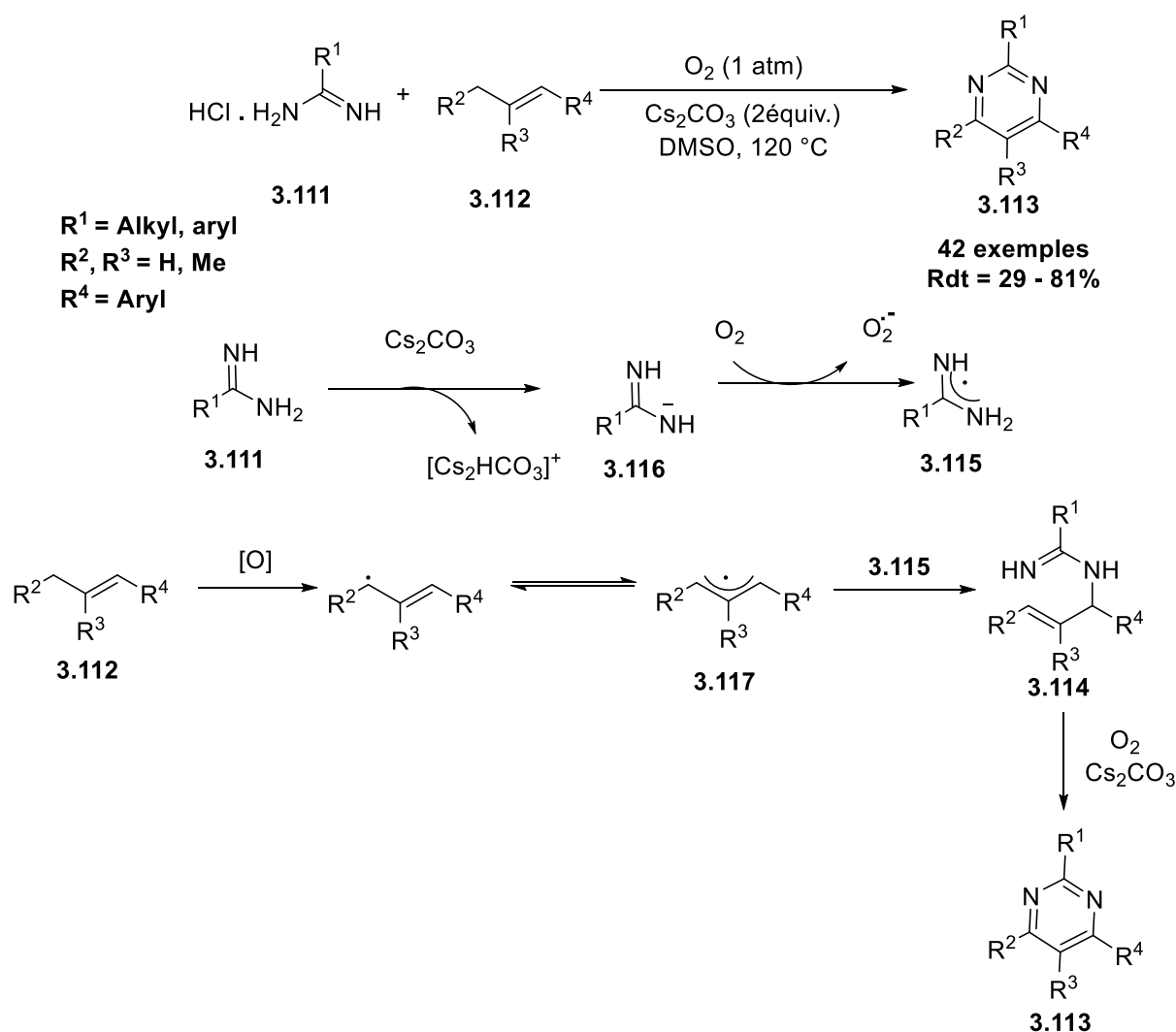


Schéma III.19

La synthèse multicomposants *via* une séquence monotope est l'une des méthodologies qui a été adoptée et développée par l'équipe de Jiang¹¹⁸. Cette équipe de recherche a utilisé un mélange d'une amidine **3.118**, d'un alcyne vrai **3.119** et d'un arylaldéhyde **3.120** en présence d'une base (*t*-BuOK) et en chauffant dans le DMSO à 120 °C pendant 12 heures afin d'obtenir les pyrimidines tri- et tetrasubstituées correspondantes **3.121** (schéma III.20).

¹¹⁸ Liu, D.; Guo, W.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13609-13616.

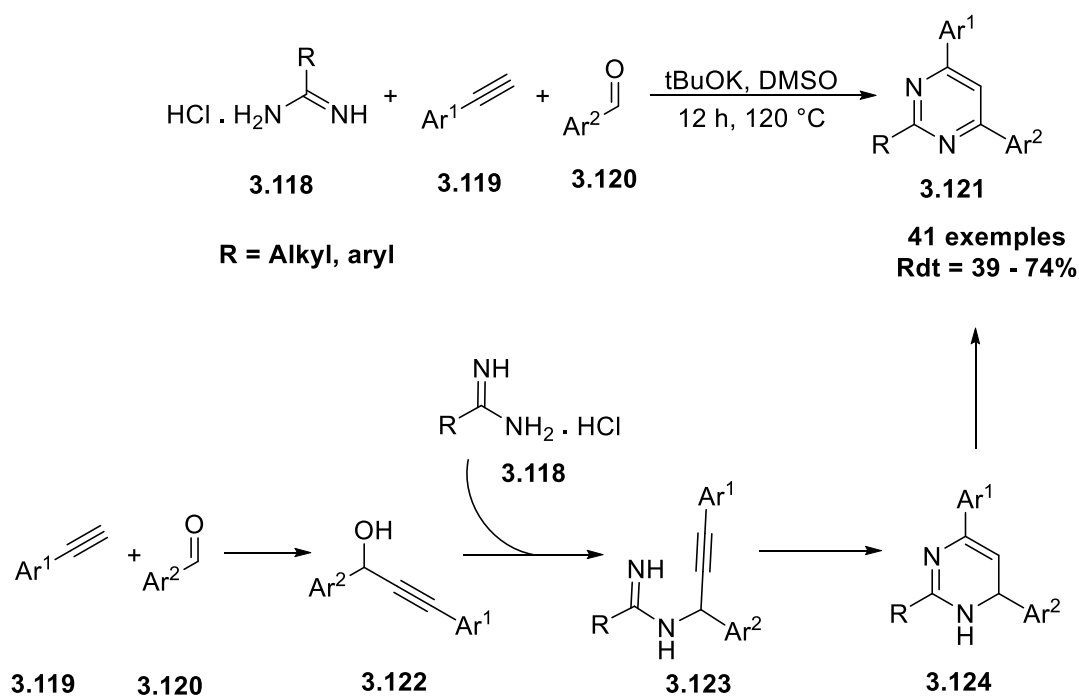


Schéma III.20

Dans le but de préparer des pyrimidines hautement fonctionnalisées, l'étude de la réactivité d'amidines fonctionnalisées vis-à-vis d'électrophiles a été réalisée par Somsák et coll.¹¹⁹ La *C*-(β -D-glycopyranosyl)formamidine *O*-perbenzylée **3.125** a été mise en solution avec la α,β -chlorocétone insaturée **3.126** en présence de tamis moléculaire et de carbonate de potassium dans le DMF et en agitant de 0 °C jusqu'à atteindre la température ambiante pour fournir la *C*-(β -D-glycopyranosyl)pyrimidine **3.127** (schéma III.21).

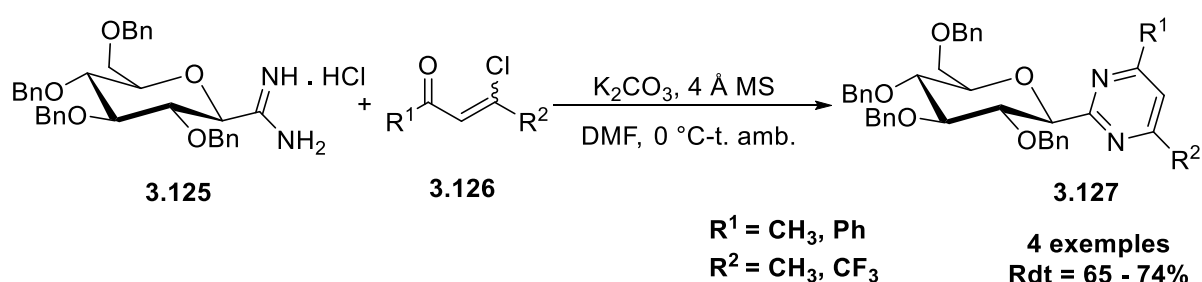


Schéma III.21

¹¹⁹ Szennyés, E.; Éva, B.; Langer, P.; Gyémánt, G.; Docsa, T.; Sipos, Á.; Somsák, L. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17439-17446.

Zhang et coll.¹²⁰ ont décrit une autre méthode de synthèse à trois composants en utilisant un alcool primaire **3.128**, un alcool secondaire **3.129** et une amidine **3.130** comme substrats de départ. En portant le mélange réactionnel au reflux du toluène en présence d'une quantité catalytique de sel de cuivre (II) (10 mol%), cette équipe a réussi à isoler des pyrimidines tetrasubstituées **3.131**. Le mécanisme de cette réaction commence par une oxydation des alcools primaire et secondaire sous l'action du sel de cuivre (II) et d'oxygène présent dans le milieu réactionnel pour fournir la cétone **3.132** et l'aldéhyde **3.133** correspondants. Ces derniers, en présence d'hydroxyde de potassium, subissent une réaction d'aldolysation-crotonisation pour donner la cétone α,β -insaturée correspondante **3.134**. Une séquence tandem d'attaque nucléophile d'amidine sur l'intermédiaire **3.134** ainsi préparé *via* une addition 1,4- suivie d'une intracyclisation et une oxydation de l'intermédiaire cyclique à 6 chaînons **3.135** permet de former le produit souhaité **3.131** avec de bons rendements (schéma III.22).

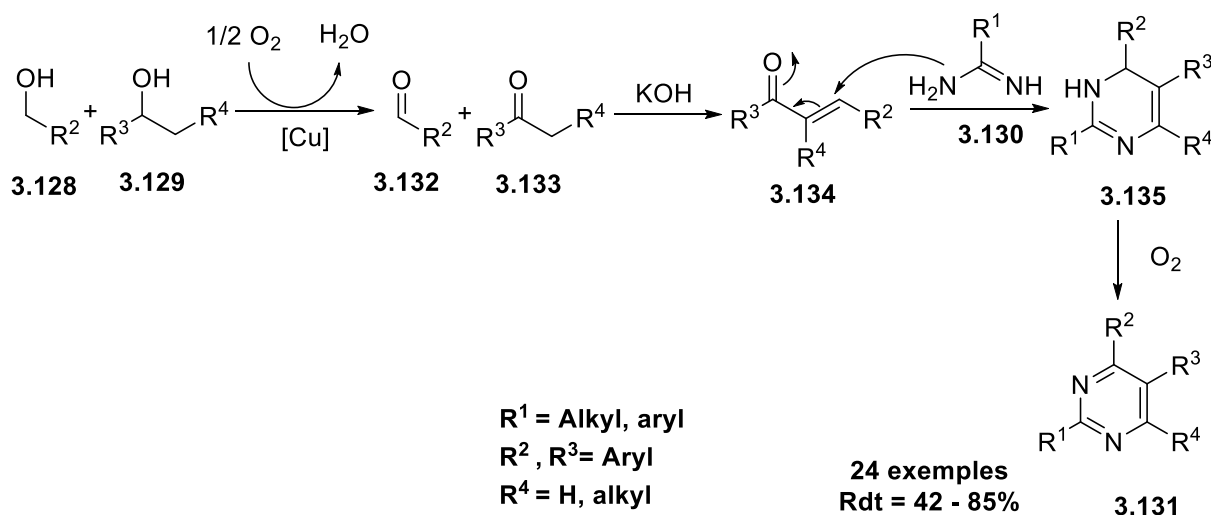


Schéma III.22

Récemment l'équipe de Kirchner¹²¹ a utilisé une stratégie similaire pour la synthèse de pyrimidines trisubstituées. Dans ce travail, le sel de cuivre a été remplacé par un complexe de rhénium (I) **3.136** et l'hydroxyde de potassium par le tert-butylate de potassium. Ces conditions de travail ont permis de réduire le temps de la réaction à 8 heures et isoler les pyrimidines **3.137** avec de bons rendements (schéma III.23).

¹²⁰ Shi, T.; Qin, F.; Li, Q.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 9487-9491.

¹²¹ Mastalir, M.; Glatz, M.; Pittenauer, E.; Allmaier, G.; Kirchner, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1116-1120.

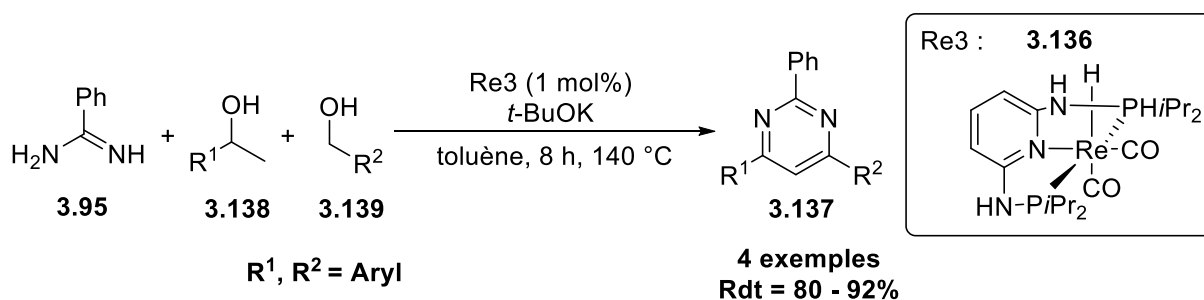


Schéma III.23

La réaction de condensation d'amidines sur d'autres substrats de départ, tels que les alcools propargyliques, les cétones propargyliques, les 1,3-diynes ..., permet d'obtenir les pyrimidines correspondantes avec de bons rendements. Il est cependant intéressant de noter qu'une seule pyrimidine portant un groupe chiral a été préparée par l'équipe de Boger¹¹⁵ en utilisant ces stratégies de synthèse, que cette méthode nécessite 5 étapes de synthèse et que le rendement de la dernière étape est modeste (54%, voir Schéma III.17).

II.3 Par ouverture des hétérocycles

D'autres méthodes de préparation de pyrimidines sont décrites dans la littérature. Par exemple, en 1995 Zvilichovsky et coll.¹²² ont développé une méthode de synthèse de nouvelles pyrimidines *via* une ouverture nucléophile d'isoxazolo[3,4-*b*]pyridine **3.140** par le solvant de la réaction suivie d'une décarboxylation. Cette réaction permet de fournir les mélanges racémiques de pyrimidylphénylméthanol **3.141** ou de pyrimidylphénylméthyléthers **3.142** en travaillant respectivement dans l'eau ou dans le méthanol (Schéma III.24).

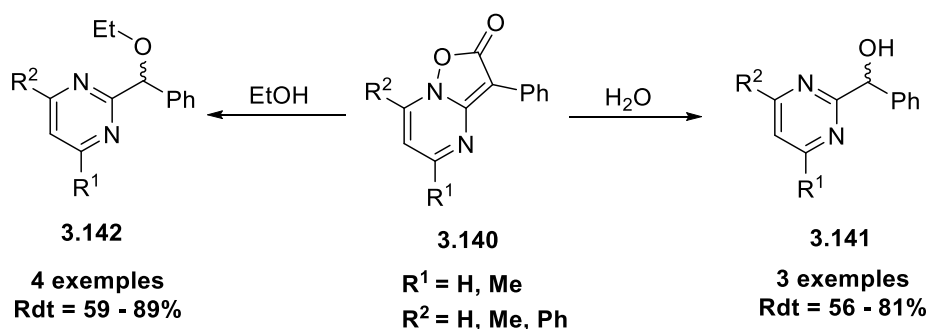


Schéma III.24

¹²²Zvilichovsky, G.; Gurvich, V.; Segev, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5250-5254.

Une année plus tard,¹²³ cette équipe a repris ce travail en utilisant le même réactif de départ **3.140** et en changeant le solvant de la réaction par le DMSO afin d'obtenir la pyrimidin-2-ylphénylcétone **3.143** via une oxydation sous l'action du DMSO, après un réarrangement du substrat de **3.144** et élimination d'une molécule de CO₂ (Schéma III.25).

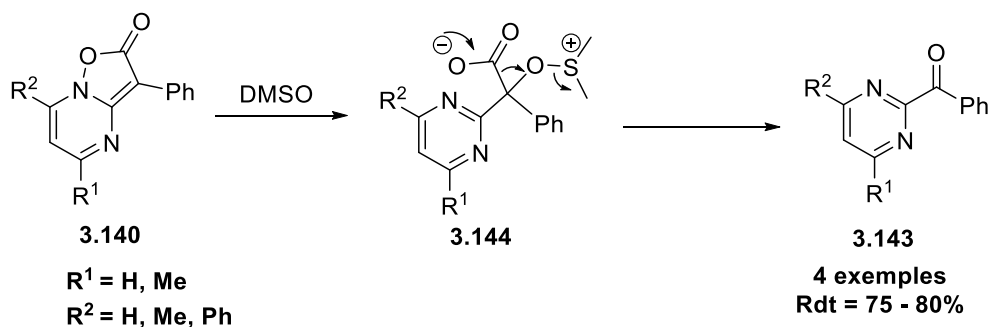


Schéma III.25

L'acide pyrimidoblamique qui possède le motif 2-pyrimidinylacétamide est un constituant important des *Bleomycins* qui sont utilisés pour le traitement du cancer. Dans ce contexte, l'équipe de Zvilichovsky¹²⁴ a utilisé des aminoamides **3.145**, préparés à partir des L-acides aminés correspondants, pour ouvrir des isoxazolo[3,4-*b*]pyridines **3.140** via une attaque nucléophile du groupe amino suivie d'une décarboxylation pour former les pyrimidines correspondantes **3.146** (Schéma III.26).

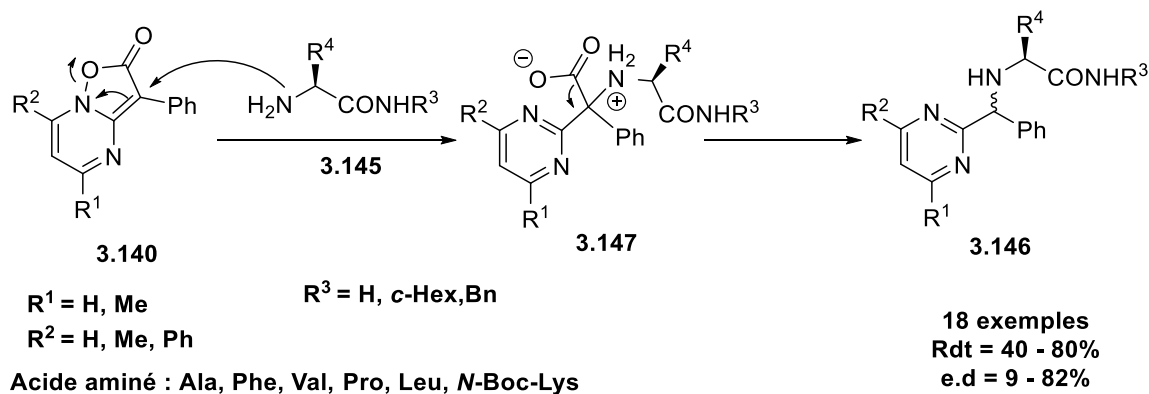


Schéma III.26

¹²³Zvilichovsky, G.; Gurvich, V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3212-3213.

¹²⁴Zvilichovsky, G.; Gbara-Haj-Yahia, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4966-4973.

L'inconvénient de cette méthodologie est le faible rapport diastéréoisomérique du produit final. Les auteurs ont en effet mentionné qu'une seule pyrimidine énantiopure **3.148** a pu être isolée avec un rendement de 69 % et excès diastéréoisomérique élevé (~100 %) (Figure III.5).

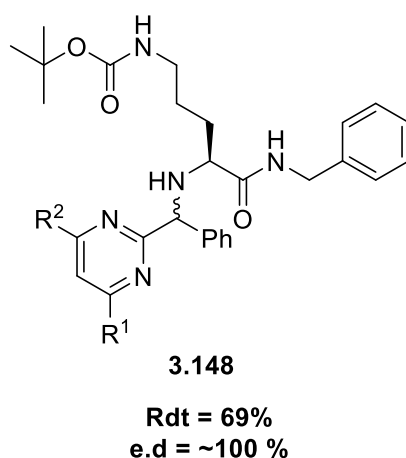


Figure III.5

II.4 Réactions des α,α -dibromooxime éthers avec les réactifs de Grignard

En 2002, Kakiya et coll.¹²⁵ ont décrit une nouvelle méthode de synthèse de pyrimidines en faisant réagir des α,α -dibromooxime éthers **3.149** avec un réactif de Grignard **3.150**. L'optimisation de la réaction a été faite avec le bromure de butylmagnésium. Ensuite, cette méthodologie s'est avérée extensible à d'autres réactifs de Grignard possédant un groupe alkyle, aryle ou même un vinyle.

Cette équipe de recherche a proposé un mécanisme réactionnel qui commence par un échange métal-halogène entre les réactifs de départ pour donner l'intermédiaire carbénoïde **3.151**. Ce dernier subit ensuite une alkylation par condensation avec le réactif de Grignard **3.150**. L'intermédiaire **3.152** ainsi formé, cyclise *via* une cyclisation de type Neber pour donner l'azirine **3.153**. Cette dernière réagit avec un troisième réactif de Grignard pour donner l'intermédiaire **3.154** *via* un passage par l'aziridine **3.155**. Après une électrocyclisation de **3.154** et un départ d'une molécule de méthanol, la pyrimidine souhaitée **3.156** a été formée (Schéma III.27).

¹²⁵Kakiya, H.; Yagi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9032-9033.

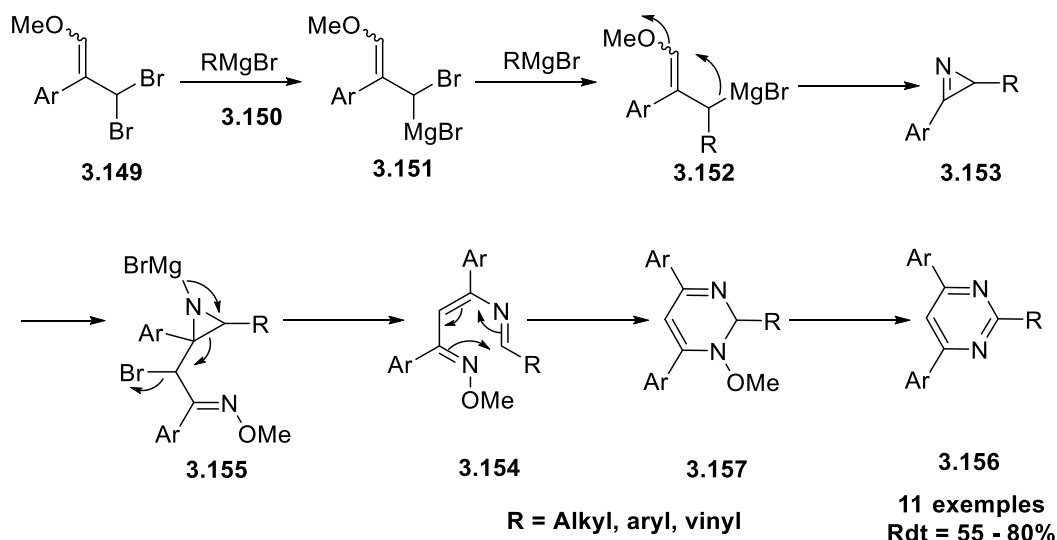


Schéma III.27

II.5 Oxydation de dihydropyrimidines

Une méthode de synthèse efficace et générale de pyrimidines tetrasubstituées et polyfonctionnalisées **3.158** a été développée par l'équipe de Liu¹²⁶. Cette équipe a étudié l'oxydation photocatalysée de dihydropyrimidines **3.159** par une lumière visible en utilisant une lampe LED (450 nm) et un photocatalyseur organique (TBA-eosinY) **3.160**, en présence d'une quantité sub-stoechiométrique de K_2CO_3 (20 mol%) dans des conditions opératoire à l'air libre (Schéma III.28).

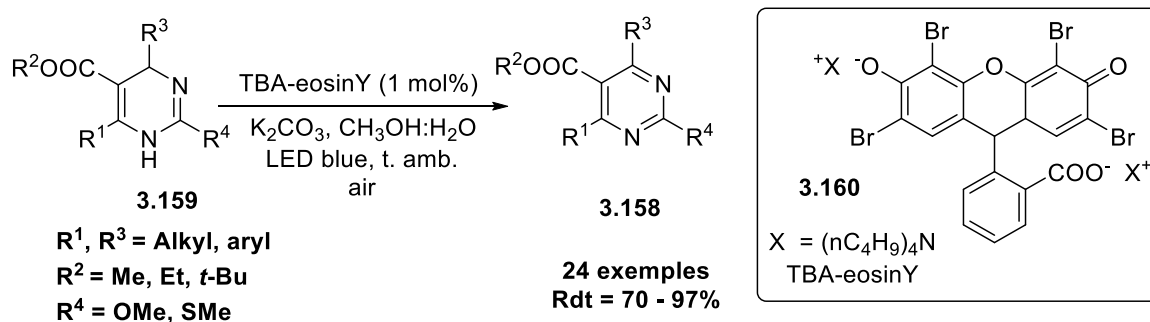


Schéma III.28

¹²⁶Wang, L.; Ma, Z.-G.; Wei, X.-J.; Meng, Q.-Y.; Yang, D.-Y.; Du, S.-F.; Chen, Z.-F.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3752-3757.

II.6 Cycloaddition de Diels-Alder à demande inverse d'électron entre cétones et 1,3,5-triazines

L'équipe de Wang¹²⁷ a développé en 2015 une méthode de synthèse des pyrimidines mono- et disubstituées *via* une réaction de cycloaddition de Diels-Alder [4+2] à demande inverse d'électron. Cette réaction est réalisée entre une 1,3,5-triazine **3.161** et une cétone **3.162** en présence d'une quantité catalytique d'une amine secondaire **3.163** et de la triéthylamine. Pour ce faire, les auteurs ont montré qu'il est possible d'utiliser des cétones cycliques ou acycliques pour fournir les pyrimidines correspondantes **3.164** avec de bons rendements (Schéma III.29).

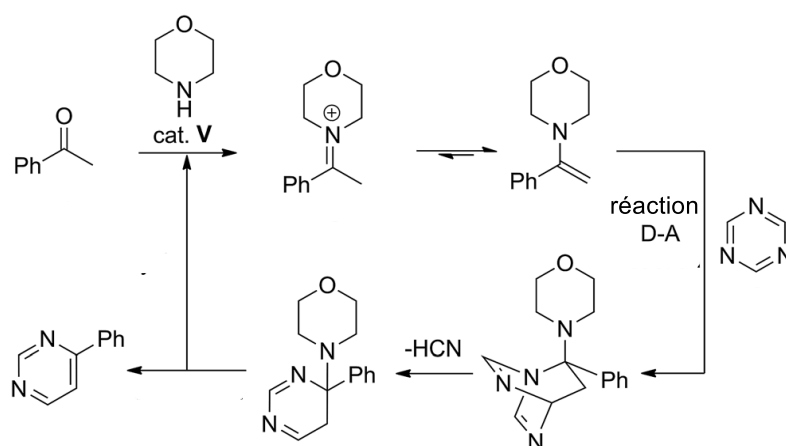
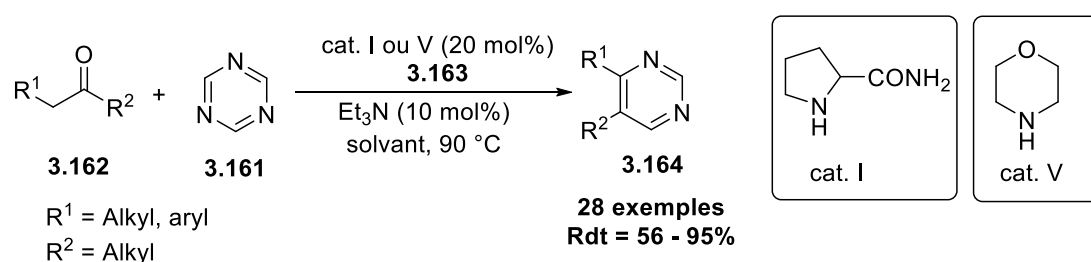


Schéma III.29

II.7 Cyclocondensation de sels d'ammonium avec les β-énaminones

L'équipe du professeur Reissig¹²⁸ a décrit une méthode de synthèse des 5-alkoxy-pyrimidines **3.165** à partir des β-alkoxy β-cétoénamides **3.166** et des sels d'ammonium

¹²⁷Yang, G.; Jia, Q.; Chen, L.; Du, Z.; Wang, J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 76759-76763.

¹²⁸Lechel, T.; Kumar, R.; Bera, M. K.; Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 655-678.

3.167 ou **3.168** dans le méthanol. Cette synthèse commence par la condensation du sel d'ammonium avec la cétone **3.166** pour donner une imine α,β -insaturée **3.169**, laquelle subit une intracyclisation suivie du départ d'une molécule d'eau pour fournir la pyrimidine correspondante **3.165** (Schéma III.30).

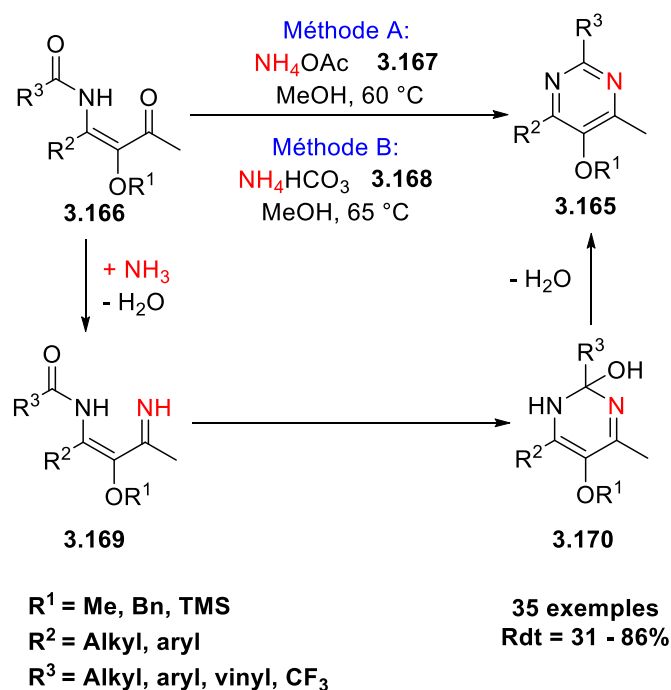


Schéma III.30

Cette méthodologie a permis d'isoler deux exemples de pyrimidines possédant un centre stéréogène porté par le carbone C2 et deux autres exemples où le centre stéréogène est directement lié au carbone C6 de l'hétérocycle (Figure III.6).

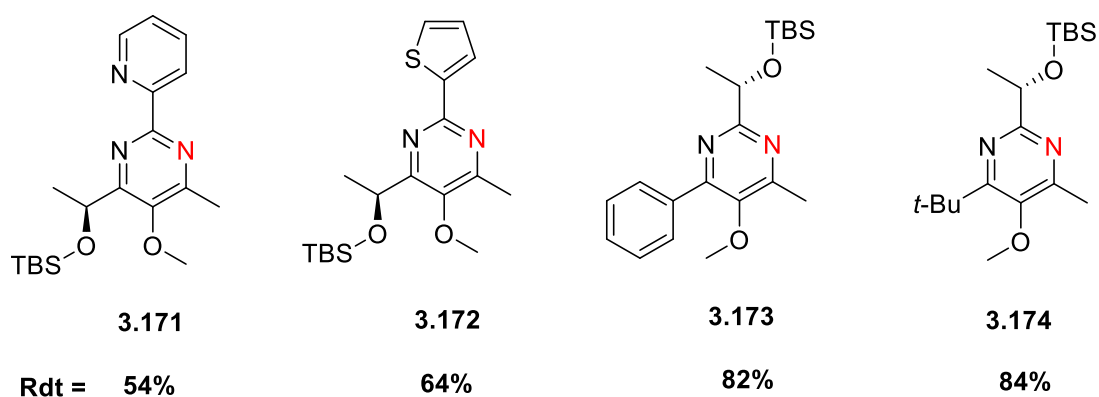


Figure III.6

Bien qu'il existe plusieurs méthodes de synthèse de pyrimidines décrites dans la littérature, les voies d'accès aux pyrimidines possédants un centre stéréogène porté par le carbone C2 sont

très peu développées. Ces dernières présentent un intérêt synthétique et biologique important puisqu'elles font partie de la structure de quelques médicaments tel que la bléomycine. Nous souhaitons donc développer une méthodologie souple et efficace pour la préparation de diverses pyrimidines possédants un centre stéréogène porté par le carbone C2 et de les utiliser pour la synthèse de peptides modifiés.

III. Travaux antérieurs du laboratoire

En 2012, notre équipe de recherche française¹²⁹ a développé une méthodologie de synthèse des pyrimidines di- et trisubstituées **3.175**. En effet, la réaction d'amides **3.176** commercialement disponibles, stables et peu coûteux ($R^3 =$ aryle, vinyle, alkyle, H) avec des β -énaminones *N*-protégées avec le groupe Cbz **3.177** pendant un temps de réaction d'une heure, donne les hétérocycles souhaités **3.175** avec de bons rendements (49% - 89%) (schéma III.31). Les β -énaminones **3.177** sont préparées en deux étapes à partir d'alcools propargyliques (Schéma III.31).

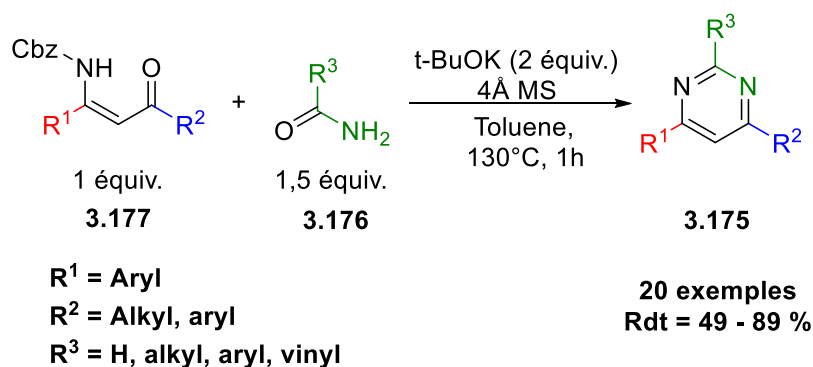


Schéma III.31

Dans un deuxième temps, notre équipe¹³⁰ a souhaité préparer des complexes originaux de palladium **3.178** à partir des pyrimidines **3.179**. Pour ce faire, la même stratégie de synthèse déjà mise au point a été employée en utilisant cette fois-ci des amides *N*-terminaux **3.180** issus des amino acides racémiques au lieu des amides **3.176** mais les rendements en pyrimidines **3.179** étaient trop faibles (13 - 37%) (schéma III.32).

¹²⁹Gayon, E.; Scymczyk, M.; Gérard, H.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9205–9220

¹³⁰Herbert Pucheta, J. E.; Candy, M.; Colin, O.; Requet, A.; Bourdreux, F.; Galmiche-Loire, E.; Gaucher, A.; Thomassigny, C.; Prim, D.; Mahfoudh, M.; Leclerc, E.; Campagne, J.-M.; Farjon, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 8740–8749

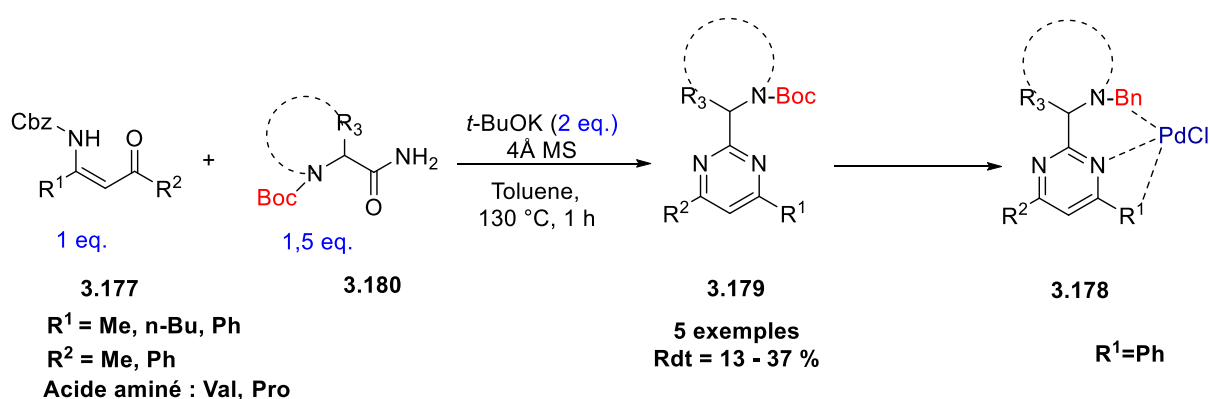


Schéma III.32

IV. Travail personnel

Dans cette partie de ce travail, nous avons voulu optimiser les conditions réactionnelles précédemment mises au point pour pouvoir obtenir de manière efficace des pyrimidines énantiopures **3.181**, issues du couplage d'une β-énaminone **3.177** avec des dérivés d'acide aminés **3.182**. Ces produits pouvant être employés comme peptidomimétiques, nous avons ensuite fait quelques essais de couplage peptidique (schéma III.33).

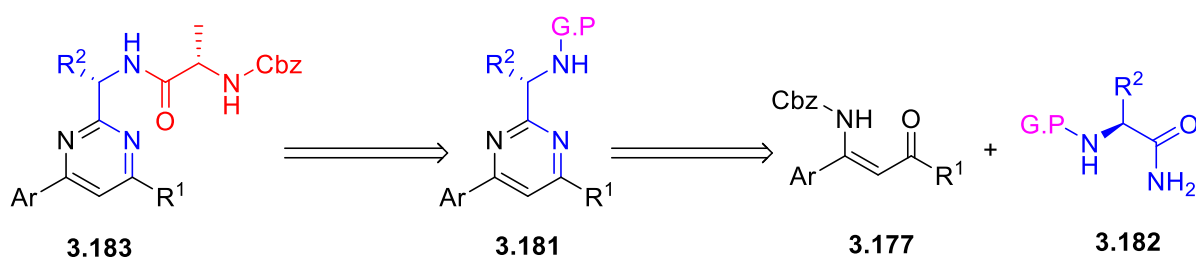


Schéma III.33

Pour préparer les β-énaminones **3.177**, nous avons utilisé le même mode opératoire développé par notre équipe de recherche. Cette synthèse commence par la préparation d'alcools propargyliques **3.184**. Dans un premier temps, l'alcyne vrai **3.185** est déprotoné par le *n*-butyllithium à basse température (- 78 °C). Ensuite, l'aldéhyde **3.186** rajouté au milieu réactionnel subit une addition nucléophile par le carbanion **3.187** généré *in-situ*, pour former l'alcoolate correspondant **3.188**. Une hydrolyse à la fin de la réaction permet de fournir l'alcool propargylique souhaité **3.184**. Quatre alcools propargyliques ont été isolés avec des rendements qui varient entre 84% et 88%(Schéma III.34).

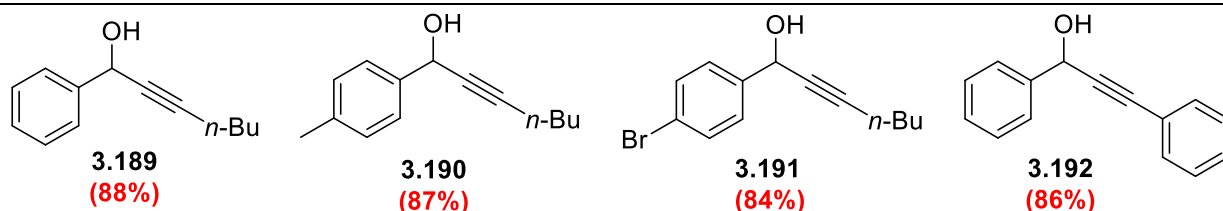
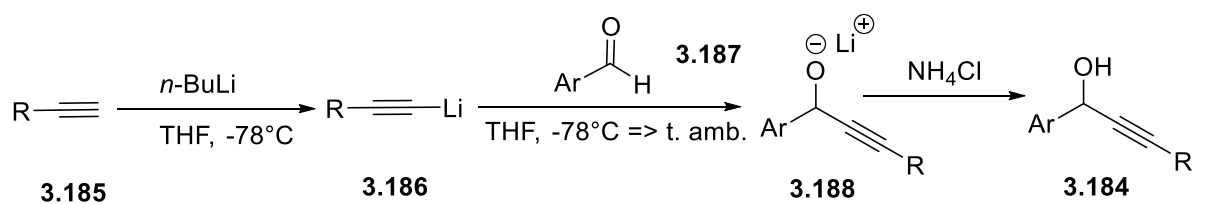


Schéma III.34

Ces alcools propargyliques (**3.189** - **3.192**) ont ensuite été mis en solution dans le dichlorométhane en présence d'un équivalent d'hydroxylamine *N*-protégée **3.193** et d'une quantité catalytique de fer pour conduire aux hydroxylamines propargyliques correspondantes **3.194** avec de bons rendements (Schéma III.35).

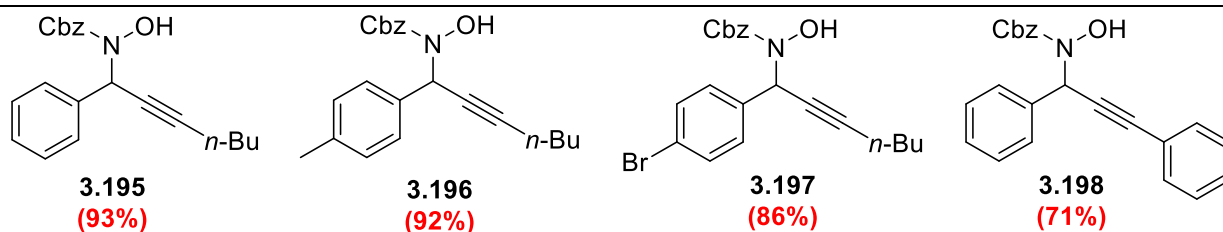
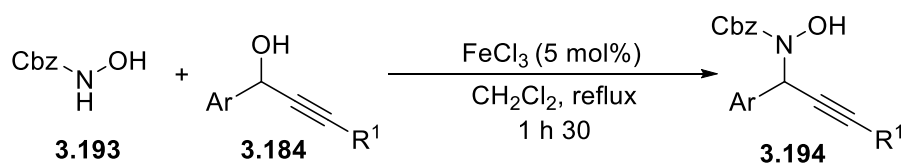


Schéma III.35

Pour expliquer la formation des hydroxylamines propargyliques (**3.195** - **3.198**) obtenues par une réaction de substitution nucléophile directe des alcools propargyliques **3.184**, notre équipe de recherche a proposé un mécanisme réactionnel¹³¹ qui débute par la formation d'un carbocation sur le carbone benzylique. La formation de cet intermédiaire **3.199** a eu lieu suite

¹³¹ Debleds, O.; Gayon, E.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 866–877.

à la chélation du fer par l'oxygène du groupe hydroxyle et par la liaison π de la triple liaison C-C, ce qui a favorisé le départ du groupe hydroxyle. Une addition nucléophile de l'hydroxylamine **3.193** sur le carbocation intermédiaire **3.199** fournit l'hydroxylamine propargylique correspondante **3.194**. Il est intéressant de noter qu'aucun produit d'*O*-alkylation n'est formé au cours de cette transformation (Schéma III.36).

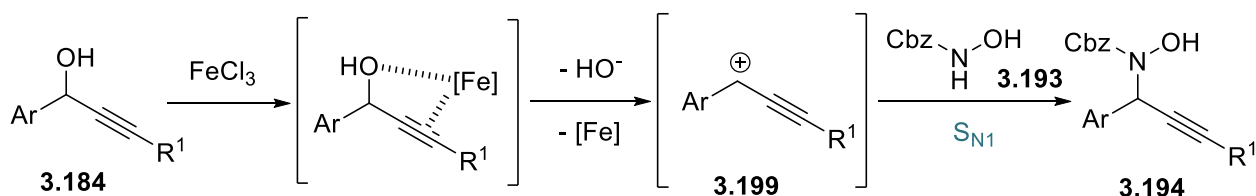


Schéma III.36

Nous nous sommes ensuite intéressés à la transformation des hydroxylamines propargyliques **3.194** en β -énaminones **3.177**. Les substrats de départ sont dissous dans l'acétonitrile, chauffés à 50 °C en présence de 10 % de soude pour donner les produits désirés **3.177** avec de bons rendements (Schéma III.37).

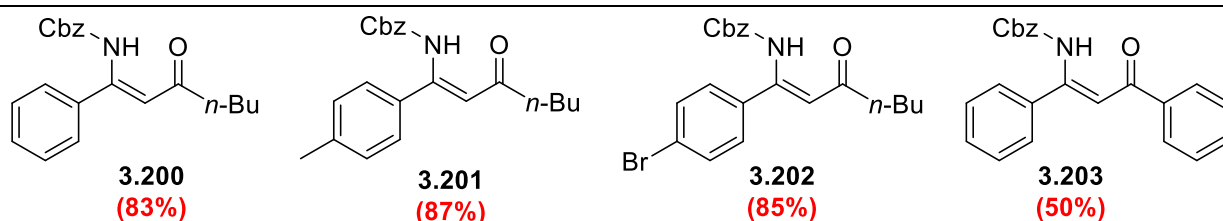
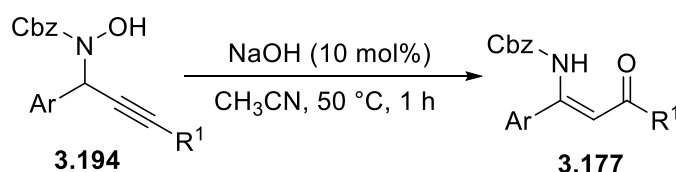


Schéma III.37

Un calcul DFT réalisé par le professeur Hélène Gérard (LCT, Sorbonne Universités) a permis de proposer le mécanisme réactionnel suivant (pour simplifier les calculs le groupe Cbz est remplacé par le groupe CO_2CH_3). L'anion hydroxyle permet de déprotoner le groupe hydroxyle de l'hydroxylamine propargylique **3.204** et générer une molécule d'eau. Cette dernière favorise une β -élimination du groupe OH selon un état de transition cyclique à 6 centres **3.205** pour former l'intermédiaire imine conjuguée **3.206** et régénérer l'anion hydroxyle. L'intermédiaire **3.206** subit ensuite une addition 1,4- de l'anion hydroxyle pour fournir

l'allénolate **3.207** correspondante. La troisième étape est une tautomérisation réalisée suite à une protonation du carbone allénique central pour donner la structure anionique **3.208**. Enfin, une reprotonation conduit à la β -énaminone désirée **3.209** (Schéma III.38).

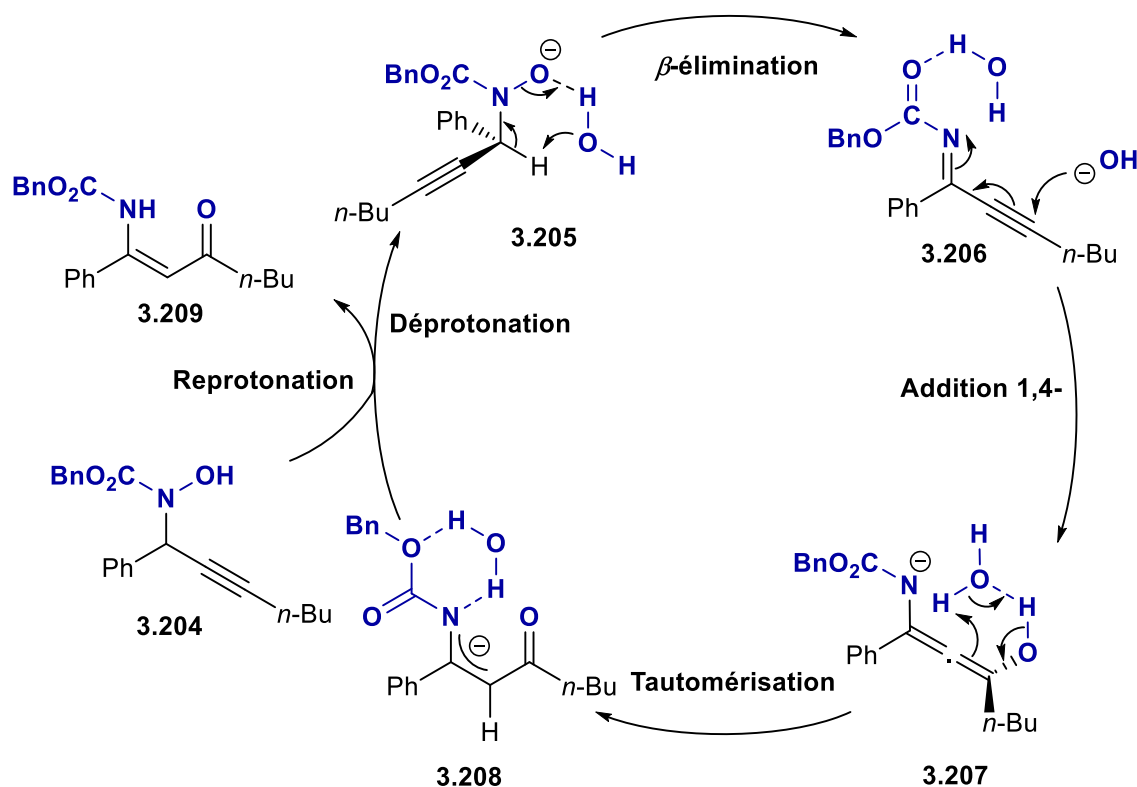


Schéma III.38

Lorsque la position acétylénique est substituée par le groupe phényle, la β -énaminone **3.203** a été isolée avec un rendement de 50%, accompagnée d'une imine propargylique **3.210** (18%) (Schéma III.39). Ce résultat peut être expliqué par la présence d'une conjugaison importante engendré par le groupe aromatique qui stabilise l'imine générée *in-situ* après l'étape de β -élimination et défavorise l'étape de l'addition 1,4- (Schéma III.38).

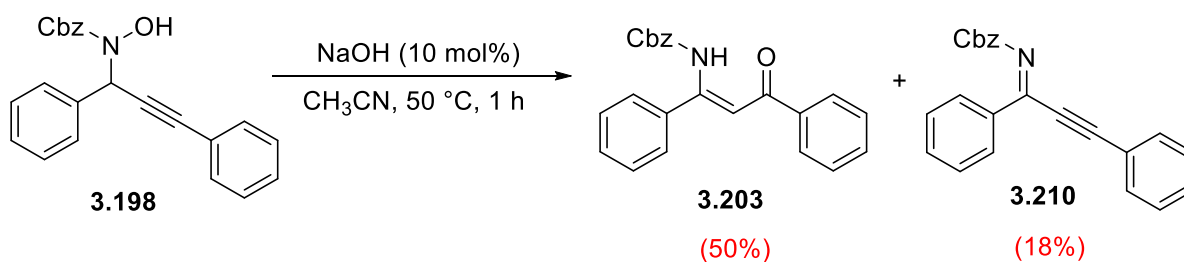


Schéma III.39

Nous avons ensuite préparé deux amides primaires fonctionnalisés **3.211** et **3.212** à partir des acides aminés Boc-Phe-OH **3.213** et Cbz-Phe-OH **3.214** (Schéma III.40).

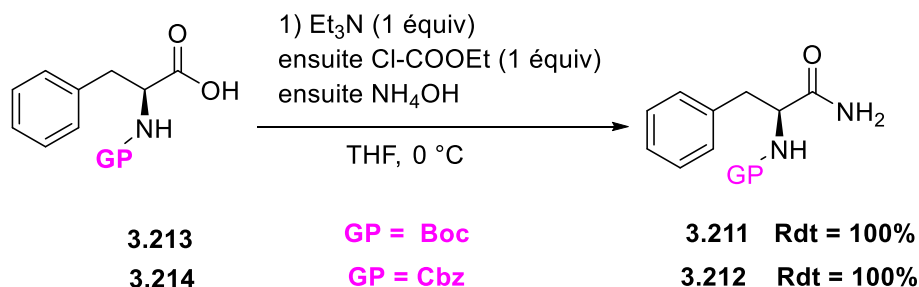
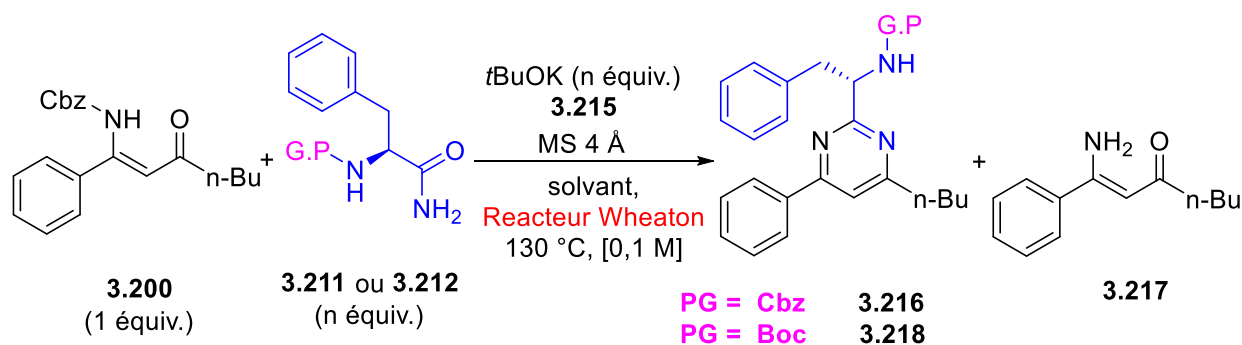


Schéma III.40

Nous avons supposé que le groupe Cbz devait présenter une meilleure stabilité thermique que le groupe Boc, et c'est donc celui-ci qui a été choisi comme groupe protecteur de nos amino-amides primaires. Nous avons donc entamé nos premiers essais de synthèse des pyrimidines en utilisant 1 équivalent de *N*-Cbz β -énaminone **3.200** (Ar = Ph, R¹ = *n*-Bu), 1,5 équivalents de l'aminoamide **3.212** (Cbz-Phe-NH₂) et 2 équivalents de *t*-BuOK (**3.215**) dans le toluène. En travaillant dans un réacteur Wheaton, le mélange réactionnel a été agité et chauffé pendant 3 heures à 130 °C pour donner la pyrimidine correspondante **3.216** avec un rendement de 19 %, accompagnée d'un sous-produit **3.217**. Après des analyses en RMN du ¹H et de ¹³C, ce sous-produit s'est avéré être la β -énaminone déprotégée (29 %). Afin d'améliorer le rendement, le temps de la réaction a été allongé jusqu'à 24 heures. Malheureusement, la molécule principale s'est alors dégradée et nous avons isolé seulement la β -énaminone déprotégée **3.217** avec un rendement de 34 % (Tableau III.1, essais 1 et 2).

Sachant que l'aminoamide de départ **3.212** était peu soluble dans le toluène, nous avons utilisé un mélange de toluène et de THF (Tableau III.1, essais 3 et 4) mais ceci a conduit uniquement à la β -énaminone déprotégée **3.217** qui a été obtenue avec un rendement d'une vingtaine de pourcent. Nous avons ensuite changé le nombre d'équivalent de base et d'amide. Le meilleur rendement en pyrimidine (30 %) a été obtenu en utilisant 2,5 équivalents de chaque (Tableau III.1, essai 7). Ce résultat est comparable à celui obtenu lorsque nous avons utilisé l'aminoamide Boc-Phe-NH₂ **3.211**, dans les mêmes conditions opératoires précédentes (Tableau III.1, essai 8).



Sch\u00e9ma III.41

Tableau III.1 : Essais de pr\u00e9paration de pyrimidines dans des conditions thermiques

Essai	Conditions	G.P-Phe-NH ₂ (n \u00e9quiv.)	t-BuOK n \u00e9quiv.	Rdt Produits (%) ^a		
				3.216	3.218	3.217
1	Tolu\u00e8ne, 3 h	3.212 (1,5)	2	19	-	29
2	Tolu\u00e8ne, 24 h	3.212 (1,5)	2	-	-	34
3	Tolu\u00e8ne/THF (2 : 1), 3 h	3.212 (1,5)	2	-	-	19
4	Tolu\u00e8ne/THF (2 : 1), 24 h	3.212 (1,5)	2	-	-	22
5	Tolu\u00e8ne, 3 h	3.212 (2,5)	2	25	-	45
6	Tolu\u00e8ne, 3 h	3.212 (2,5)	3	-	-	83
7	Tolu\u00e8ne, 3 h	3.212 (2,5)	2,5	30	-	32
8	Tolu\u00e8ne, 3 h	3.211 (2,5)	2,5	-	33	29

^aRendement en produit isol\u00e9

Le fait que la pyrimidine semble se d\u00e9grader dans les conditions thermiques de la r\u00e9action, nous a incit\u00e9s \u00e0 r\u00e9aliser cette synth\u00e8se sous irradiations aux micro-ondes. Cette technique¹³²

¹³² (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284. (b) de la Hoz, A.; D\u00edaz-Ortiz, \u00c1.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164–178.

permet généralement de réduire le temps d'une réaction, de limiter la dégradation thermique des réactifs et des produits et d'améliorer son rendement.

Le réaction sous condition d'irradiation micro-ondes a d'abord été testée dans différents solvants en conservant le *t*-BuOK comme base et le Cbz-Phe-NH₂ (**3.212**) comme substrat modèle. L'utilisation du tétrahydrofurane a légèrement orienté la réaction vers la formation de la β -énaminone déprotégée **3.217** et a donné un faible rendement en pyrimidine **3.216** (Tableau III.2, essais 1 et 2). Une dégradation de réactifs est observée lorsque le *N,N*-diméthylformamide est utilisé comme solvant (Tableau III.2, essai 3). Par contre, les réactions réalisées dans le toluène ont des rendements un peu meilleurs que ceux obtenus avec le THF (Tableau III.2, essai 4 et 5). Pour cette raison, le toluène a été choisi comme solvant et le temps de réaction a été fixé à 2 heures pour le reste du travail d'optimisation des conditions réactionnelles. L'impact de la variation du nombre d'équivalents d'amide et de base sur le rendement de la réaction a ensuite été étudié (Tableau III.2, essai 6 à 8). Les meilleures conditions sont obtenues dans l'essai 8 pour l'utilisation de 2,5 équivalents de base et d'amide **3.212**, et ces proportions sont conservées pour la suite de l'étude.

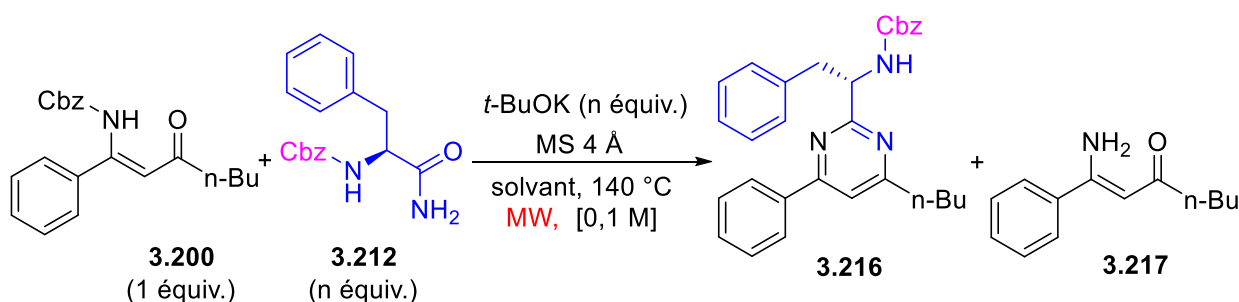


Schéma III.42

Tableau III.2 : Essais de préparation de pyrimidine **3.216** sous conditions d'irradiations micro-ondes

Essai	Conditions	Cbz-Phe-NH ₂ (n équiv.)	<i>t</i> -BuOK (n équiv.)	Rdt Produits (%) ^a	
				3.216	3.217
1	THF, 30 min	1,5	2	11	16
2	THF, 2 h	1,5	2	13	19
3	DMF, 2 h	1,5	2	-	-

4	Toluène, 30 min	1,5	2	14	16
5	Toluène, 2 h	1,5	2	17	19
6	Toluène, 2 h	3	4	14	47
7	Toluène, 2 h	2	2	20	15
8	Toluène, 2 h	2,5	2,5	24	20

^aRendement en produit isolé

Une étude portant sur le choix de la base a été initiée en fixant donc les proportions de la β -énaminone **3.200**, de l'aminoamide (**3.211** ou **3.212**) et de la base à respectivement 1 : 2,5 : 2,5. L'utilisation de NaH (**3.219**) comme base et l'aminoamide protégé par le groupe Cbz a permis d'accéder à la pyrimidine désirée avec un rendement de 44 %, mais accompagnée de 38 % du sous-produit **3.217** de déprotection de la β -énaminone. Par contre, l'utilisation du KHMDS (**3.220**) a permis la formation unique de la pyrimidine qui a été isolée avec un rendement de 38 % (Tableau III.3, essais 2 et 3).

Le rendement en pyrimidine restant faible, nous avons ensuite fait varier la nature du groupe protecteur de l'amino-amide primaire. Contrairement à ce qui a été observé lors de l'essai 2, le mélange NaH et Boc-Phe-NH₂ a principalement conduit à la formation de la β -énaminone déprotégée **3.217** (69 %) et de seulement 25% de la pyrimidine désirée **3.218** (Tableau III.3, essai 5). En revanche, l'emploi de *t*-BuOK a permis de former la pyrimidine **3.218** avec un rendement de 45 % et de réduire la quantité de **3.217** à 17% (Tableau III.3, essai 4). Enfin, l'emploi de KHMDS dans les mêmes conditions conduit majoritairement à la pyrimidine désirée **3.218** avec un rendement isolé de 52 % et seulement 10 % de β -énaminone déprotégée **3.217** (Tableau III.3, essai 6).

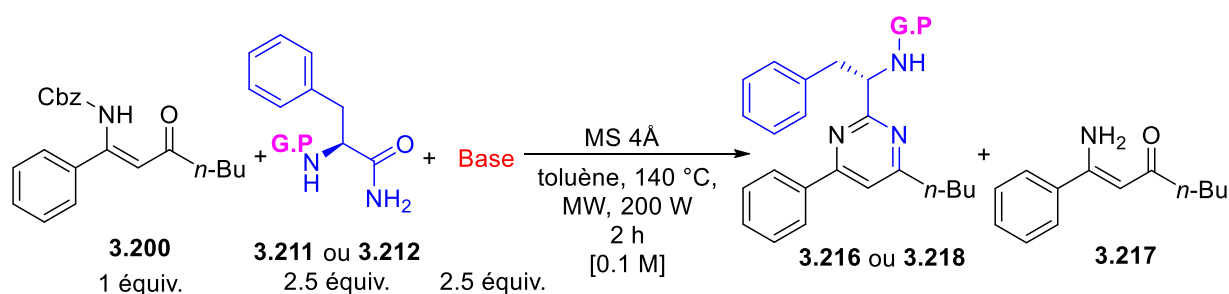


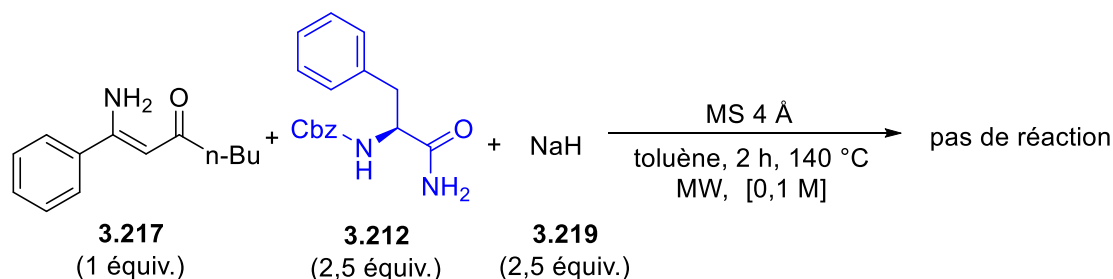
Schéma III.43

Tableau III.3 : Etude portant sur le choix de la base pour la synthèse de pyrimidines

Essai	Conditions	G.P-Phe-NH ₂	Base	Rdt Produits (%) ^a		
				3.216	3.218	3.217
1	Toluène, 2 h	3.212	<i>t</i> -BuOK	24	-	20
2	Toluène, 2 h	3.212	NaH	44	-	38
3	Toluène, 2 h	3.212	KHMDS	38	-	0
4	Toluène, 2 h	3.211	<i>t</i> -BuOK	-	45	17
5	Toluène, 2 h	3.211	NaH	-	25	69
6	Toluène, 2 h	3.211	KHMDS	-	52	10

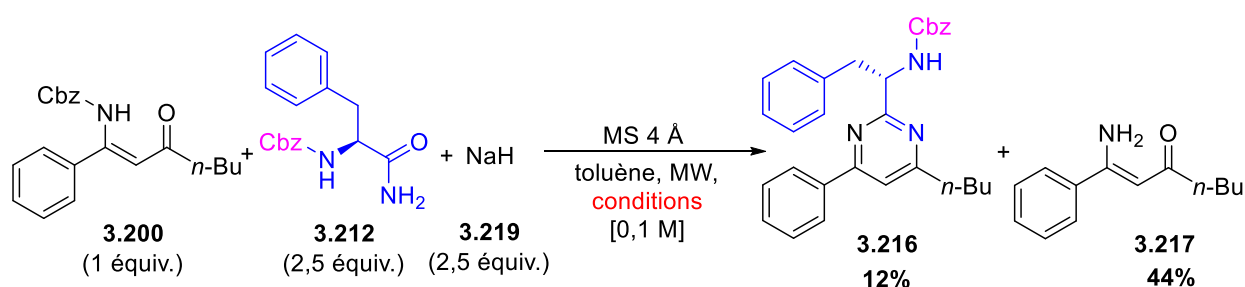
^aRendement en produit isolé

Que ce soit en mode de chauffage thermique ou sous irradiations aux micro-ondes, les pyrimidines **3.216** et **3.218** sont généralement obtenues accompagnées du sous-produit de déprotection de la β -énaminone **3.217**. Il n'est pas possible de savoir s'il s'agit d'une compétition entre la réaction de condensation-intracyclisation qui fournit la pyrimidine et la réaction de déprotection de la β -énaminone de départ **3.200** ou s'il s'agit d'abord d'une déprotection de la β -énaminone qui subirait ensuite une réaction de condensation-intracyclisation. Pour le vérifier, une solution de la β -énaminone déprotégée **3.217**, de 2,5 équivalents de Cbz-Phe-NH₂ et de NaH a été chauffée sous irradiation micro-ondes dans le toluène pendant 2 heures, mais aucune trace de la pyrimidine attendue **3.216** n'a pu être détectée dans le brut réactionnel (Schéma III.44). Ce résultat montre que la formation du sous-produit de déprotection **3.217** est une voie réactionnelle compétitive ne conduisant pas à la formation de la pyrimidine.

**Schéma III.44**

Pour la suite de nos travaux d'optimisation de cette réaction, nous avons sélectionné les couples de réactifs Boc-Phe-NH₂ / KHMDS et Cbz-Phe-NH₂ / NaH qui conduisent aux meilleurs rendements en pyrimidines **3.218** et **3.216**.

Dans le but de réduire le temps de réaction, nous avons modifié la séquence d'irradiations micro-ondes en faisant 3 cycles de chauffage successifs au lieu d'un seul. Chaque cycle commence par un chauffage à 140 °C pendant 10 minutes. Puis la température baisse à 35 °C pendant 20 secondes et le cycle suivant est lancé. Cette technique permet d'irradier au maximum le mélange réactionnel car la puissance d'irradiation baisse une fois que les micro-ondes atteignent la température de consigne. Malheureusement, dans ces conditions opératoires et en utilisant le Cbz-Phe-NH₂ comme amide primaire et le NaH comme base la β-énaminone déprotégée a été obtenue majoritairement (44 %), et la pyrimidine a été isolée avec un faible rendement de 12 % (Schéma III.45).



Conditions : 3 cycles ; (10 min, 140 °C, 200 W) puis (20 s, 35 °C, 200 W)

Schéma III.45

Une nouvelle tentative d'optimisation de la réaction faisant varier les proportions de la base et de l'amino-amide primaire n'a pas permis d'améliorer le rendement en pyrimidine **3.216** (tableau III.4)

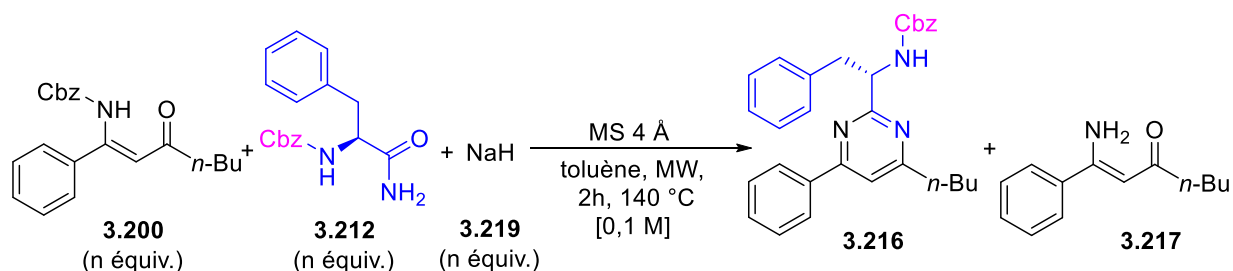


Schéma III.46

Tableau III.4 : Variation des proportions des réactifs

Essai	n équiv			Rdt Produits (%) ^a	
	3.200	3.212	3.219	3.216	3.217
1	1	2,5	5	6	25
2	1	1,5	2,5	28	25
3	1	1,5	1,5	28	10

^aRendement en produit isolé

Un travail similaire a été réalisé pour le couple Boc-Phe-NH₂/ KHMDS, mais une fois encore ces tentatives se sont avérées infructueuses (tableau III.5, essais 1 à 8). Finalement, le doublement du temps d'irradiation micro-ondes de 2 heures à 4 heures a permis une légère amélioration du rendement qui passe de 52% à 60% en produit isolé (tableau III.5, essais 1 à 9).

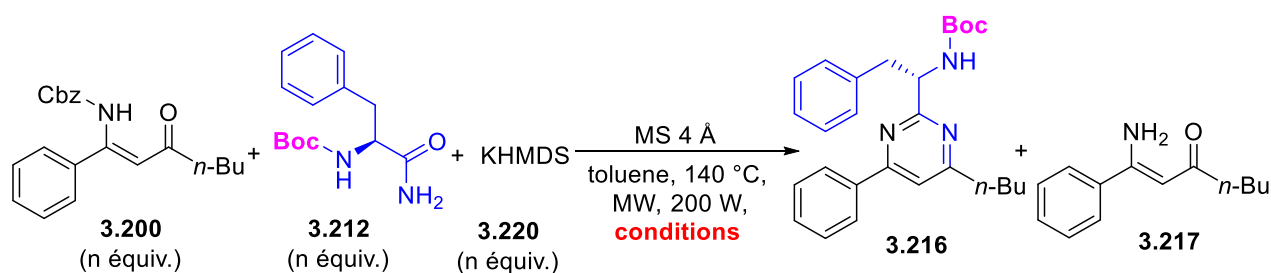


Schéma III.47

Tableau III.5 : Mise au point de la synthèse de la pyrimidine 3.218

Essai	Conditions	n équiv			Rdt Produits (%) ^a	
		3.200	3.211	3.220	3.218	3.217
1	2 h, [0,1M]	1	2,5	2,5	52	10
2	2 h, [0,1M]	2,5	1	2,5	42	39

3	2 h, [0,2M]	2,5	1	2,5	41	19
4	2 h, [0,1M]	1,5	1	2,5	27	16
5	2 h, [0,1M]	1,5	1	2	25	18
6	2 h, [0,1M]	1	1	2,5	30	21
7	4 h, [0,1M]	1	1	2,5	26	19
8	2 h, [0,1M]	1	1,5	2,5	36	22
9	4 h, [0,1M]	1	2,5	2,5	60	16

^aRendement en produit isolé

Au cours de cette réaction impliquant un chauffage prolongé à une température élevée en présence d'une base forte, une épimérisation du centre stéréogène en position alpha de la pyrimidine pourrait être possible. Pour l'évaluer, la pyrimidine **3.218'** racémique obtenue à partir du DL-Boc-Phe-NH₂ (**3.211'**) a été synthétisée. Des conditions de séparation des deux énantiomères de ce racémique par HPLC chirale ont été mises au point. L'analyse HPLC de la pyrimidine **3.218** issue de la L-Boc-Phe-NH₂ (e.r. = 99 :1) dans ces conditions montre qu'elle est obtenue avec un excès énantiomérique de 94%, et qu'il n'y a donc pratiquement pas d'épimérisation au cours de la transformation (Figure III.7). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que lors du mélange des réactifs l'amino-amide primaire **3.211** est probablement déprotoné instantanément par la base utilisée en même quantité que lui et que l'amino-amidate résultant a un pKa trop faible pour induire l'épimérisation du centre stéréogène, même aussi sensible que celui d'un dérivé de la phénylalanine. Ce résultat satisfaisant nous a encouragés à étudier l'étendue de cette méthodologie.

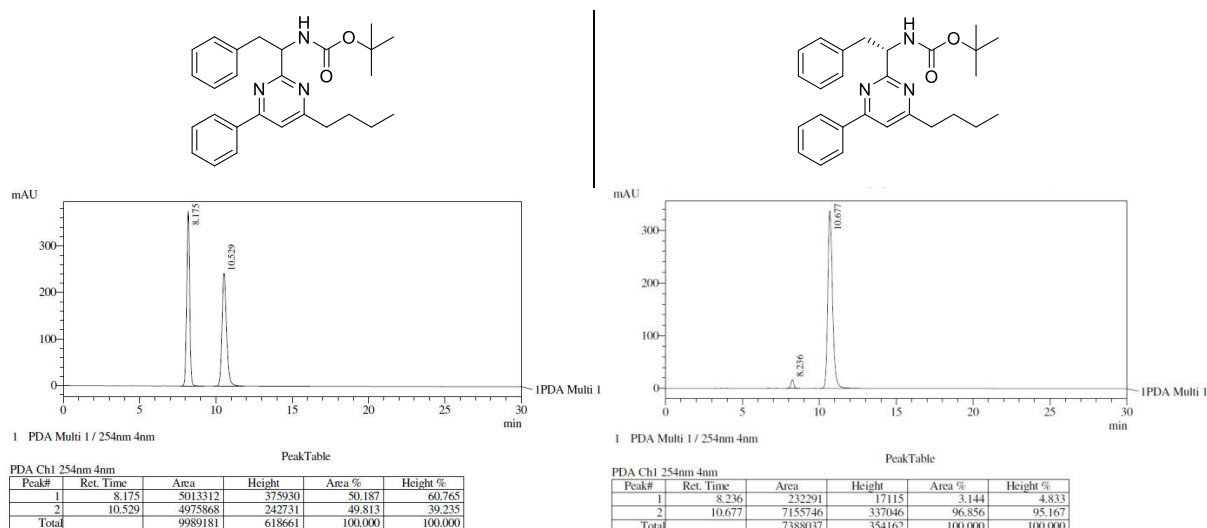


Figure III.7

Après avoir optimisé les paramètres de la réaction nous avons testé son étendue en l'appliquant à une petite collection d'amino-amides primaires, préparés selon la méthode représentée dans le schéma III.40, et de β -énaminones (Figure III.8).

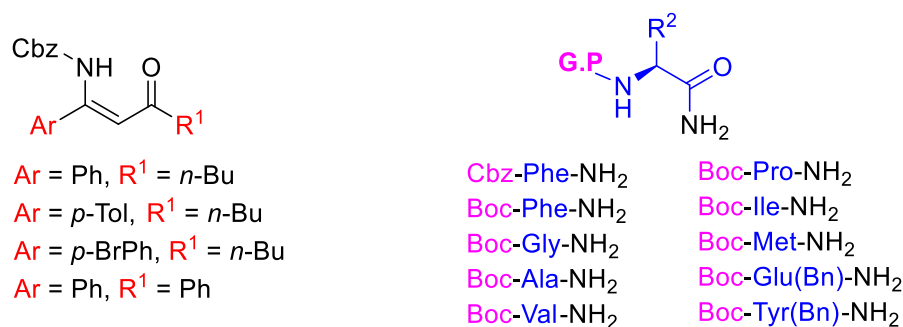


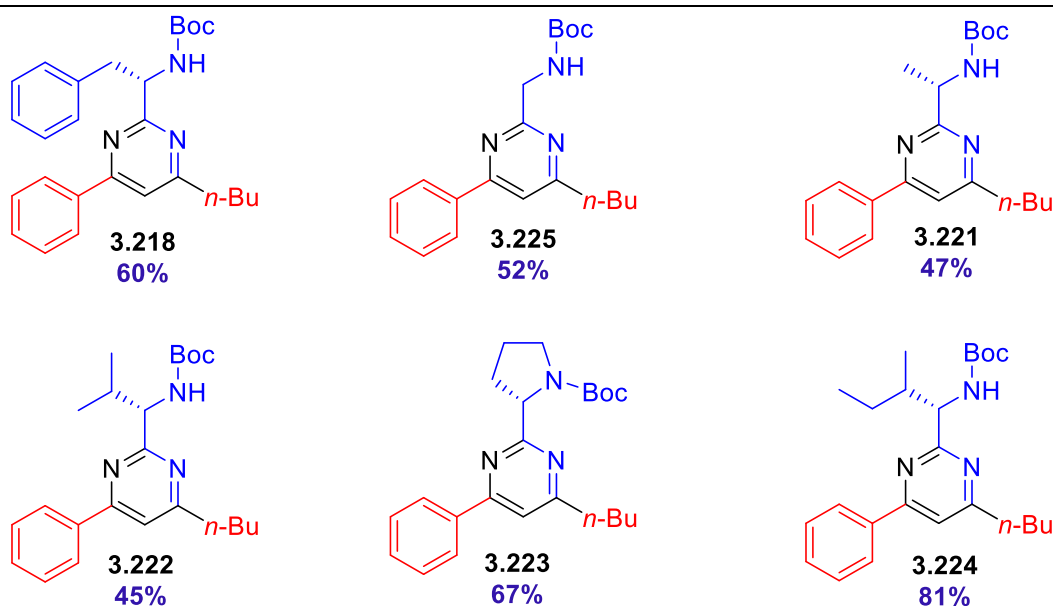
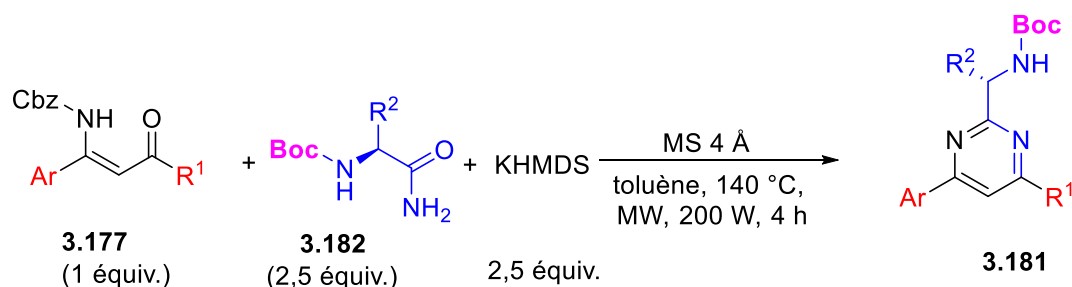
Figure III.8

Les amino-amides primaires possédant des groupes alkyles non fonctionnalisés sur le centre stéréogène comme les dérivés de l'alanine, de la valine ou de la proline conduisent aux pyrimidines **3.221**, **3.222** et **3.223** correspondantes avec des rendements de respectivement 45%, 47% et 67% (Schéma III.48). De manière surprenante, la pyrimidine **3.224** synthétisée à partir de l'isoleucine a été isolée avec un rendement sensiblement supérieur de 81 %. L'amino-amide primaire dérivé de la glycine conduit quant à lui la pyrimidine **3.225** avec un rendement de 52 %. Ces résultats suggèrent que l'encombrement stérique de la chaîne alkyle portée par le centre stéréogène n'a que peu d'influence sur le rendement de la transformation.

Les amino-amides primaires possédant un groupe fonctionnel au bout de la chaîne alkyle tels que ceux dérivés de la méthionine et de la tyrosine (Bn) peuvent être employés comme

substrats de cette réaction et permettent l'obtention des pyrimidines **3.226** et **3.227** avec des rendements de respectivement 85 % et 54 %. Par contre l'utilisation de l'amino-amide primaire issu du benzylester glutamique ne permet pas de former la pyrimidine correspondante **3.228** qui n'est observée qu'à l'état de trace dans le brut réactionnel. Ce résultat peut être expliqué par la faible solubilité de cet amino-amide primaire dans le toluène (Schéma III.48).

La présence de substituants méthyle ou brome en position *para* du groupe aromatique de la β -énaminone n'a pas d'influence notable sur le rendement de la réaction, de même que le remplacement de la chaîne butyle en position acétylénique par un phényle. Les pyrimidines correspondantes **3.229-3.231** sont isolées avec des rendements compris entre 56% et 62% (Schéma III.48).



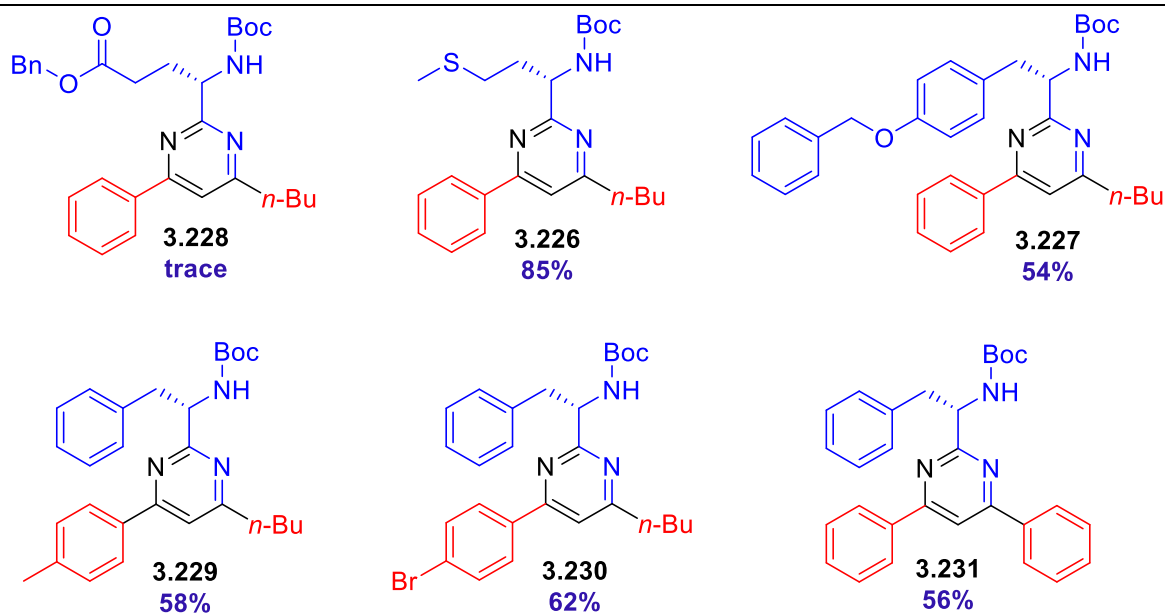


Schéma III.48

Dans un deuxième temps, nous avons décidé d'étendre cette méthodologie de synthèse en remplaçant les Boc-AA-NH₂ par d'autres amides primaires **3.232** possédants un centre stéréogène sur le carbone en alpha du carbonyle. Pour ce faire, nous avons préparé les amides oxygénés **3.233-3.236** dérivants des acides mandélique ou lactique selon la méthode développée par Tietze et coll.¹³³ (Schéma III.49).

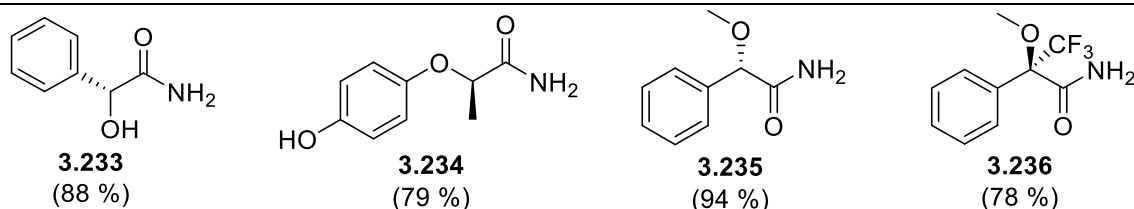
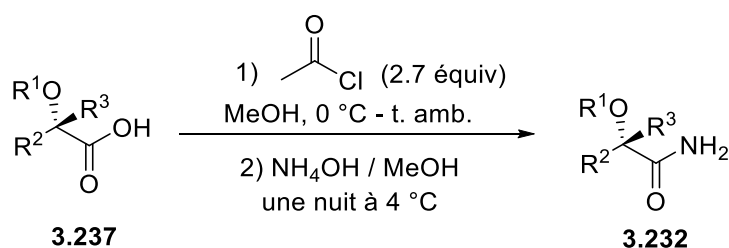


Schéma III.49

¹³³Tietze, L. F.; Hölsken, S.; Adrio, J.; Kinzel, T.; Wegner, C. *Synthesis* **2004**, 13, 2236-2239.

L'amide primaire **3.233** a tout d'abord été engagé dans les mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées précédemment. La pyrimidine désirée **3.238** n'a malheureusement été formée que sous forme de traces détectables par une analyse RMN du brut réactionnel (Schéma III.50).

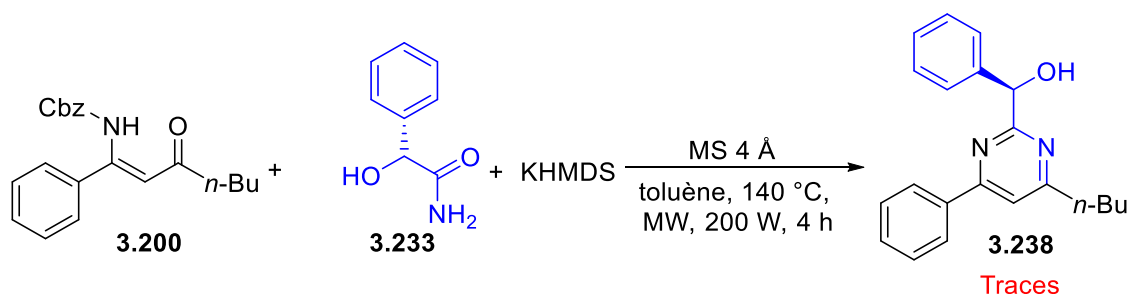


Schéma III.50

Cet échec peut être expliqué par une réaction secondaire de protonation de l'amidate formé dans le milieu réactionnel par l'alcool du substrat **3.233**. Pour le vérifier, l'amide **3.235**, amide *O*-méthylé analogue de **3.233**, a été engagé dans les conditions réactionnelles précédentes. Cette fois-ci la pyrimidine désirée **3.239** a été formée et isolée avec un rendement de 74% (Schéma III.51).

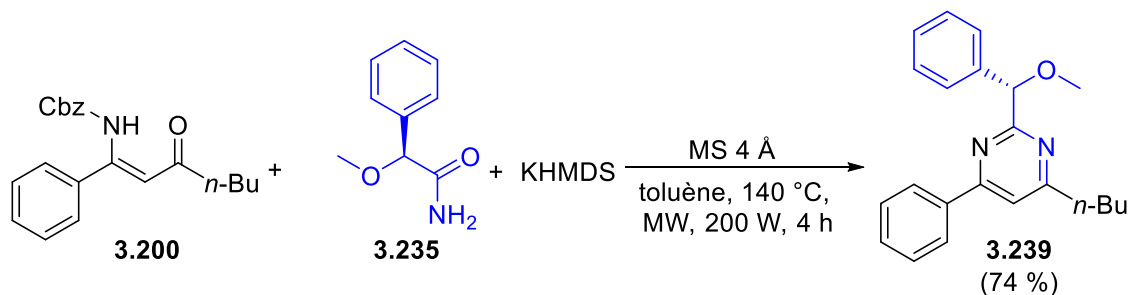
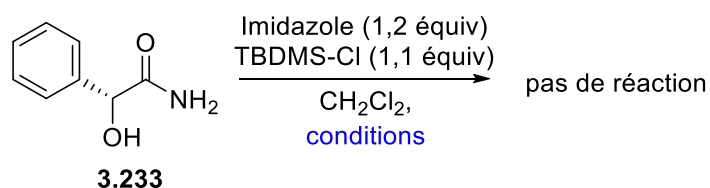


Schéma III.51

Ce résultat confirme que la présence d'un groupe hydroxyle libre dans la structure de l'amide empêche la formation de la pyrimidine. Ceci nous a amené à chercher à installer un groupe protecteur sur le groupe hydroxyle. Dans un premier temps, nous avons essayé de le protéger par un groupe TBS en suivant le protocole expérimental décrit par Jeevan et coll.¹³⁴ Malheureusement, le produit désiré **3.240** n'a pas pu être obtenu dans ces conditions. Le chauffage du mélange réactionnel à 30 °C n'a pas permis à la réaction de se produire, ni même l'ajout d'un deuxième équivalent de TBDMS-Cl et un chauffage prolongé du milieu réactionnel

¹³⁴Jeevan, B.V.; Umashankara, M.; Sunil Kumar, Y. C.; Kumara, M. N.; Rangappa, K. S. *Asian J. Chem.* **2018**, *30*, 927-932.

pendant 24 heures. Cela pourrait s'expliquer par la très faible solubilité de l'amide mandélique **3.233** dans le solvant de la réaction (Schéma III.52).



conditions 1 : 0 °C - t. amb., 6 h
conditions 2 : 30 °C, 24 h

Schéma III.52

Nous avons donc changé le solvant de la réaction en le substituant par l'acétonitrile et nous avons ajouté une quantité catalytique de DMAP pour jouer le rôle de nucléophile relais (Schéma III.53). Un contrôle de la réaction par CCM a montré la formation partielle du produit souhaité. Pour mener la réaction à son terme, 3 équivalents d'imidazole et de TBDMS-Cl ont été ajoutés au milieu réactionnel ce qui a permis, après une nuit d'agitation à température ambiante, d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 86 % (Schéma III.53).

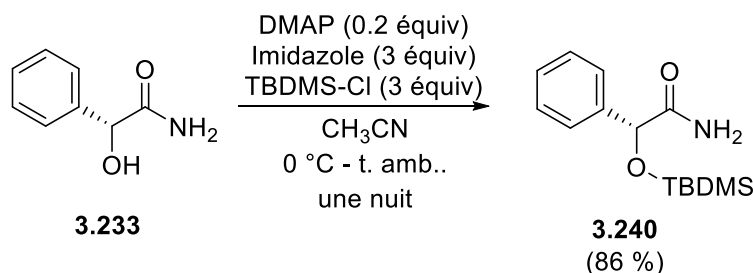


Schéma III.53

Ces conditions de protection ont été aussi utilisées pour la protection du groupe hydroxyle de l'amide primaire **3.234**. Le produit désiré **3.241** a été isolé avec un bon rendement de 83 % (Schéma III.54).

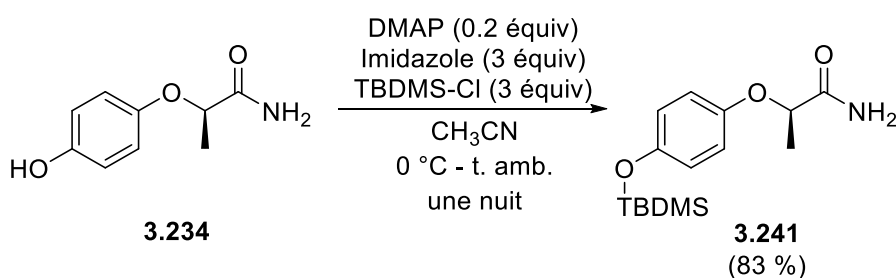


Schéma III.54

L'engagement des amides chiraux **3.235**, **3.240** et **3.241** dans nos conditions réactionnelles a permis de synthétiser 3 pyrimidines chirales **3.239**, **3.242** et **3.243** avec de bons rendements allant de 74 % à 82 %. En revanche seules des traces de la pyrimidine souhaitée ont pu être détectée pour l'emploi de l'amide primaire **3.236** issu de l'acide de Mosher en raison probablement du trop grand encombrement stérique des substituants du centre stéréogène (Schéma III.55).

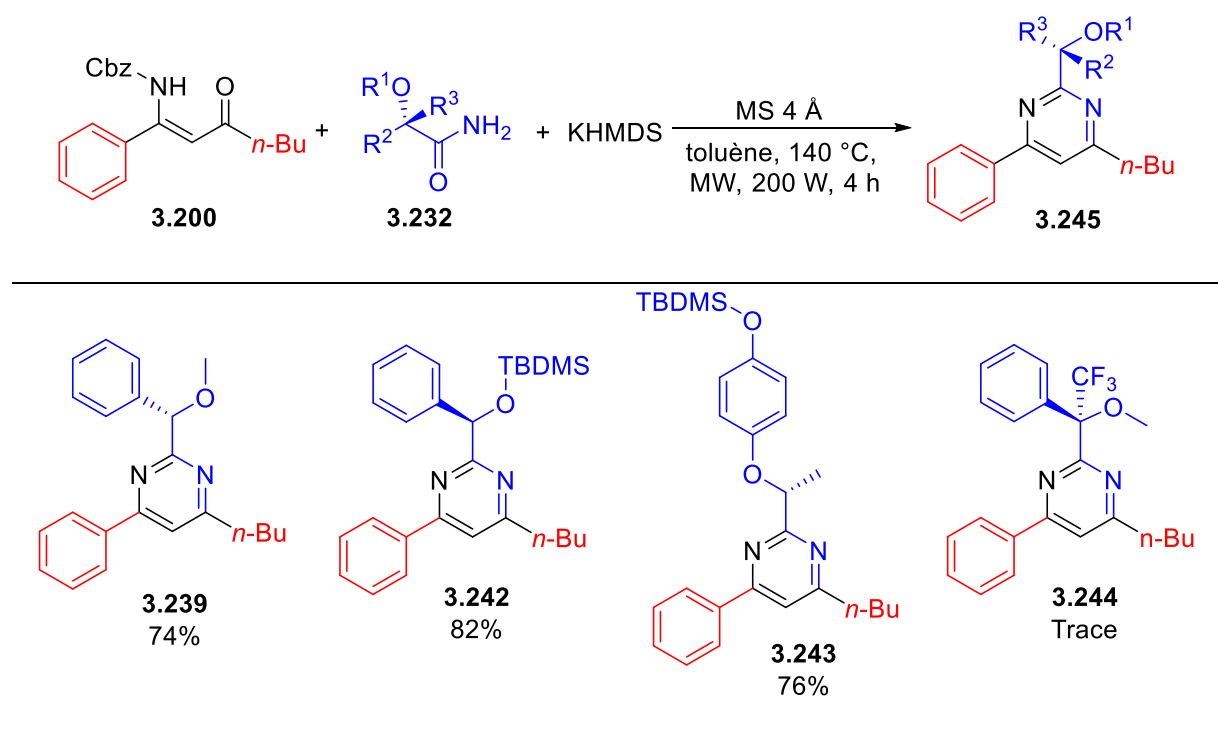
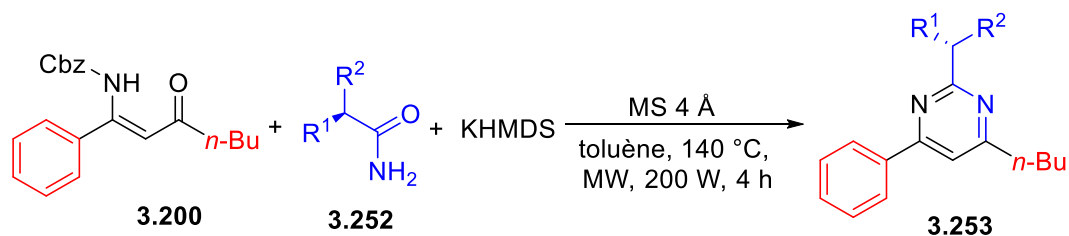


Schéma III.55

Cette méthodologie de synthèse a été appliquée à la transformation de deux autres amides chiraux non fonctionnalisés **3.246** et **3.247** et le β -Boc-aminoamide butyrique **3.248** pour fournir les pyrimidines correspondantes **3.249-3.251** avec des rendements allant de 40 à 55% (Schéma III.56).



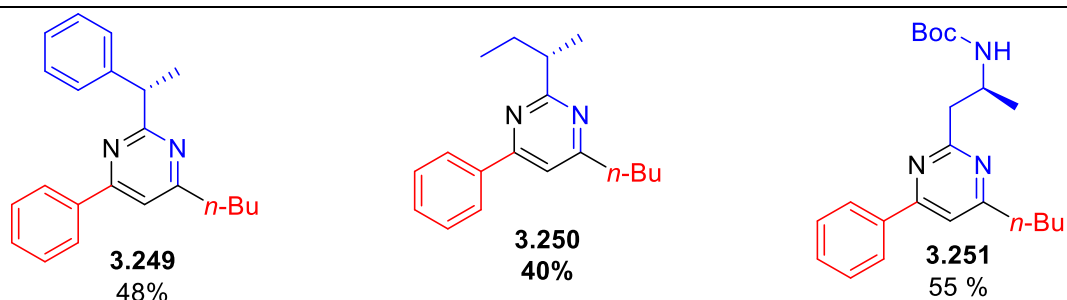


Schéma III.56

Sur le spectre de la RMN du ^1H de la pyrimidine **3.251** synthétisée à partir du β -Boc-aminoamide butyrique, nous avons constaté que l'hétérocycle est présent sous forme de deux rotamères dont les proportions sont 60 : 40 (Figure III.9).

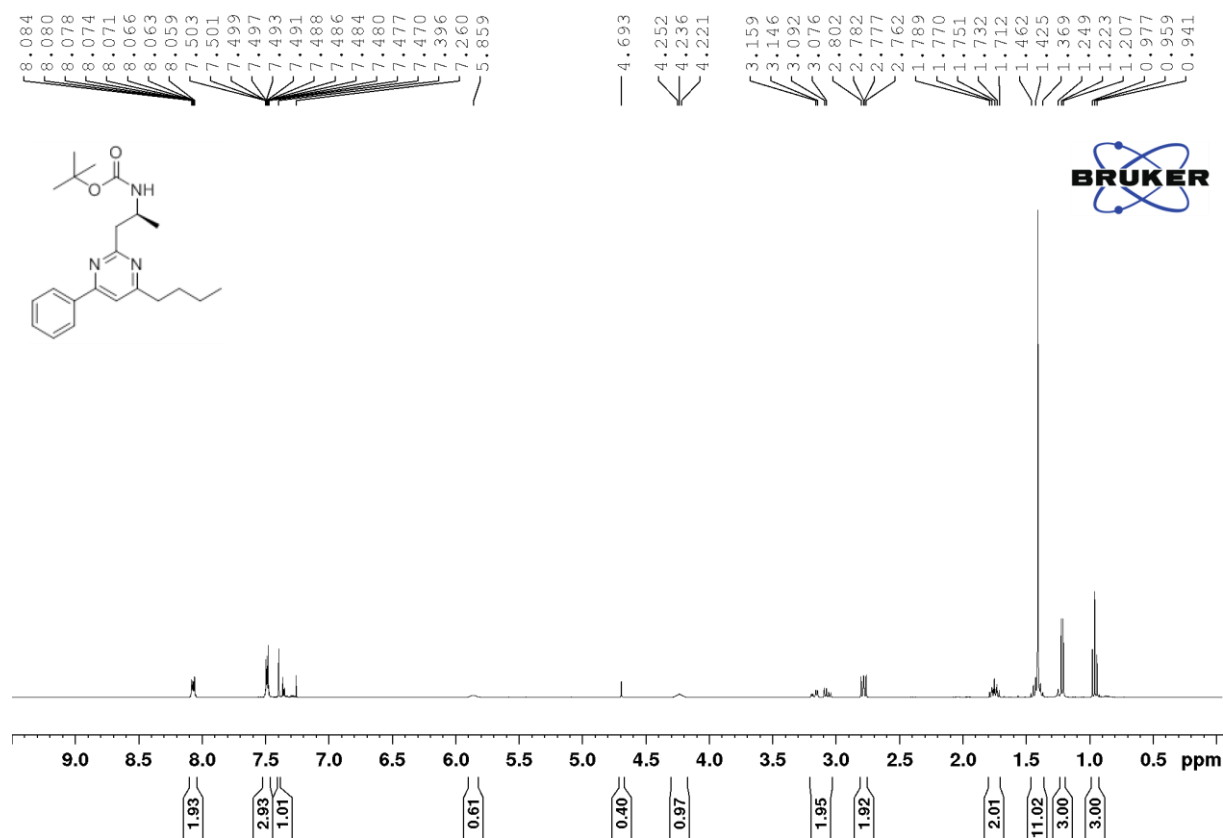


Figure III.9

Pour pouvoir décrire l'énantiosélectivité de notre méthodologie de synthèse, en plus de la pyrimidine **3.218'**, nous avons préparé aussi les pyrimidines racémiques **3.221'**, **3.222'**, **3.223'**, **3.226'** et **3.242'**. Ensuite, nous avons cherché les conditions optimales de séparation par HPLC chirale afin de déterminer leurs excès énantiomériques. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.6.

Tableau III.6 : Résultats d'analyse HPLC chirale de quelques pyrimidines

Pyrimidine	3.221	3.222	3.223	3.226
<i>e.e.</i>	97.2	95.4	99.8	96.4

Dans le même contexte, nous avons essayé la séparation chirale de la pyrimidine racémique **3.242'** en utilisant différentes colonnes chirales (IA, IB, IC et OD-H) tout en variant à chaque essai le rapport de l'éluant utilisé (*n*-Hexane : *i*-PrOH) mais nous n'avons pas réussi. Nous supposons que ces problèmes de séparation soient dus au groupe protecteur (TBS) ou à la nature des groupes portés par le carbone stéréogène qui n'ont pas d'interaction avec la phase stationnaire. Afin de contourner ces difficultés, nous comptons essayer la séparation chirale de la pyrimidine **3.239'**, l'analogue *O*-méthylé de **3.242'**, dans un premier temps, de réaliser une réaction de déprotection de **3.242'** et chercher les conditions de séparation par HPLC chirale de la pyrimidine déprotégée dans un deuxième temps.

Un mécanisme possible pour cette transformation débiterait par une réaction de déprotonation de l'amide primaire par la base, ici le KHMDS. L'amidate résultant **3.254** se condenserait sur le carbonyle de la β -énaminone pour former l'intermédiaire **3.255** et une molécule de KOH. Celle-ci arracherait ensuite le proton porté par l'azote pour générer un amidure qui attaquerait le carbonyle de **3.256** pour donner l'intermédiaire hémi-aminal **3.257**. Une transposition du groupe Cbz suivie d'une séquence aromatisation/décarboxylation/déalkoxylation permettrait d'accéder à la pyrimidine finale (Schéma III.57).

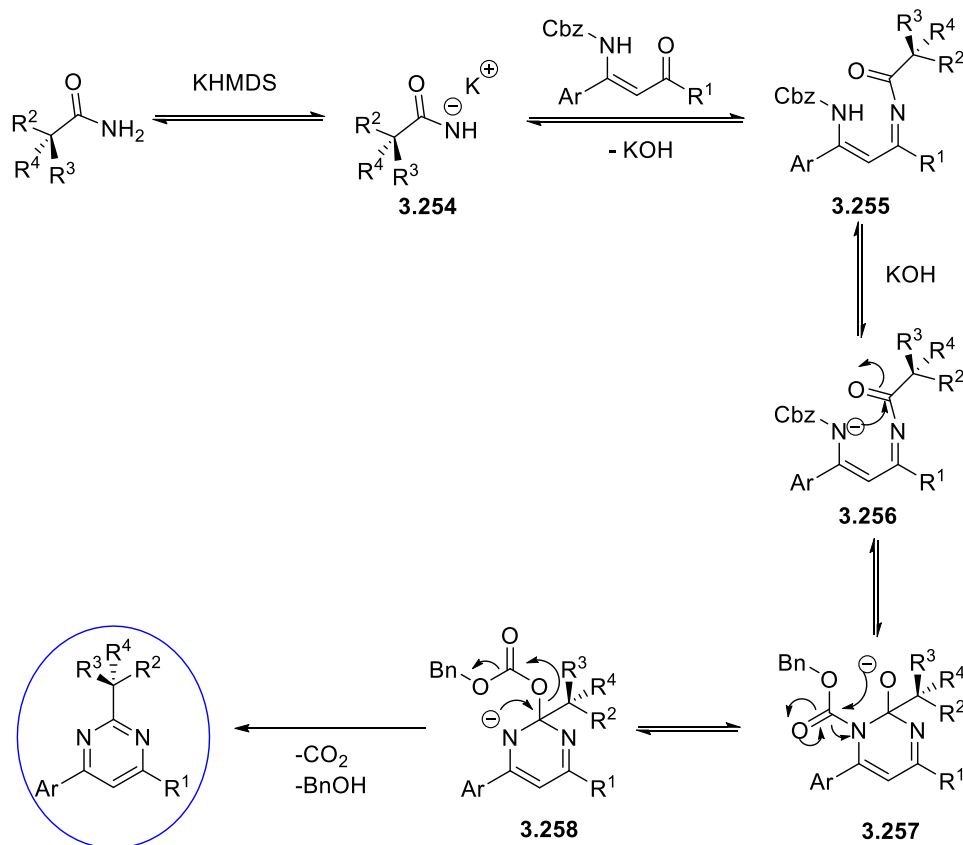


Schéma III.57

Après avoir développé une méthodologie efficace pour la synthèse des pyrimidines possédant un centre chiral directement lié au carbone C2 de la pyrimidine, nous avons pensé à engager les pyrimidines synthétisées à partir des Boc-AA-NH₂ dans des réactions de fonctionnalisation. Pour ce faire, deux pyrimidines ont été choisies pour réaliser une réaction de couplage dipeptidique. Les dipeptides **3.259** et **3.260** possédant le motif pyrimidine sur le carbone 2 au bout de la chaîne ont été isolés avec de bons rendements (de 65 % et 55 % (Schéma III.58)), démontrant ainsi la faisabilité de l'utilisation de ces pyrimidines comme peptidomimétique.

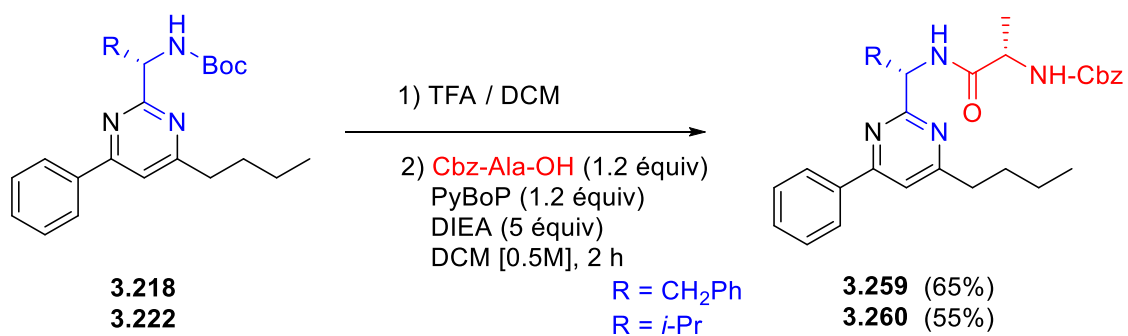


Schéma III.58

La première étape de cette synthèse est une réaction de déprotection du groupe amino qui s'effectue en ajoutant à température ambiante 4 mL d'acide trifluoroacétique à une solution de pyrimidine dans le dichlorométhane (4 mL). Une fois la déprotection achevée (suivie par CCM), le solvant est évaporé et le brut réactionnel est dissout dans le dichlorométhane pour former une solution d'une concentration de 0,5 M. 1,2 équivalents de L-Cbz-Ala-OH, 1,2 équivalents de PyBOP et 5 équivalents de la base de Hünig sont ensuite ajoutés à température ambiante et la solution résultante est agitée pendant 2 heures à température ambiante pour fournir après traitement du brut réactionnel et une purification par chromatographie sur gel de silice, le produit de couplage dipeptidique désiré.

Enfin, nous nous sommes inspirés des travaux de l'équipe de Boger^{115, 135} afin d'appliquer cette nouvelle méthodologie à la fonctionnalisation des chaînes peptidiques. Pour ce faire, nous avons préparé un dipeptide à partir du Boc-Phe-NH₂ et du Cbz-Ala-OH. Le dipeptide Cbz-Ala-Phe-NH₂ **3.261** obtenu a été isolé avec un bon rendement de 81 %.

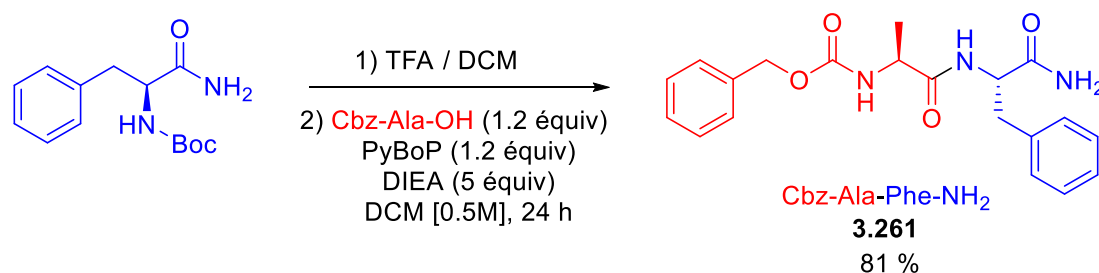


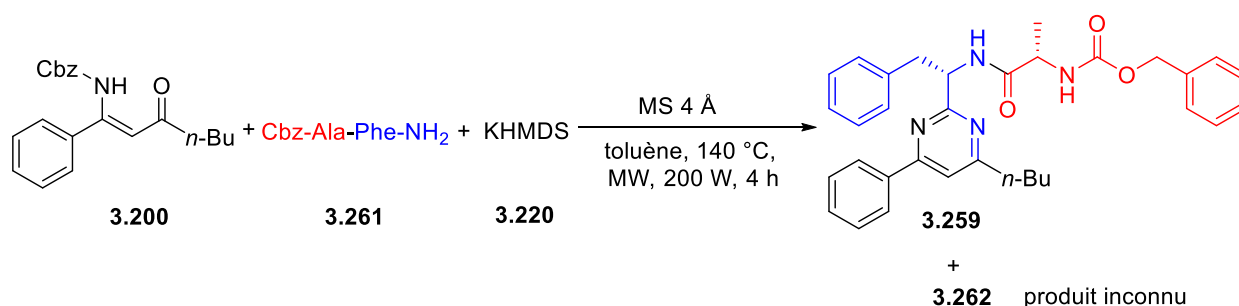
Schéma III.59

Le dipeptide **3.261** ainsi préparé a été mis en solution dans nos conditions opératoires optimisées. Après 4 heures d'irradiations sous micro-ondes, l'analyse du brut réactionnel a montré la formation de la pyrimidine désirée **3.259**, accompagnée d'un produit secondaire non identifié **3.262**, dans un rapport de 50 : 50 (Schéma III.60). Il n'a malheureusement pas été possible de trouver des conditions de séparation de ces deux produits. Il était a priori envisageable que ces deux composés **3.259** et **3.262** soient des rotamères. Pour le vérifier, le mélange purifié a été analysé par LC/MS. Le chromatogramme obtenu montre la présence de deux pics distincts, ce qui infirme l'hypothèse de l'existence de deux rotamères, et de manière intéressante la masse du produit inconnu correspond à celle de la pyrimidine **3.259** moins la

¹³⁵ Boger, D. L.; Honda, T.; Dang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5619.

masse du groupe protecteur Cbz. Des analyses sont en cours afin de déterminer la structure exacte de ce produit.

Dans l'hypothèse où le produit secondaire pouvait résulter d'une déprotection de la pyrimidine **3.259** due au chauffage trop important du milieu réactionnel, la réaction a été menée une deuxième fois à une température plus faible de 120 °C. Dans ces conditions, l'analyse du spectre RMN proton du brut réactionnel montre une diminution de la proportion en produit secondaire **3.262**, le rapport pyrimidine **3.259**/produit secondaire **3.262** étant de 71/29. Malheureusement, le rendement en mélange après purification passe de 31% pour le premier essai à 20% pour le deuxième essai (Schéma III.60).



Ces résultats offrent de nouvelles perspectives pour l'extension du champ d'application de notre méthodologie de synthèse à la synthèse de peptidomimétiques complexes. Il est possible d'imaginer que le sous-produit **3.262** résulte de la déprotection du groupe Cbz par les anions hydroxyles libérés au cours de la transformation. Il serait donc intéressant de remplacer l'extrémité terminale NHCbz par un acétamide NHCOMe.

V. Conclusion

Au cours de ce travail nous avons étudié la réaction de condensation-intracyclisation effectuée entre les β -énaminones et les amino-amides primaires dérivés des acides aminés. Cette réaction a été réalisée dans des conditions basiques sous irradiations micro-ondes dans le toluène à 140 °C. Afin d'optimiser les conditions réactionnelles différentes bases ont été testées ainsi que la nature du groupe protecteur porté par le groupe amino de l'aminoamide (Boc et Cbz). La conservation de la stéréochimie du centre stéréogène issus des acides aminés a été prouvée par les chromatogrammes obtenus lors d'analyses par HPLC chirale.

Cette méthodologie s'est avérée applicable à divers amides primaires chiraux ainsi qu'à des β -énaminones portant des groupes alkyle ou aryle en position acétylénique. Enfin, cette méthodologie peut être employée pour la préparation de dipeptides peptidomimétiques possédant un motif pyrimidinique.

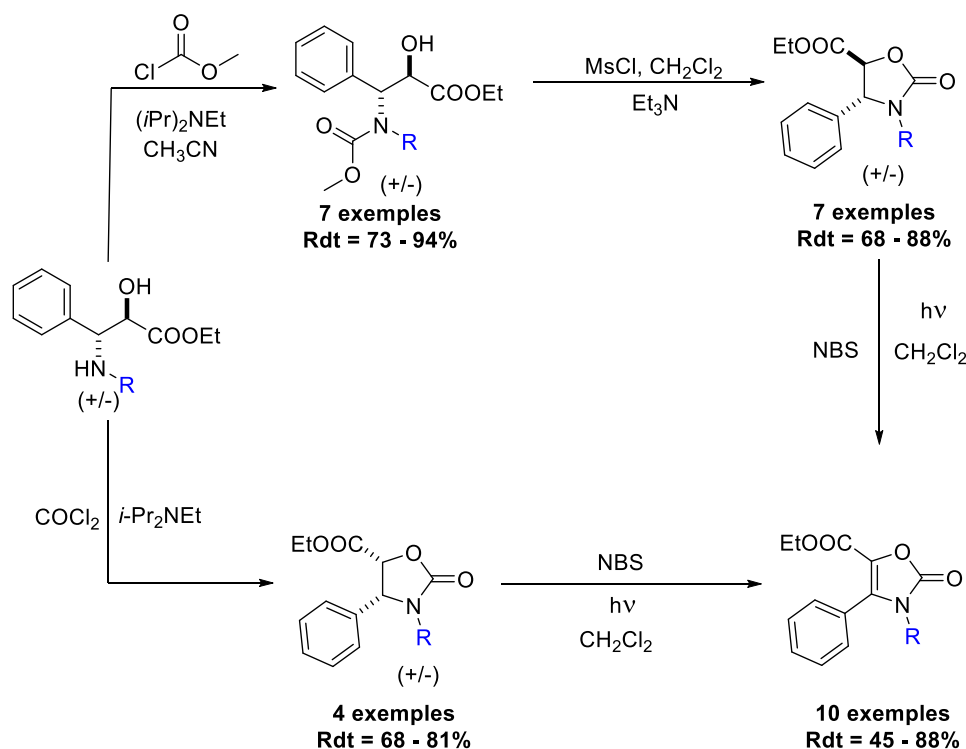


Conclusion générale

Ce travail qui s'intéresse à la synthèse d'hétérocycles polyfonctionnalisés, a été réalisé dans la continuité des travaux de recherche précédemment effectués dans nos deux laboratoires Tunisien et Français.

Dans la première partie de cette thèse, nous avons synthétisé de nouvelles 1,3-oxazolidinones de configurations *cis* et *trans* à partir de 1,2-aminoalcools mono- et diesters en empruntant deux voies de synthèse distinctes. Ainsi, nous avons réalisé une acylation des aminoalcools monoesters et diesters en les faisant réagir avec le chloroformiate de méthyle.

Les aminoalcools *N*-carbamates résultants ont été transformés en *trans*-1,3-oxazolidin-2-ones, en présence du chlorure de mésyle et de la triéthylamine. De leur côté, les aminoalcools diesters ont été transformés en *cis*-1,3-oxazolidin-2-ones, en présence du phosgène et de la diisopropyléthylamine. Nous avons montré que le phosgène peut être remplacé efficacement dans cette réaction par le diphosgène, moins toxique.

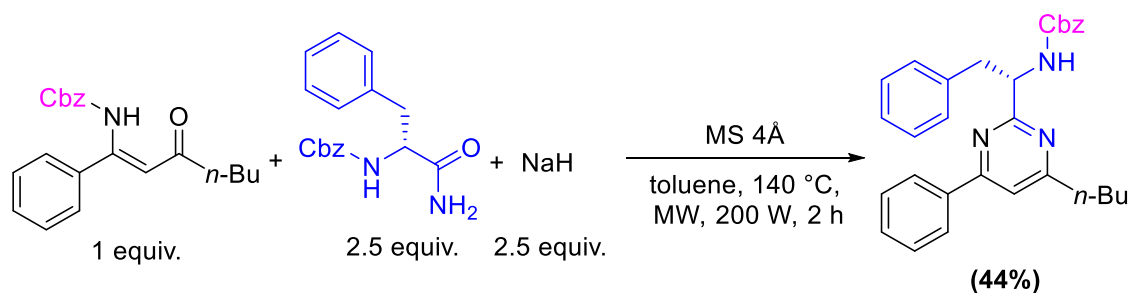


Au cours du deuxième chapitre, nous avons montré que les 1,3-oxazolidin-2-ones représentaient des précurseurs potentiels pour la synthèse d'oxazol-2-one-5-carboxylates. Ainsi nous avons mis au point une méthodologie générale et simple, qui permet d'oxyder les 1,3-oxazolidin-2-ones de configuration *cis* et *trans*. La réaction mise en œuvre nécessite l'utilisation du NBS comme agent de bromation dans le dichlorométhane et une irradiation à la lumière blanche. Nous avons montré aussi que cette réaction suit un mécanisme radicalaire

qui ne tient pas compte de la configuration de l'oxazolidinone de départ. Les oxazol-2-ones ont été isolées, après purification par chromatographie sur colonne, avec des rendements variant entre moyens et bons (44-88%).

Le troisième chapitre de ce projet de thèse porte sur la synthèse et l'étude de la réactivité de pyrimidines ayant un centre stéréogène sur le Carbone C2. Une étude comparative sur la réaction de condensation-cyclisation de l'aminoamide primaire avec la β -énaminone a été réalisée en changeant les groupes protecteurs (Cbz et Boc) portés par l'amine de l'aminoamide primaire ainsi que les bases (*t*BuOK, NaH et KHMDS) utilisées.

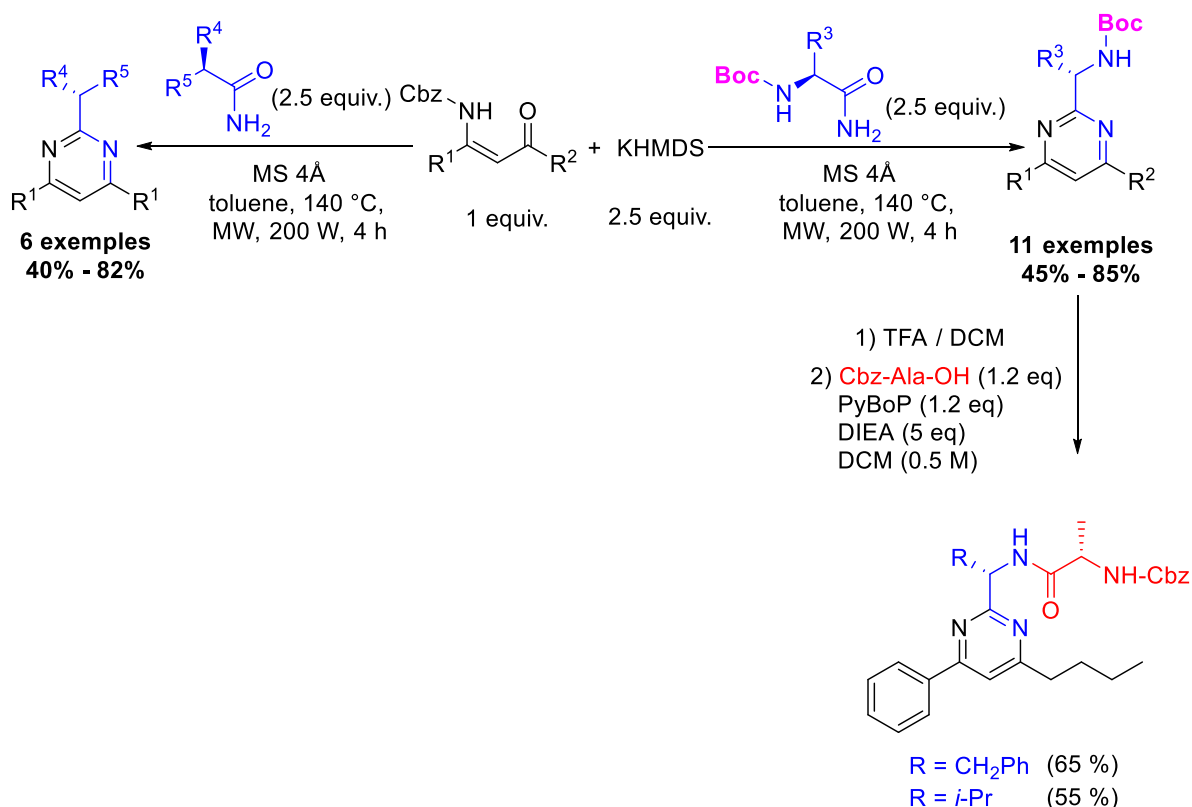
Ainsi, l'utilisation de 1 équivalent de β -énaminone, 2,5 équivalent de Cbz-Phe-NH₂ et 2,5 équivalents d'hydruure de sodium en présence du tamis moléculaire en chauffant le toluène à 140 °C tout en irradiant sous micro-ondes pendant 2 heures a permis de former la pyrimidine correspondante avec un rendement de 44 %. Ces conditions opératoires sont considérées les meilleures pour la préparation de pyrimidines où le groupe amino est protégé par un Cbz.



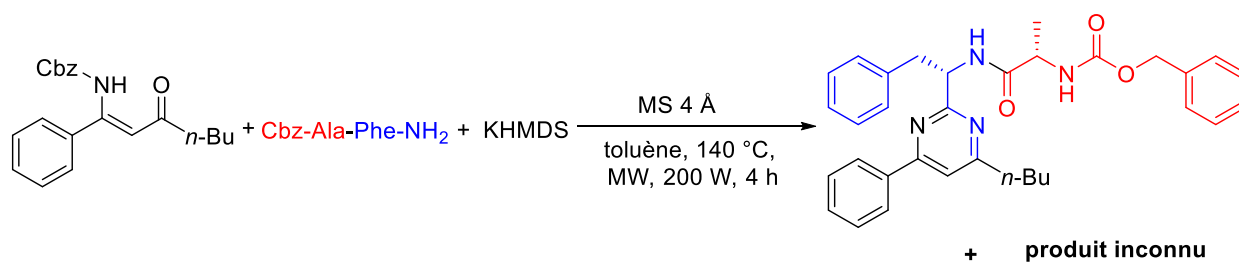
La synthèse de pyrimidines possédant un groupe Boc sur le groupe amino a été réalisée avec les mêmes proportions en substrats de base mais en utilisant l'aminoamide Boc-Phe-NH₂ et la KHMDS comme base. Cette synthèse a été effectuée aussi dans le toluène à 140 °C pendant un temps de réaction de 4 heures. Ces conditions opératoires optimales ont permis de préparer l'hétérocycle souhaité avec un bon rendement de 60%. La conservation de la chiralité a été prouvée en comparant les chromatogrammes obtenu après une séparation chirale par HPLC de cette pyrimidine et de son racémique. Ce résultat nous a encouragé à développer le scope de la réaction en gardant ces conditions opératoires mises au point et donc synthétiser 11 produits avec des rendements après purification, compris entre 45% et 85%. En opérant toujours avec ces conditions opératoires, d'autres amides carboxyliques ont été testés pour fournir 6 exemples en pyrimidines avec des rendements allant de 40% à 82%. Nous avons aussi vérifié la conservation de la chiralité pour quatre autres pyrimidines,

dérivant de l'alanine, la valine, la proline et le méthionine. Les excès énantiomériques obtenus varient entre 95,4% et 99,8%.

L'étude de la réactivité de deux exemples de pyrimidines en réalisant une réaction de fonctionnalisation a été élaborée afin d'obtenir le dipeptide correspondant *via* une séquence de déprotection suivie d'une condensation de l'amine déprotégée sur le carbonyle de l'alanine.



Afin d'apporter de nouvelles solutions pour les problèmes généralement rencontrés dans la chimie des peptides fonctionnalisés possédant le motif pyrimidine, nous avons pensé à appliquer cette nouvelle méthodologie à la fonctionnalisation des chaînes peptidiques. Un dipeptide a été donc préparé et mis en solution avec une β -énaminone dans les mêmes conditions opératoires déjà mises au point. A la fin de cette réaction, nous avons réussi à préparer la pyrimidine souhaitée avec un faible rendement, accompagnée d'un sous-produit dont la structure est encore inconnu.



Un autre essai a été réalisé en diminuant la température du chauffage à 120 °C afin d'améliorer ce dernier résultat mais nous n'avons pas réussi. Ce travail reste donc à optimiser après avoir déterminé la structure du sous-produit.



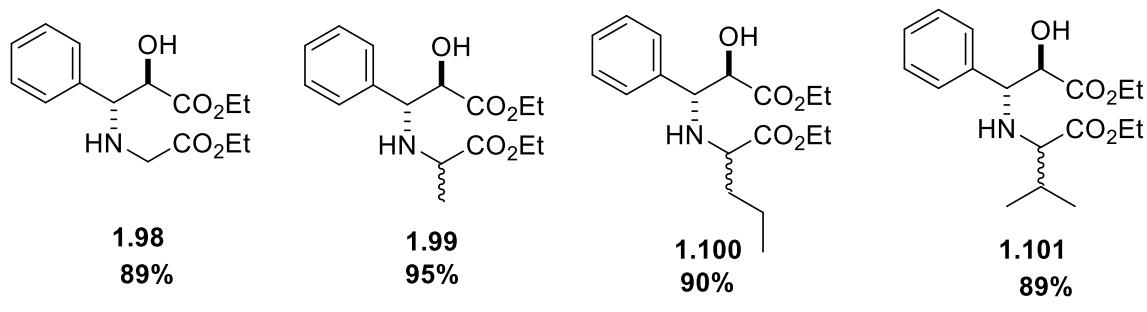
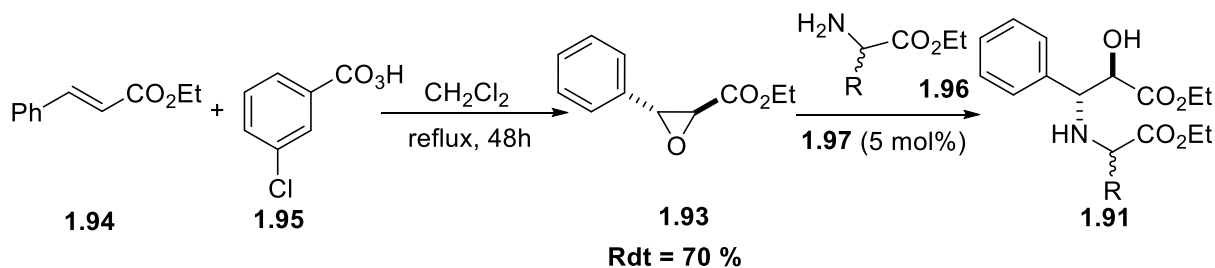
Experimental section

General Considerations

Unless otherwise specified, all commercial products and reagents were used as purchased, without further purification. Reactions were carried out in round-bottom flasks and microwave tubes equipped with a magnetic stirring bar under argon atmosphere. Reactions with irradiation under microwave were realized with a Discover® SP - microwave synthesizer - CEM. Analytical thin-layer chromatography (TLC) of all reactions was performed on silica gel 60 F254 TLC plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm), using KMNO₄. Flash chromatography was carried out on silica gel 60 Å (35-70 nm) and Biotage Isolera™ Flash Purification System. FT-IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer Spectrum 1000; absorptions are given in wave numbers (cm⁻¹). ¹H (400 MHz), ¹³C (100 MHz), NMR spectra were recorded with a Bruker Ultra Shield 400 Plus. ¹H chemical shifts are reported in delta (δ) units in parts per million (ppm) relative to the residual solvent peak at 7.26 ppm for CDCl₃ and at 2.50 ppm for (CD₃)₂SO. ¹³C chemical shifts are reported in ppm relative to the central line of the triplet at 77.16 ppm for d-chloroform and to the central line of the septuplet at 39.52 ppm for d- DMSO. Splitting patterns are designated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; and brs, broad and combinations thereof. All coupling constants (*J* values) are reported in Hertz (Hz). Data are reported as follows: chemical shift (δ in ppm), multiplicity, coupling constants (Hz), integration and attribution. Enantiomeric excesses were measured on a Shimadzu® LC 20A HPLC with a UV/visible detector at 254 nm and 210 nm. Optical rotations were measured with a Bellingham + Stanley® ADP 440 Polarimeter or a Perkin Elmer® Polarimeter with a sodium lamp at 589 nm. Low resolutions mass spectra were recorded on a Waters QToF-I spectrometer using electrospray ionization. High resolution mass spectra were obtained using the mass spectrometers operated by the “Laboratoire de Mesures Physiques of the University of Montpellier”. Melting points were measured with a Stuart SMP 50 Automatic melting point instrument. THF was dried by distillation over sodium metal and benzophenone under argon. DCM and toluene were dried over molecular sieves.

General Procedures

1. Synthesis of β -aminoalcools diesters (**1.91**)

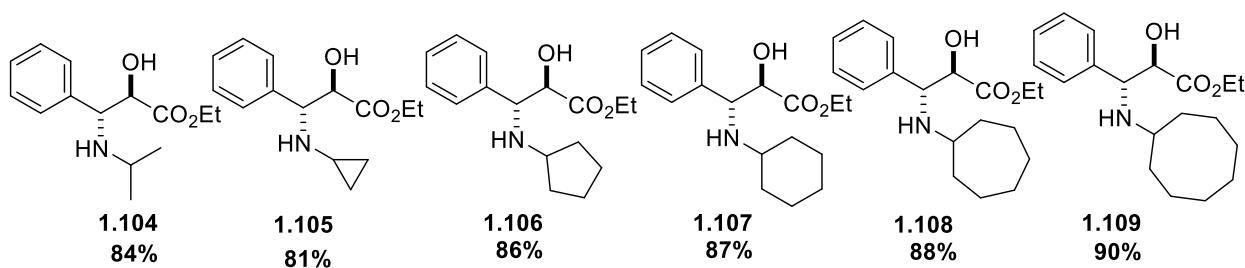
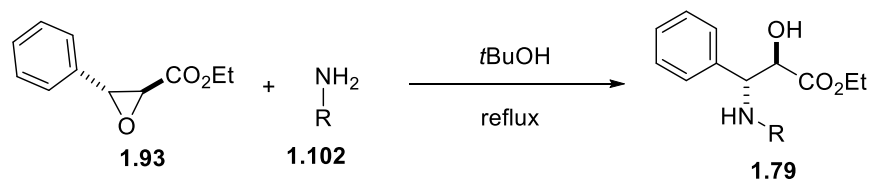


β -aminoalcools diesters (**1.91**) were synthesized according to the methodology developed by Besbes & coll.³⁴

To a solution of β -phenylglycidic ester (10 mmol) in ethanol (10 mL), aminoester (30 mmol) and amino acid ethyl ester hydrochloride salt (10% equiv.) were added. The solution was stirred at reflux. When the epoxide disappearance was completed (monitored by TLC), the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (7 : 3) as eluent.

The analytical data of compounds **1.98-1.101** were identical in all aspects to those previously reported by Besbes & coll.³⁴

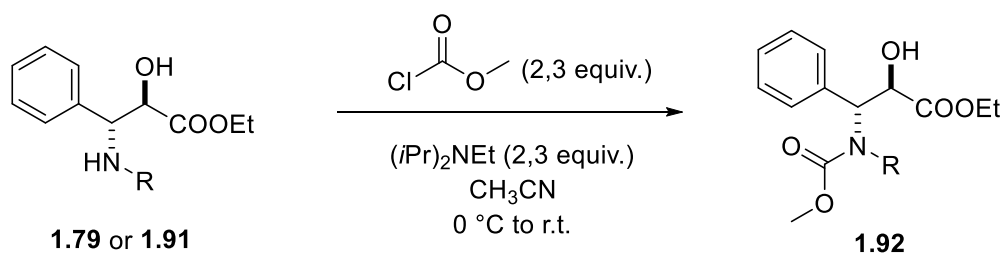
2. Synthesis of β -aminoalcools monoesters (**1.79**)



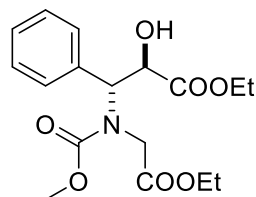
β -aminoalcools monoesters (**1.79**) were synthesized according to the methodology developed by Besbes & coll.²

To a solution of β -phenylglycidic ester (10 mmol) in *tert*-butyl alcohol (20 mL), amine (30 mmol) was added. The solution was stirred at reflux. When the epoxide disappearance was completed (monitored by TLC), the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography using CHCl₃/EtOAc (7 : 3) as eluent.

The analytical data of compounds **1.104–1.109** were identical in all aspects to those previously reported by Besbes & coll.²

3. Synthesis of *N*-methoxycarbonyl *N*-alkyl amino alcohols (1.92)

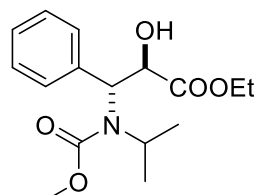
A solution of amino alcohol (2 mmol, 1 equiv) and diisopropylethylamine (4.6 mmol, 2.3 equiv), in dry acetonitrile (20 mL, [0.1M]) was cooled to 0 °C and methyl chloroformate (4.6 mmol, 2.3 equiv) was added dropwise to the flask via syringe at 0 °C. After stirring 12 h at room temperature the reaction mixture was filtered through a silica gel pad and eluted with ethyl acetate, the filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 70/30) to give the corresponding *N*-methoxycarbonyl *N*-alkyl amino alcohol.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **3** from the corresponding amino alcohol **1.98**

Ethyl 3-[N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(methoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropionate (1.110)

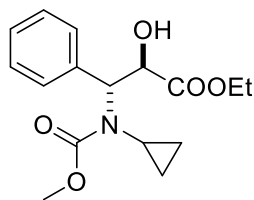
(663mg, 94%); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 80 : 20) = 0.30; IR (ν cm^{-1}): 3454, 1735, 1701; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.25 (m, 5H), 5.82-5.81 (m, 0.7H), 5.64-5.63 (m, 0.3H), 4.09 (s, 1H), 4.12-3.71 (m, 10H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.3 (rotamer maj), 172.9 (rotamer min), 171.4 (min), 170.9 (maj), 156.9 (maj), 156.5 (min), 135.4 (maj+min), 129.4 (maj), 129.0 (min), 128.5 (maj+min), 128.2 (maj+min), 72.7 (min), 72.6 (maj), 61.9 (maj+min), 61.3 (min), 61.2 (maj), 60.6 (min), 60.3 (maj), 53.5 (min), 53.2 (maj), 46.9 (min), 46.6 (maj), 14.1 (maj+min), 13.9 (maj+min). HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NNaO}_7$ (m/z): $[\text{M}^+ + \text{Na}]$: 376.1378, found: 376.1372.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **3** from the corresponding amino alcohol **1.104**

Ethyl 3-[N-(isopropyl)-N-(methoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropionate (1.115)

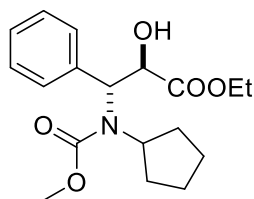
(501 mg, 81%); Colorless oil; IR (ν cm^{-1}): 3434, 1732, 1711; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.24 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 4.21(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (brs, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.78-0.58 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 158.6, 136.9, 128.5, 128.4, 127.8, 71.8, 66.3, 62.0, 52.9, 30.6, 14.1, 9.2, 8.3. HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$: 310.1654, found: 310.1661



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **3** from the corresponding amino alcohol **1.105**

Ethyl 3-[N-(cyclopropyl)-N-(methoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropionate (1.116)

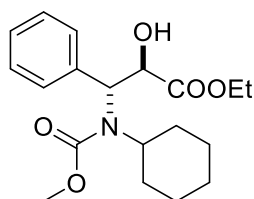
(491 mg, 80%); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.17; IR (ν cm^{-1}): 3434, 1732, 1711; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.24 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 4.21(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (brs, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.78-0.58 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 158.6, 136.9, 128.5, 128.4, 127.8, 71.8, 66.3, 62.0, 52.9, 30.6, 14.1, 9.2, 8.3. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.1498, found: 308.1508.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **3** from the corresponding amino alcohol **1.106**

Ethyl 3-[N-(cyclopentyl)-N-(methoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropionate (1.117)

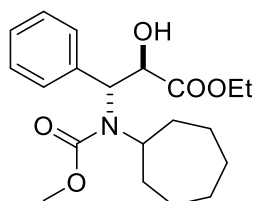
(523 mg, 78%); White solid; Mp = 95-99 °C; IR (ν cm^{-1}): 3431, 1739, 1673; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.22 (m, 5H), 5.28-5.12 (brs, 1H), 4.74 (dd, $J = 4.6$ Hz and 1.3 Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.78-3.55 (brs, 1 H), 3.74 (s, 1H), 1.86-1.71 (m, 3H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13-0.96 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.1, 157.9, 137.3, 128.4, 128.3, 127.6, 62.0, 61.5, 57.7, 52.7, 31.3, 26.3, 26.2, 25.4, 14.1. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 350.1967, found: 350.1974.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **3** from the corresponding amino alcohol **1.107**

Ethyl 3-[N-(cyclohexyl)-N-(methoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropionate (1.118)

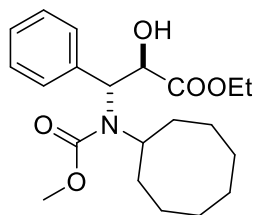
(530mg, 76%); White solid; Mp = 95-99 °C; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 019; IR (ν cm⁻¹): 3431, 1739, 1673; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.22 (m, 5H), 5.28-5.12 (brs, 1H), 4.74 (dd, *J* = 4.6 Hz and 1.3 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78-3.55 (brs, 1 H), 3.74 (s, 1H), 1.86-1.71 (m, 3H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13-0.96 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 157.9, 137.3, 128.4, 128.3, 127.6, 62.0, 61.5, 57.7, 52.7, 31.3, 26.3, 26.2, 25.4, 14.1. HRMS (ESI⁺): calculated for C₁₉H₂₈NO₅ (m/z): [M+H]⁺: calculated : 350.1967, found: 350.1974.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **3** from the corresponding amino alcohol **1.108**

Ethyl 3-[N-(cycloheptyl)-N-(methoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenylpropionate (1.119)

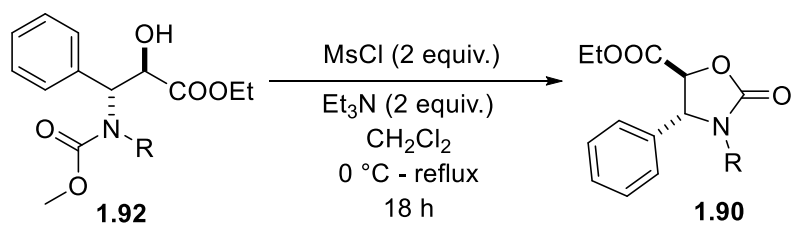
(548 mg, 75%); White solid; Mp = 95-99 °C; IR (ν cm⁻¹): 3431, 1739, 1673; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.22 (m, 5H), 5.28-5.12 (brs, 1H), 4.74 (dd, *J* = 4.6 Hz and 1.3 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78-3.55 (brs, 1 H), 3.74 (s, 1H), 1.86-1.71 (m, 3H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13-0.96 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 157.9, 137.3, 128.4, 128.3, 127.6, 62.0, 61.5, 57.7, 52.7, 31.3, 26.3, 26.2, 25.4, 14.1. HRMS (ESI⁺): calculated for C₁₉H₂₈NO₅ (m/z): [M+H]⁺: calculated : 350.1967, found: 350.1974.



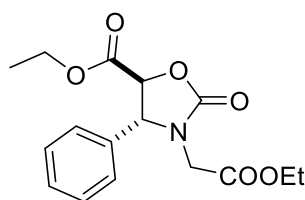
The title compound was prepared according to the Representative Procedure **3** from the corresponding amino alcohol **1.109**

Ethyl 3-[N-(cyclooctyl)-N-(methoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-phenyl-propionate (1.120)

(550 mg, 73%); White solid; Mp = 73-80 °C; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.24; IR (ν cm^{-1}): 3410, 1738, 1675; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.23 (m, 5H), 5.57-5.27 (brs, 1H), 4.69 (dd, J = 5.6 Hz and 3.0 Hz), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 0.1H), 3.72 (s, 2.9H), 3.69-3.42 (brs, 1H), 2.01-0.75 (m, 14H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 157.5, 136.9, 129.3, 128.3, 127.8, 62.1, 61.9, 56.7, 52.5, 26.6, 26.1, 26.0, 24.8, 14.0. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378.2280, found: 378.2290.

4. Synthesis of *trans*-oxazolidin-2-ones (1.90)

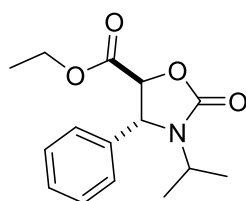
A solution of *N*-methoxycarbonyl *N*-alkyl amino alcohol (1 mmol, 1 equiv) and triethylamine (2 mmol, 2 equiv) in dry dichloromethane (10 mL, [0.1M]) was cooled to 0 °C and methanesulfonyl chloride (2 mmol, 2 equiv) was added dropwise to the flask via syringe at 0 °C. After 30 min at 0 °C, the mixture was heated at 60 °C for 18 hours. The solvent was then removed and the residue was purified by chromatography on silica gel using Pentane/EtOAc (70/30) as eluent.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **4** from the corresponding amino alcohol **1.110**

(trans)-5-ethoxycarbonyl-3-ethoxycarbonylméthyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (**1.121**)

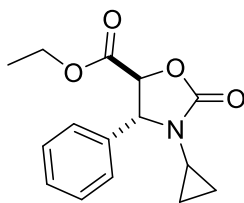
(270 mg, 84%); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.18; IR (ν cm^{-1}): 1767, 1736 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.22 (m, 5H), 5.01 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 and 3.33 (AB, J = 18.0 Hz, 2H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.9, 167.8, 156.6, 136.1, 129.6, 127.1, 78.1, 62.7, 62.4, 61.6, 43.2, 14.1 (2C). HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 322.1301, found: 322.1291.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **4** from the corresponding amino alcohol **1.115**

(trans)-3-isopropyl-5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (**1.124**)

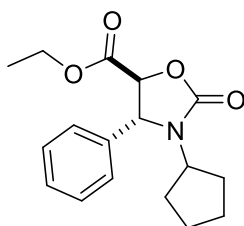
(244 mg, 88%); Colorless oil; IR (ν cm^{-1}): 1759, 1736 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.31 (m, 5H), 4.68-4.64 (m, 2H), (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.4, 156.7, 137.8, 129.4, 129.3, 126.7, 77.5, 64.3, 62.3, 24.6, 14.1, 6.7, 5.2. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 278.1392, found: 278.1399



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **4** from the corresponding amino alcohol **1.116**

(trans)-3-cyclopropyl-5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (**1.125**)

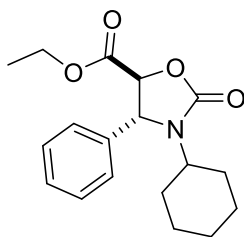
(220 mg, 80%); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 80 : 20) = 0.33; IR (ν cm^{-1}): 1759, 1736 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.31 (m, 5H), 4.68-4.64 (m, 2H), (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.4, 156.7, 137.8, 129.4, 129.3, 126.7, 77.5, 64.3, 62.3, 24.6, 14.1, 6.7, 5.2. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.1236, found: 276.1241.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **4** from the corresponding amino alcohol **1.117**

(trans)-3-cyclopentyl-5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (**1.126**)

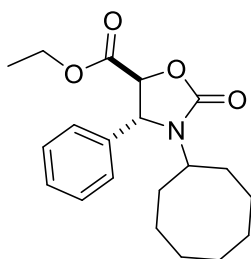
(249 mg, 82%); White solid; Mp = 89-95 °C; IR (ν cm^{-1}): 1752, 1740; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.32 (m, 5H), 4.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.09 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.4, 156.1, 139.7, 129.1, 128.9, 126.4, 78.16, 62.0, 61.3, 54.5, 31.1, 29.9, 25.5, 25.4, 24.9, 13.9. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318.1705, found: 318.1714.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **4** from the corresponding amino alcohol **1.118**

(trans)-3-cyclohexyl-5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (**1.127**)

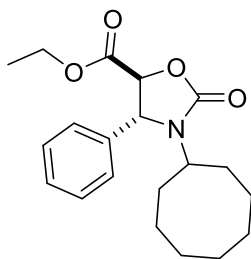
(254 mg, 75%); White solid; Mp = 89-95 °C; R_f (Pentane/EtOAc 90 : 10) = 0.25; IR (ν cm^{-1}): 1752, 1740; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.32 (m, 5H), 4.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.09 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.4, 156.1, 139.7, 129.1, 128.9, 126.4, 78.16, 62.0, 61.3, 54.5, 31.1, 29.9, 25.5, 25.4, 24.9, 13.9. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318.1705, found: 318.1714.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **4** from the corresponding amino alcohol **1.119**

(trans)-3-cycloheptyl-5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (**1.128**)

(235 mg, 71%); White solid; Mp = 87-94 °C; R_f (Pentane/EtOAc 90 : 10) = 0.38; IR (ν cm^{-1}): 1755, 1738; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.29 (m, 5H), 4.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.73-1.30 (m, 13H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 156.0, 139.3, 129.2, 129.1, 126.8, 78.1, 62.2 (2 C), 55.4, 31.5, 31.1, 26.3, 26.2, 25.5, 24.7, 24.3, 14.0. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 346.2018, found: 346.2027.



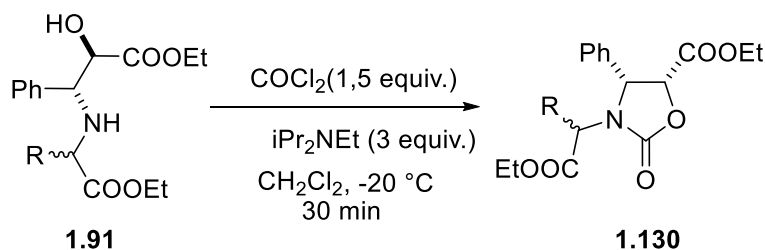
The title compound was prepared according to the Representative Procedure **4** from the corresponding amino alcohol **1.120**

(trans)-3-cyclooctyl-5-ethoxycarbonyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (**1.129**)

(235 mg, 68%); White solid; Mp = 87-94 °C; R_f (Pentane/EtOAc 90 : 10) = 0.38; IR (ν cm^{-1}): 1755, 1738 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.29 (m, 5H), 4.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.73-1.30 (m, 13H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 156.0, 139.3, 129.2, 129.1, 126.8, 78.1, 62.2 (2 C), 55.4, 31.5, 31.1, 26.3, 26.2, 25.5, 24.7, 24.3, 14.0. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 346.2018, found: 346.2027.

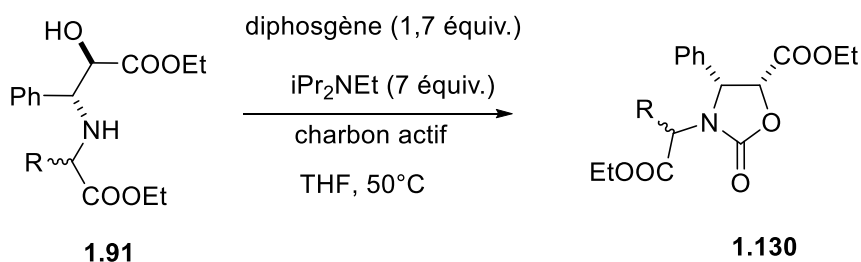
5. Synthesis of *cis*-oxazolidin-2-ones (1.130)

Method A

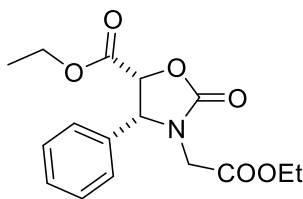


A solution of amino alcohol (2 mmol, 1 equiv) and diisopropylethylamine (6 mmol, 3 equiv), in dry dichloromethane (10 mL) was cooled to -20 °C and a solution of phosgene (4.6 mmol, 2.3 equiv) in dry dichloromethane (10 mL) was added dropwise to the flask via dropping funnel at -20 °C. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 30 minutes. When the amino alcohol disappearance was completed (monitored by TLC), the reaction mixture was filtered through a silica gel pad and eluted with ethyl acetate, the filtrate was concentrated, and the residue was purified by chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 70/30) to give the corresponding *cis*-1,3-oxazolidin-2-one.

Method B



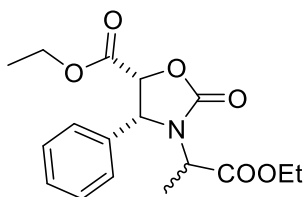
To a suspension of diphosgene (2.9 mmol, 1.7 equiv), and activated charcoal (9 mg) in dry THF (9 mL), was added a solution of aminoalcohol (1.7 mmol, 1 equiv) and iPr₂NEt (11.9 mmol, 7 equiv) in dry THF (9 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C until no starting material for 48h. The reaction mixture was then filtered through Celite, quenched with saturated aq. NaHCO₃ (20 mL) and extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO₄ and solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using Pentane/EtOAc (70/30) as eluent.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **5** from the corresponding amino alcohol **1.98**

(cis)-5-ethoxycarbonyl-3-ethoxycarbonylmethyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (1.131)

(520 mg, 81%, method A); (507 mg, 79%, method B); White solid; Mp = 110-116 °C; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.15; IR (ν cm⁻¹): 1750. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.18 (m, 5H), 5.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.37 and 3.36 (AB, *J* = 18.1 Hz, 2H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.80-3.58 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.3, 166.4, 157.3, 132.9, 129.7, 129.0, 127.9, 75.8, 61.8, 61.7, 61.6, 43.5, 14.1, 13.6. HRMS (ESI⁺): calculated for C₁₆H₂₀NO₆ (m/z): [M+H]⁺: 322.1285, found: 322.1295.



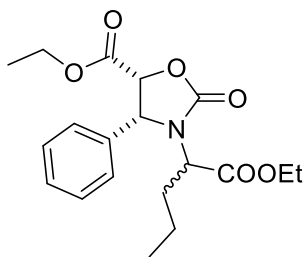
The title compound was prepared according to the Representative Procedure **5** from the corresponding amino alcohol **1.99**

(cis)-5-ethoxycarbonyl-3-(1-ethoxycarbonyl-1-methyl)methyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones (1.133)

(469 mg, 70%, method A); (449 mg, 67%, method B); Colorless oil; IR (ν cm⁻¹): 1765, 1743, 1706.; HRMS (ESI⁺): calculated for C₁₇H₂₂NO₆ (m/z): [M+H]⁺: 336.1456, found: 336.1447.

α-Isomer. R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.17; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.30 (m, 5H), 5.29-5.24 (m, 2H), 4.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 166.2, 157.3, 136.1, 129.4, 128.7, 126.8, 76.6, 61.8, 61.6, 60.4, 52.7, 16.0, 14.2, 13.6.

β-Isomer. R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.12; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.27 (m, 5H), 5.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 166.7, 157.0, 133.8, 129.7, 128.9 (2C), 75.8, 63.8, 61.8, 61.6, 52.6, 15.2, 14.1, 13.5.



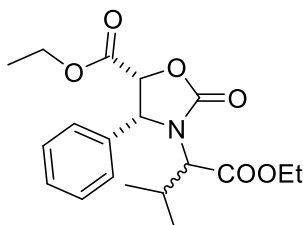
The title compound was prepared according to the Representative Procedure **5** from the corresponding amino alcohol **1.100**

(cis)-5-ethoxycarbonyl-3-(1-ethoxycarbonyl-1-n-propyl)methyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones
(1.134)

(581 mg, 80%); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 88 : 12) = 0.15; IR (ν cm^{-1}): 1760, 1735; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.25 (m, 5H), 5.30-5.08 (m, 2H), 4.37-4.17 (m, 2H), 4.06-3.59 (m, 3H), 2.30-1.44 (m, 2H), 1.34-1.06 (m, 6H), 0.89-0.79 (m, 4H), 0.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H). HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.1769, found: 364.1760.

α -Isomer. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.0, 166.1, 157.4, 135.8, 129.4, 128.7, 128.1, 76.7, 61.7, 61.6, 60.9, 57.5, 31.6, 19.7, 14.2, 13.6, 13.3.

β -Isomer. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.2, 166.6, 157.0, 133.6, 129.6, 128.6, 128.3, 75.9, 63.1, 61.7, 61.6, 56.9, 31.0, 20.0, 14.1, 13.7, 13.5.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **5** from the corresponding amino alcohol **1.101**

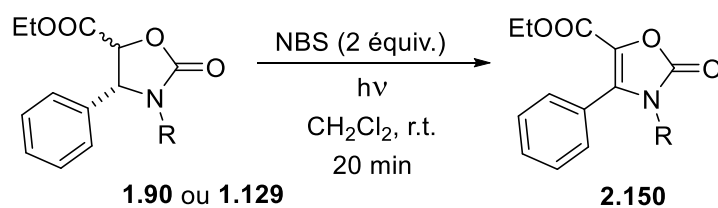
(cis)-5-ethoxycarbonyl-3-(1-ethoxycarbonyl-1-isopropyl)methyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones
(1.135)

(494 mg, 68%); Colorless oil; IR (ν cm^{-1}): 1760, 1727 ; HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.1769, found: 364.1760.

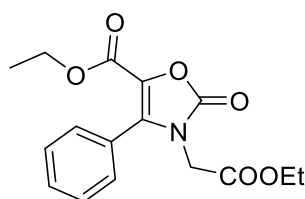
α -Isomer. R_f (Pentane/EtOAc 88 : 12) = 0.18; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.38 (m, 5H), 5.40-5.31 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.91-3.71 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.87 (m, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.9, 165.9, 156.9, 135.3, 129.4, 128.4 (2C), 76.4, 63.4, 61.5 (2C), 61.2, 28.6, 19.7, 19.3, 14.1, 13.5.

β -Isomer. R_f (Pentane/EtOAc 88 : 12) = 0.14; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.26 (m, 5H), 5.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.87-3.58 (m, 4H), 2.68-2.55 (m,

1H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.8, 166.0, 156.8, 134.2, 129.4, 128.5 (2C), 76.4, 62.8, 61.6, 61.1 (2C), 27.7, 19.7, 19.5, 13.9, 13.6.

6. Synthesis of oxazolone (5)

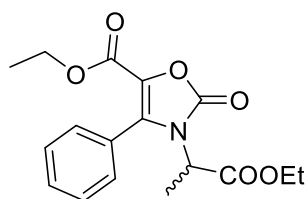
To a solution of 1,3-oxazolidin-2-one (0.4 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (4 mL, [0.1M]), *N*-bromosuccinimide (0.8 mmol, 2 equiv) was added to the flask at room temperature. The reaction mixture was then irradiated by CFL bulb (10 cm from the flask, without fan) for 20 minutes. When the oxazolidin-2-one disappearance was completed (monitored by TLC), the solvent was removed and the residue was purified by chromatography using Pentane/EtOAc (70/30) as eluent.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.130** or **1.120**

5-ethoxycarbonyl-3-ethoxycarbonylmethyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.151)

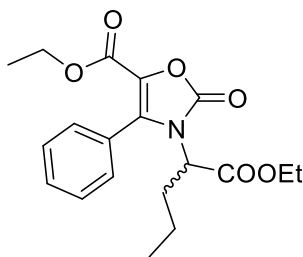
(82 mg, 64%); White solid; Mp = 102-107 °C; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.13; IR (ν cm^{-1}): 1776, 1740, 1707, 1645; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.45 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.9, 157.7, 153.3, 136.5, 130.9, 129.9, 128.9, 126.7, 125.0, 62.3, 61.3, 43.6, 14.1 (2C). HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320.1145, found: 320.1155.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.133**

5-ethoxycarbonyl-3-(1-ethoxycarbonyl-1-methyl)methyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.153)

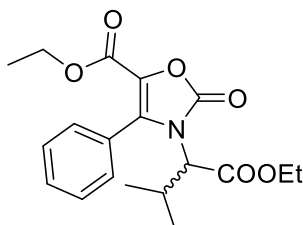
(91 mg, 68%); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.18; IR (ν cm^{-1}): 1772, 1717, 1652; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.37 (m, 5H), 4.32 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 1.59 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 157.6, 152.3, 136.7, 130.9, 130.0, 129.0, 126.6, 125.3, 62.4, 61.2, 52.1, 15.1, 14.2, 14.1. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334.1298, found: 334.1291.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.134**

5-ethoxycarbonyl-3-(1-ethoxycarbonyl-1-n-propyl)methyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.154)

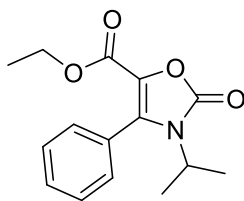
(108 mg, 75%); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.31; IR (ν cm^{-1}): 1771, 1717, 1657; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.34 (m, 5H), 4.24-4.12 (m, 5H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.8, 157.5, 152.3, 137.2, 130.8, 130.0, 128.8, 126.6, 125.3, 62.3, 61.1, 56.4, 29.8, 19.5, 14.2, 14.0, 13.3. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.1611, found: 362.1604.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.135**

5-ethoxycarbonyl-3-(1-ethoxycarbonyl-1-i-propyl)methyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.155)

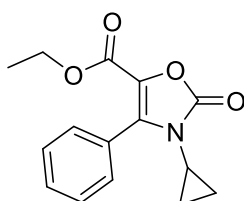
(114 mg, 79%); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.17; IR (ν cm^{-1}): 1738, 1692, 1598; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.33 (m, 5H), 4.21-4.07 (m, 4H), 3.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 157.5, 152.3, 137.2, 130.7, 130.1, 128.8, 126.6, 125.1, 62.8, 61.9, 61.1, 27.6, 20.8, 19.7, 14.1, 13.9. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.1611, found: 362.1604.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.124**

5-ethoxycarbonyl-3-isopropyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.156)

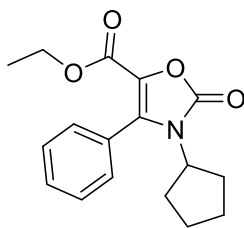
(86 mg, 78 %); Colorless oil; IR (ν cm^{-1}): 1759, 1709, 1648; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.47 (m, 5H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.77 (tt, $J = 7.0$ Hz and $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81-0.67 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 153.4, 137.9, 130.4, 130.1, 128.4, 125.7, 125.6, 61.2, 25.2, 14.1, 7.6 (2C). HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.1089, found: 274.1079.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.125**

5-ethoxycarbonyl-3-cyclopropyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.157)

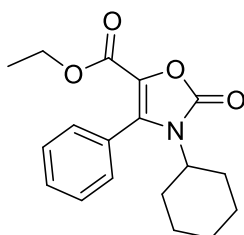
(49mg, 45 %); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 85 : 15) = 0.27; IR (ν cm^{-1}): 1759, 1709, 1648; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.47 (m, 5H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.77 (tt, $J = 7.0$ Hz and $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81-0.67 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 153.4, 137.9, 130.4, 130.1, 128.4, 125.7, 125.6, 61.2, 25.2, 14.1, 7.6 (2C). HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.1089, found: 274.1079.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.126**

5-ethoxycarbonyl-3-cyclopentyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.158)

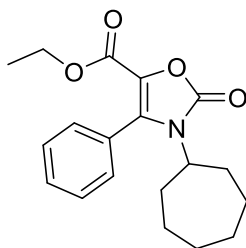
(100 mg, 83 %); White solid; Mp = 99-105 °C; IR (ν cm^{-1}): 1757, 1712, 1647; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.47 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 2H), 4.13 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.15-0.84 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 152.3, 137.2, 130.5, 129.9, 128.7, 126.0, 125.9, 60.9, 55.3, 29.5, 25.7, 24.7, 14.0. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 316.1549, found: 316.1558.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.127**

5-ethoxycarbonyl-3-cyclohexyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.159)

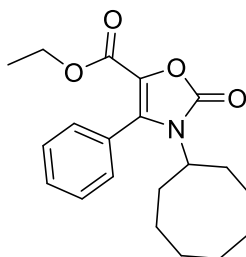
(103 mg, 82 %); White solid; Mp = 99-105 °C; R_f (Pentane/EtOAc 95 : 05) = 0.28; IR (ν cm^{-1}): 1757, 1712, 1647; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.47 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 2H), 4.13 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.15-0.84 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 152.3, 137.2, 130.5, 129.9, 128.7, 126.0, 125.9, 60.9, 55.3, 29.5, 25.7, 24.7, 14.0. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 316.1549, found: 316.1558.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.128**

5-ethoxycarbonyl-3-cycloheptyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.160)

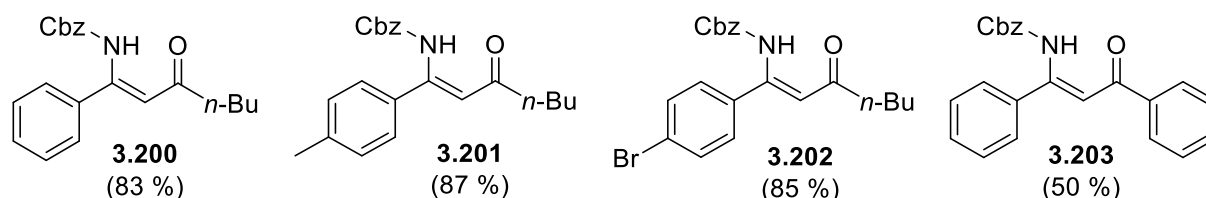
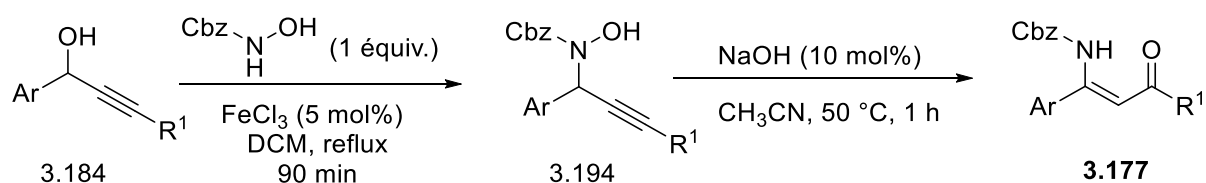
(112 mg, 85 %); Colorless oil; IR (ν cm^{-1}): 1759, 1709, 1653; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.48 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.53-1.32 (m, 7H), 1.18-1.11 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.8, 152.5, 137.1, 130.5, 129.9, 128.7, 126.0 (2C), 61.0, 55.5, 31.7, 26.1 (2C), 24.9, 14.1. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 344.1862, found: 344.1870



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **6** from the corresponding oxazolidine-2-one **1.129**

5-ethoxycarbonyl-3-cyclooctyl-4-phenyl-3H-oxazol-2-one (2.161)

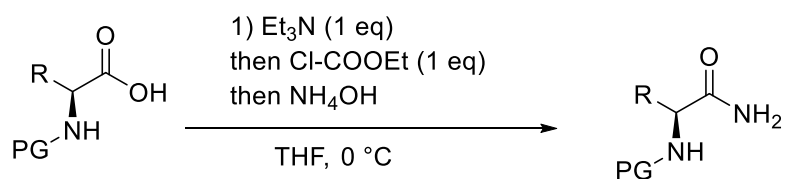
(120 mg, 88 %); Colorless oil; R_f (Pentane/EtOAc 95 : 05) = 0.21; IR (ν cm^{-1}): 1759, 1709, 1653; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.48 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.53-1.32 (m, 7H), 1.18-1.11 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.8, 152.5, 137.1, 130.5, 129.9, 128.7, 126.0 (2C), 61.0, 55.5, 31.7, 26.1 (2C), 24.9, 14.1. HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 344.1862, found: 344.1870.

7. Synthesis of β -enaminones (3.177)

β -enaminones were synthesized according to the methodology developed by Gayon & coll.¹²⁹

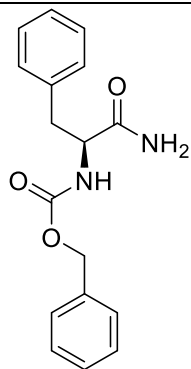
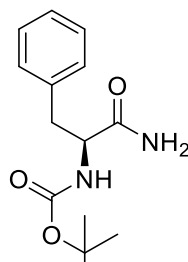
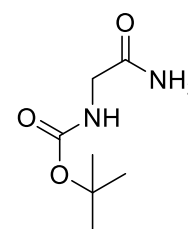
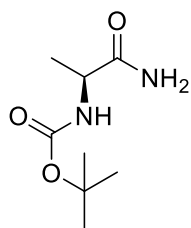
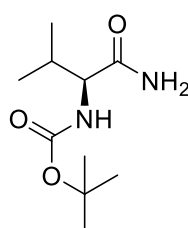
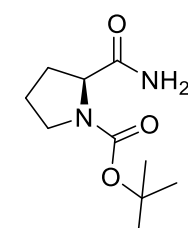
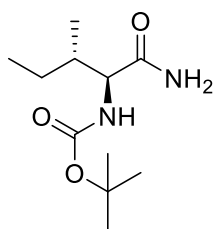
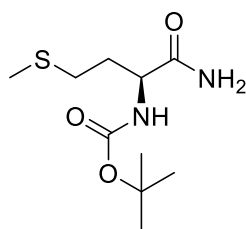
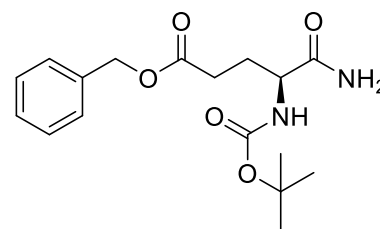
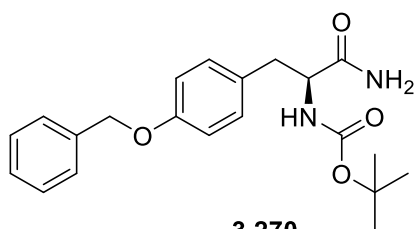
In a 50 mL round-bottom flask, equipped with a magnetic stirrer bar, the corresponding propargylic hydroxylamine (2 mmol, 1 equiv), acetonitrile (20 mL) and sodium hydroxide powder (0.2 mmol, 0.1 equiv) were added by turn and the mixture was heated at 50 °C for 1 h. Thus, the reaction mixture was filtered through a silica gel pad and eluted with ethyl acetate, the filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel to give the corresponding β -enaminone.

The analytical data of compounds **3.200-3.203** were identical in all aspects to those previously reported by Gayon & coll.¹²⁹

8. Synthesis of *N*-protected-L-amino amides (3.182)

3.182

PG = Cbz, Boc

3.212
(100 %)3.211
(100 %)3.263
(98 %)3.264
(94 %)3.265
(98 %)3.266
(98 %)3.267
(100 %)3.268
(97 %)3.269
(95 %)3.270
(98 %)

A solution of *N*-protected-L-amino acid (10 mmol) in dry THF (20 mL) was cooled to 0 °C and triethylamine (1.4 mL, 10 mmol) was added. After 15 min at 0 °C, ethyl chloroformate (1 mL, 10 mmol) was added dropwise and the clear solution stirred for 30 min, before addition of 25 % aqueous ammonia solution (2.5 mL). After 30 min at 0 °C, the mixture was diluted with H₂O (12 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, concentrated under reduced pressure. The obtained amide was used in the next step without further purification.

The analytical data of Cbz-Phe-NH₂ (3.212), Boc-Phe-NH₂ (3.211), Boc-Ala-NH₂ (3.264), Boc-Val-NH₂ (3.265) and Boc-Met-NH₂ (3.268) were identical in all aspects to those previously reported by Ezawa & coll.¹³⁶

The analytical data of Boc-Gly-NH₂ (3.263) were identical in all aspects to those previously reported by Xu & coll..¹³⁷

The analytical data of Boc-Pro-NH₂ (3.266) were identical in all aspects to those previously reported by Wang & coll.¹³⁸

The analytical data of Boc-Ile-NH₂ (3.267) were identical in all aspects to those previously reported by Toumi & coll.¹³⁹

The analytical data of Boc-Glu(Bn)-NH₂ (3.269) were identical in all aspects to those previously reported by Trotter & coll.¹⁴⁰

The analytical data of Boc-Tyr(Bzl)-NH₂ (3.270) were identical in all aspects to those previously reported by Boeijen & coll.¹⁴¹

¹³⁶ Ezawa T.; Kawashima Y.; Noguchi T.; Jung S.; Imai N. *Tetrahedron Asymmetry*, **2017**, 28, 1690-1699.

¹³⁷ Xu Z.; DiCesare J. C.; Baures P. W. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 248–254.

¹³⁸ Wang J.; Feng Y.; Ji X.; Deng G.; Leng Y.; Liu H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 7418–7429.

¹³⁹ Toumi M.; Couty F.; Evano G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1270-1281.

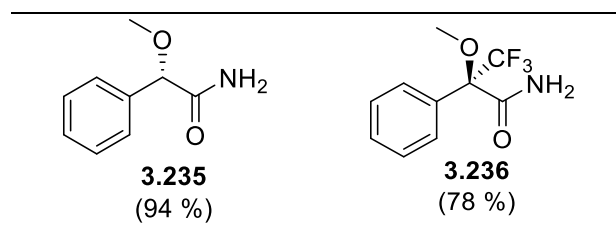
¹⁴⁰ Trotter N. S.; Brimble M. A.; Harris P. W. R.; Callis D. J.; Sieg F. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 501–517.

¹⁴¹ Boeijen A.; Liskamp R. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2127-2135.

9. Synthesis of (S)-2-methoxy-2-phenylacetamide (**3.235**) and (R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanamide (**3.236**)

Amides (**3.235**) and (**3.236**) were synthesized according to the methodology developed by Tietze & coll.¹³³

A solution of carboxylic acid (6.5 mmol) in dry MeOH (27 mL) was cooled to 0 °C and Acetyl chloride (1.3 mL, 17.6 mmol) was added dropwise to the flask via syringe at 0 °C. After stirring 12 h at room temperature the solvent was evaporated on a rotary evaporator. The residue was dissolved in MeOH (5 mL), and 25% aqueous ammonia solution (12.5 mL) was added. The flask was stored in the fridge overnight. Solvent was then evaporated to give a solid, which was recrystallized from EtOH – pentane to afford the corresponding amide.



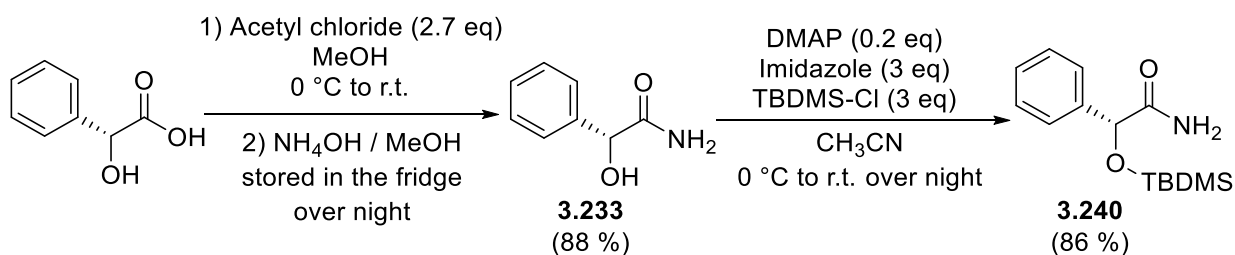
The analytical data of (S)-2-methoxy-2-phenylacetamide (**3.235**) were identical in all aspects to those previously reported by Kimura & coll.¹⁴²

The analytical data of (R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanamide (**3.236**) were identical in all aspects to those previously reported by Santangelo & coll.¹⁴³

¹⁴² Kimura M.; Kuboki A.; Sugai T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1059–1068.

¹⁴³ Santangelo E. M.; Zarbin P.H. G.; Cass Q. B.; Ferreira J.T. B.; Corrêa A. G. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 3685-3698.

10. Synthesis of (*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-phenylacetamide (**3.240**)



- Step 1:

(*R*)-2-hydroxy-2-phenylacetamide (**3.233**) was synthesized according to the methodology (**9**).

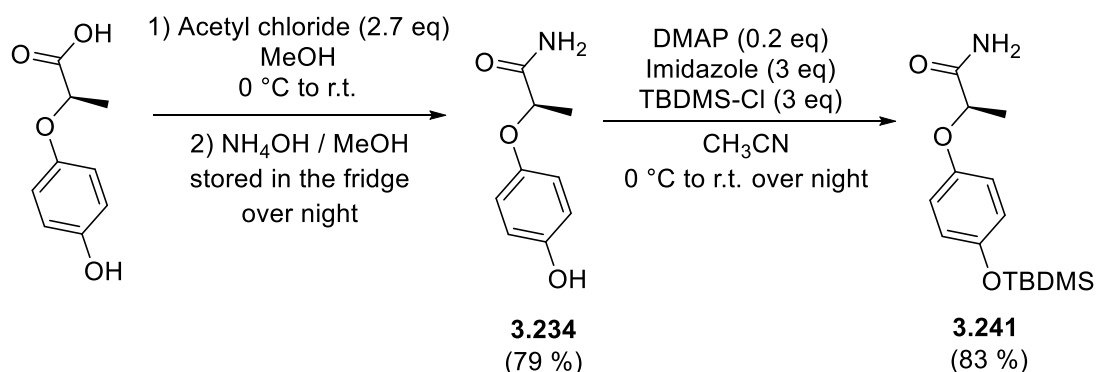
The analytical data of (R)-2-hydroxy-2-phenylacetamide (3.233) were identical in all aspects to those previously reported by Jeevan & coll.¹³⁴

- Step 2:

A solution of (*R*)-2-Hydroxy-2-phenylacetamide (0.73 g, 4.83 mmol) DMAP (0.12 g, 0.97 mmol) and imidazole (0.99 g, 14.50 mmol) in dry CH₃CN (9.6 mL) was cooled to 0 °C and stirred for 20 min. TBDMS-Cl (2.18 g, 14.50 mmol) was added portion wise over the period of 30 min. After the addition is completed, the reaction mixture was stirred at room temperature over night. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to give the corresponding *O*-protected amide (**3.240**) as a white solid (1.10 g, 86 %).

The analytical data of (R)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-phenylacetamid (3.240) were identical in all aspects to those previously reported by Jeevan & coll.¹³⁴

R_f = 0.42 (eluent: Pentane/AcOEt 80:20, UV and KMNO₄ staining)

11. Synthesis of (R)-2-(4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)phenoxy)propanamide (3.241)

- Step 1:

(R)-(+)-2-(4-Hydroxyphenoxy)propionic amide (**3.234**) was prepared according to the Representative Procedure (**9**) from (R)-(+)-2-(4-Hydroxyphenoxy)propionic acid (1.2 g, 6.5 mmol) to give amide (**3.234**) as a white solid (0.93 g, 79 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.66$ ($c = 1.5$, MeOH)

Mp: 158.6-163.4

R_f = 0.21 (eluent: Pentane/AcOEt 40:60, UV and KMNO₄ staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (brs, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.80-6.69 (m, 4H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.0, 151.7, 150.1, 116.5, 115.6, 74.5, 18.7.

FTIR neat (cm⁻¹): 3391, 3215, 3152, 2290, 2938, 1650, 1606, 1508, 1441, 1369, 1297, 1125, 1096, 1084, 1037, 917, 842, 712, 674.

HRMS (ESI+): calculated for C₉H₁₂NO₃ (m/z): [M+H]⁺: calculated : 182.0817, found: 182.0818

- Step 2:

A solution of (R)-(+)-2-(4-Hydroxyphenoxy)propionic amide (0.39 g, 2.1 mmol), DMAP (0.05 g, 0.43 mmol) and Imidazole (0.43 g, 6.3 mmol) in dry CH₃CN (4.2 mL) was cooled to 0 °C and stirred for 20 min. TBDMS-Cl (0.95 g, 6.3 mmol) was added. After the addition is completed, the reaction mixture was stirred at room temperature over night. The residue was

purified by flash chromatography on silica gel to give the corresponding *O*-protected amide (**3.241**) as a white solid (0.52 g, 83 %).

(R)-2-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)phenoxy)propanamide (3.241)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.66$ ($c = 1.5$, MeOH)

Mp: 57.6-62.2

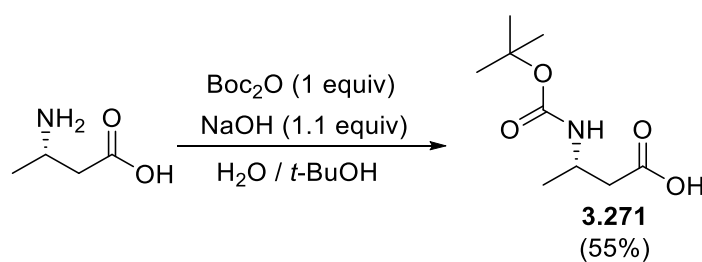
R_f = 0.23 (eluent: Pentane/AcOEt 70:30, UV and KMNO₄ staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.74-6.79 (m, 4H), 6.47 (brs, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.7, 151.4, 150.6, 120.98, 116.7, 75.7, 25.8, 18.7, 18.3, -4.4.

FTIR neat (cm⁻¹): 3381, 3190, 2955, 2930, 1658, 1502, 1471, 1462, 1416, 1363, 1254, 1213, 1091, 1038, 1007, 908, 826, 777, 727, 683.

HRMS (ESI+): calculated for C₁₅H₂₆NO₃Si (m/z): [M+H]⁺: calculated : 296.1676, found: 296.1682

12. Synthesis of *N*-Boc-(*S*)-3-aminobutyric acid (3.251)

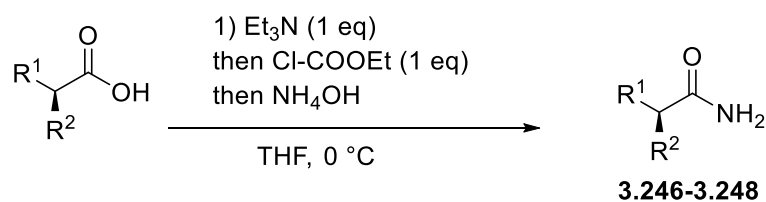
N-Boc-(*S*)-3-aminobutyric acid (**3.271**) was synthesized according to the methodology developed by McKiernan & al.¹⁴⁴

To a solution of (*S*)-3-aminobutyric acid (2.3 g, 22 mmol) in H₂O (12 mL) were added di-tert-butyl dicarbonate (4.9 g, 22 mmol), sodium hydroxide (1.0 g, 25 mmol) in H₂O (10 mL), and 2-methyl-2-propanol (16.5 mL). The reaction mixture was heated to 30 °C and stirred at room temperature. After 18 h, the solution was evaporated in vacuo and H₂O added (50 mL). The product was extracted into EtOAc (3 X 30 mL), dried (MgSO₄), and evaporated to dryness under vacuum to afford the desired product. The obtained acid was used in the next step without further purification.

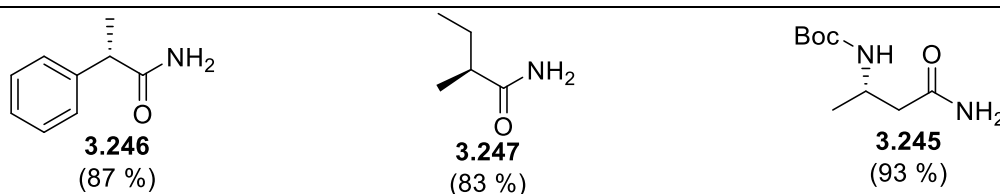
The analytical data of N-Boc-(*S*)-3-aminobutyric acid (**3.271**) were identical in all aspects to those previously reported by McKiernan & coll.⁸

¹⁴⁴ McKiernan M.; Huck J.; Fehrentz J. –A.; Roumestant M. –L.; Viallefont P.; Martinez J. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6541-6544.

13. Synthesis of chiral amides (3.246-3.248)



A solution of carboxylic acid (10 mmol) in dry THF (20 mL) was cooled to 0 °C and triethylamine (1.4 mL, 10 mmol) was added. After 15 min at 0 °C, ethyl chloroformate (1 mL, 10 mmol) was added dropwise and the clear solution stirred for 30 min, before addition of 25% aqueous ammonia solution (2.5 mL). After 30 min at 0 °C, the mixture was diluted with H₂O (12 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, concentrated under reduced pressure. The obtained amide was used in the next step without further purification.



The analytical data of (*S*)-2-phenylpropanamide (**3.246**) were identical in all aspects to those previously reported by Wang & coll.¹⁴⁵

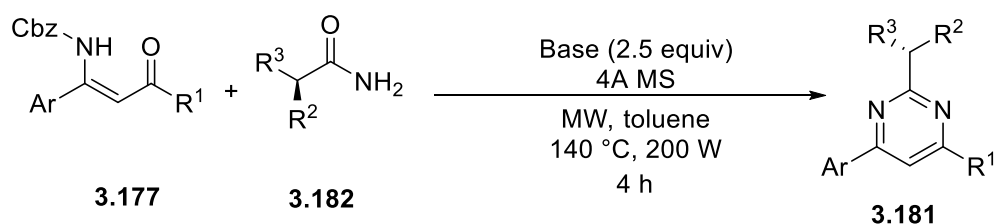
The analytical data of (*S*)-2-methylbutanamide (**3.247**) were identical in all aspects to those previously reported by Santangelo & coll.¹¹

The analytical data of Tert-butyl (*S*)-(4-amino-4-oxobutan-2-yl)carbamate (**3.245**) were identical in all aspects to those previously reported by Fisher & coll.¹⁴⁶

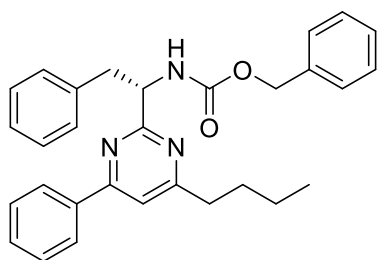
¹⁴⁵ Wang M. -X.; Lu G.; Ji G. -J.; Huang Z. -T.; Meth-Cohn O.; Colby J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1123-1135

¹⁴⁶ Fisher L. G.; Sher P. M.; Skwish S.; Michel I. M.; Seiler S.M.; Dickinson K. E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *6*, 2253-2258.

14. Synthesis of pyrimidines (3.181), (3.245), and (3.253)



A dry microwave tube (35 mL) equipped with a magnetic stirrer bar was successively loaded with the corresponding vinylogous amide (1 equiv), the corresponding amide (2.5 equiv) and 4 Å MS (175 mg). The tube was flushed with argon for 3 times. Then, toluene (c= 0.1 M) was added and the mixture was stirred at room temperature. After 5 minutes at room temperature, base (2.5 equiv) was added. The tube was then transferred into the microwave oven, irradiated at 200 W and was stirred at 140 °C for 4 h. The reaction was quenched with an aqueous solution of NH₄Cl (30 mL) and diluted with EtOAc (30 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄, concentrated in vacuo and purification of the crude material via chromatography on silica gel (pentane/EtOAc) afforded the corresponding pyrimidine.

benzyl (S)-(1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-phenylethyl)carbamate (3.216)

The title compound was prepared according to the general procedure (14) from the corresponding β -enaminone **3.200** (101.6 mg, 0.3 mmol), amide **3.212** (224.6 mg, 0.8 mmol) and NaH (90%, 20 mg, 0.8 mmol) to give a pale yellow oil (61.6 mg, 44 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.0 (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

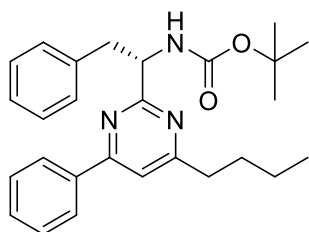
$R_f = 0.18$ (eluent: Pentane/AcOEt 94:06, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99-7.96 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 6H), 7.13-7.12 (m, 3H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.15 (q, $J = 12.7$ Hz, 2H) 3.36 (qd, $J = 13.4$ Hz and $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.6, 167.9, 163.8, 155.9, 137.0 (2C), 136.9, 130.9, 129.8, 129.5, 129.0, 128.8, 128.7 (2C), 128.6, 128.3, 128.2 (2C), 128.1, 127.4, 126.4, 114.0, 66.8, 57.5, 41.6, 37.8, 31.2, 22.5, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3417, 2927, 2859, 1716, 1587, 1578, 1536, 1494, 1370, 1213, 1046, 769, 741, 693.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 466.2495, found: 466.2499

Tert-butyl (S)-(1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-phenylethyl)carbamate (3.218)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (194 mg, 0.5 mmol), amide **3.211** (381 mg, 1.4 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.7 ml, 1.3 mmol) to give a white solid (148.6 mg, 60 %).

e.e: 94% (determined by HPLC)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.23$ ($c = 2.6$, CHCl_3)

Mp: 73.9-79.6

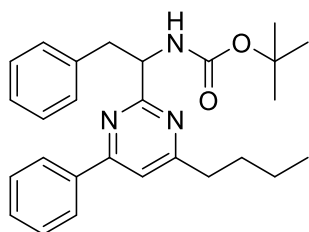
R_f = 0.18 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.98 (m, 2H), 7.98-7.47 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 2H), 5.87-5.79 (m, 1H), 5.29-5.12 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 7.9$ Hz and $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 11H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 168.3, 163.7, 155.4, 137.4, 137.0, 130.8, 129.8, 129.4, 128.9, (2C) 128.6, 128.0, (3C) 127.3, 126.2, 113.8, 79.2, 77.5, 77.2, 76.8, 67.2, 57.1, 41.6, 37.8, 31.2, 28.6, 28.3, 22.5, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3373, 2959, 2927, 1691, 1588, 1579, 1539, 1516, 1495, 1455, 1365, 1284, 1245, 1166, 1056, 1009, 868, 765, 690, 638.

HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 432.2651, found: 432.2657

Tert-butyl (1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-phenylethyl)carbamate (3.218')

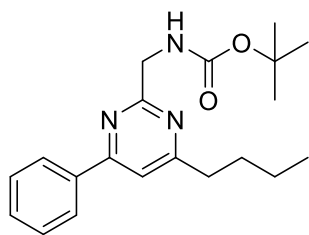
The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (194 mg, 0.5 mmol), DL-amide **3.211'** (381 mg, 1.4 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.7 ml, 1.3 mmol) to give a white solid (148.6 mg, 60 %).

Mp: 78.5-86.2

R_f = 0.18 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMNO₄ staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.98 (m, 2H), 7.98-7.47 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 2H), 5.87-5.79 (m, 1H), 5.29-5.12 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 7.9$ Hz and $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 11H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.5, 168.3, 163.7, 155.4, 137.4, 137.0, 130.8, 129.8, 129.4, 128.9, (2C) 128.6, 128.0, (3C) 127.3, 126.2, 113.8, 79.2, 77.5, 77.2, 76.8, 67.2, 57.1, 41.6, 37.8, 31.2, 28.6, 28.3, 22.5, 14.0.

Tert-butyl ((4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)methyl)carbamate (3.225)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (210 mg, 0.6 mmol), amide **3.263** (270 mg, 1.6 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.7 ml, 1.6 mmol) to give a pale yellow oil (110.3 mg, 52 %).

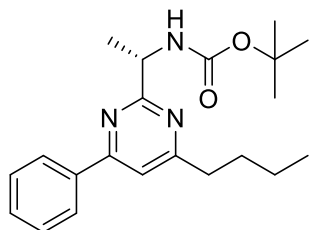
R_f = 0.14 (eluent: Pentane/AcOEt 94:06, UV and $KMnO_4$ staining)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09-8.07 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 5.83 (brs, 1H), 4.6 (dd, J = 5.0 Hz and J = 2.5 Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 8.5 Hz and J = 7.5 Hz, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.45 -1.39 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.9, 166.0, 164.0, 156.2, 137.0, 130.9, 128.7, 127.3, 113.9, 79.4, 46.6, 37.9, 31.2, 28.6, 22.6, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3427, 2959, 2930, 1709, 1588, 1578, 1537, 1493, 1455, 1365, 1244, 1161, 1049, 1027, 992, 937, 865, 762, 691.

HRMS (ESI⁺): calculated for $C_{20}H_{28}N_3O_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 342.21760, found: 342.21781

Tert-butyl (S)-(1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)ethyl)carbamate (3.221)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (261 mg, 0.8 mmol), amide **3.264** (363 mg, 1.9 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.9 ml, 1.9 mmol) to give a pale yellow oil (129.1 mg, 47 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46.66$ ($c = 1.8$, CHCl_3)

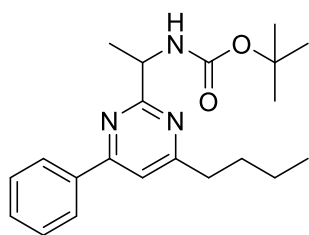
$R_f = 0.16$ (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09-8.07 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 8.2$ and $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.78-1.70 (m, 2 H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.47-1.38 (m, 11H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 170.1, 163.9, 155.4, 137.1, 130.8, 128.9, 127.3, 113.7, 79.2, 67.0, 52.5, 37.9, 31.2, 28.6, 22.6, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3426, 2960, 2930, 1705, 1578, 1537, 1489, 1446, 1367, 1244, 1163, 1050, 1026, 869, 769, 692.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 356.23325, found: 356.23335

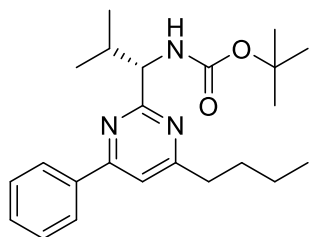
Tert-butyl (S)-1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)ethylcarbamate (3.221')

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (261 mg, 0.8 mmol), DL-amide **3.264'** (363 mg, 1.9 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.9 ml, 1.9 mmol) to give a pale yellow oil (129.1 mg, 47 %).

R_f = 0.16 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMNO₄ staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09-8.07 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 8.2 and Hz J = 7.4 Hz, 2H), 1.78-1.70 (m, 2 H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.47-1.38 (m, 11H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 170.1, 163.9, 155.4, 137.1, 130.8, 128.9, 127.3, 113.7, 79.2, 67.0, 52.5, 37.9, 31.2, 28.6, 22.6, 14.0.

Tert-butyl (S)-1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-methylpropylcarbamate (3.222)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (380 mg, 1.1 mmol), amide **3.265** (608 mg, 2.8 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 1.3 ml, 2.8 mmol) to give a pale yellow oil (194.3 mg, 45 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52.50$ ($c = 1.6$, CHCl_3)

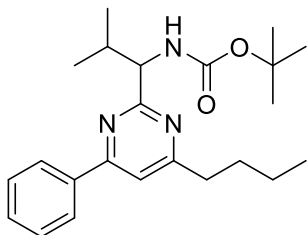
$R_f = 0.22$ (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.08 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 5.85-5.74 (m, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 8.0$ and $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33-2.28 (m, 1 H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 11H), 0.97-0.94 (m, 6H), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 168.9, 163.4, 156.1, 137.2, 130.8, 128.9, 127.3, 113.6, 79.1, 61.1, 37.9, 34.1, 31.2, 28.6, 22.5, 19.6, 17.6, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3434, 2960, 2929, 1710, 1578, 1537, 1489, 1389, 1365, 1298, 1228, 1166, 1084, 1043, 1002, 924, 867, 766, 691.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 384.2646, found: 384.2647

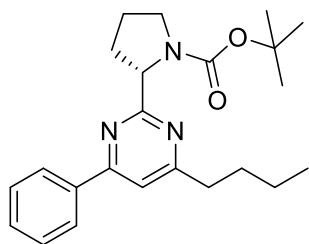
Tert-butyl (S)-(1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-methylpropyl)carbamate (3.222')

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (380 mg, 1.1 mmol), DL-amide **3.265'** (608 mg, 2.8 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 1.3 ml, 2.8 mmol) to give a pale yellow oil (194.3 mg, 45 %).

R_f = 0.22 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and $KMnO_4$ staining)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10-8.08 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 5.85-5.74 (m, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 8.0$ and $Hz J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33-2.28 (m, 1 H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 11H), 0.97-0.94 (m, 6H), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.4, 168.9, 163.4, 156.1, 137.2, 130.8, 128.9, 127.3, 113.6, 79.1, 61.1, 37.9, 34.1, 31.2, 28.6, 22.5, 19.6, 17.6, 14.0.

Tert-butyl (S)-2-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.223)

The title compound was prepared according to the general procedure (14) from the corresponding β -enaminone **3.200** (345 mg, 1 mmol), amide **3.266** (547.7 mg, 2.6 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 1.2 ml, 2.6 mmol) to give a pale yellow oil (261 mg, 67 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -69.09$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

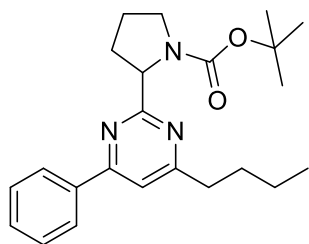
$R_f = 0.11$ (eluent: Pentane/AcOEt 94:06, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11-8.07 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.39 (s, 0.7H), 7.35 (s, 0.3H), 5.12-4.94 (m, 1H), 3.81-3.53 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 8.7$ Hz and $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11-1.85 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 4H), 1.12 (s, 7H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.3, 171.6, 163.7, 154.6, 137.2, 130.8, 129.0, 127.3, 113.1, 78.8, 63.5, 47.2, 38.0, 33.7, 31.4, 28.3, 23.5, 22.6, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 2957, 2929, 1692, 1577, 1536, 1390, 1364, 1248, 1159, 1119, 882, 769, 692, 639.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 382.24890, found: 382.24966

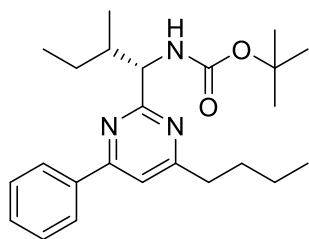
Tert-butyl (S)-(2-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylate (3.223')

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (345 mg, 1 mmol), DL-amide **3.266'** (547.7 mg, 2.6 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 1.2 ml, 2.6 mmol) to give a pale yellow oil (261 mg, 67 %).

R_f = 0.11 (eluent: Pentane/AcOEt 94:06, UV and KMNO₄ staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11-8.07 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.39 (s, 0.7H), 7.35 (s, 0.3H), 5.12-4.94 (m, 1H), 3.81-3.53 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 8.7 Hz and J = 6.9 Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11-1.85 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 4H), 1.12 (s, 7H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 171.6, 163.7, 154.6, 137.2, 130.8, 129.0, 127.3, 113.1, 78.8, 63.5, 47.2, 38.0, 33.7, 31.4, 28.3, 23.5, 22.6, 14.0.

Tert-butyl ((1S,2R)-1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-methylbutyl)carbamate (3.224)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (233 mg, 0.7 mmol), amide **3.267** (397.3 mg, 1.7 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.8 ml, 1.7 mmol) to give a pale yellow oil (222.4 mg, 81 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.0$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

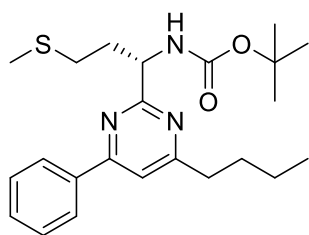
$R_f = 0.26$ (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 5.88-5.767 (m, 1H), 4.94-4.81 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 8.1$ Hz and $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.06 (brs, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 12H), 1.23-1.14 (m, 1H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.92-0.87 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.3, 168.8, 163.3, 155.9, 137.2, 130.8, 129.0, 127.3, 113.6, 79.1, 60.4, 40.7, 37.9, 31.2, 29.8, 28.6, 25.0, 22.5, 15.8, 14.1, 12.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3434, 2960, 2929, 1710, 1578, 1537, 1489, 1454, 1365, 1321, 1244, 1228, 1165, 1081, 1043, 1013, 864, 764, 691.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 398.2802, found: 398.2819

Tert-butyl (S)-(1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-3-(methylthio)propyl)carbamate (3.226)

The title compound was prepared according to the general procedure (14) from the corresponding β -enaminone **3.200** (240 mg, 0.7 mmol), amide **3.268** (441 mg, 1.8 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.8 ml, 1.8 mmol) to give a white solid (251 mg, 85 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.81$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

Mp: 45.2-52.6

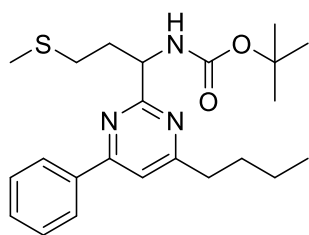
R_f = 0.14 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09-8.06 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 5.99-5.89 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 8.5$ and $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 168.8, 136.8, 155.7, 137.0, 130.9, 129.0, 127.3, 113.8, 79.4, 56.1, 37.8, 36.3, 31.1, 30.2, 28.5, 22.5, 15.6 (2C), 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3361, 2955, 2916, 1717, 1692, 1589, 1579, 1539, 1514, 1444, 1424, 1366, 1333, 1293, 1249, 1166, 1044, 1026, 963, 867, 799, 771, 690, 659.

HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 416.2366, found: 416.2391.

Tert-butyl (S)-(1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-3-(methylthio)propyl)carbamate (3.226')

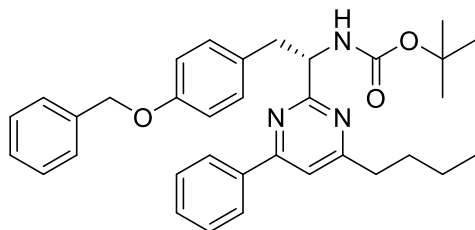
The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (240 mg, 0.7 mmol), DL-amide **3.268'** (441 mg, 1.8 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.8 ml, 1.8 mmol) to give a white solid (251 mg, 85 %).

Mp: 45.2-52.6

R_f = 0.14 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMNO₄ staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09-8.06 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 5.99-5.89 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 8.5$ and $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 168.8, 136.8, 155.7, 137.0, 130.9, 129.0, 127.3, 113.8, 79.4, 56.1, 37.8, 36.3, 31.1, 30.2, 28.5, 22.5, 15.6 (2C), 14.0.

Tert-butyl (S)-(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)ethyl)carbamate (3.227)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (194 mg, 0.5 mmol), amide **3.270** (235 mg, 1.7 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.8 ml, 1.7 mmol) to give a pale yellow solid (201.3 mg, 54 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.88$ ($c = 1.7$, CHCl_3)

Mp: 96.6-104.2

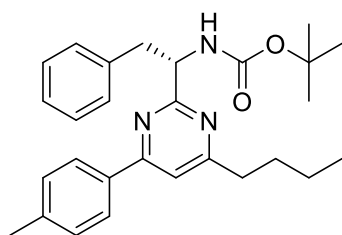
R_f = 0.14 (eluent: Pentane/AcOEt 93:07, UV and KMnO_4 staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02-8.00 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 6H), 6.92-6.79 (m, 4H), 5.86-5.77 (m, 1H), 5.24-5.09 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.35-3.09 (m, 2H), 2.76 (dd, $J = 8.4$ Hz and $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 11H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.6, 168.4, 163.8, 157.6, 155.6, 137.3, 137.2, 130.8 (2C), 129.8, 129.0, 128.7, 128.0, 127.5, 127.4, 114.5, 113.8, 79.3, 70.1, 57.3, 40.8, 37.9, 31.3, 28.6, 22.5, 14.1,

FTIR neat (cm^{-1}): 3389, 2955, 2927, 1696, 1604, 1586, 1579, 1539, 1504, 1448, 1364, 1297, 1234, 1166, 1111, 1023, 917, 863, 771, 695.

HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 538.3064, found: 538.3065

Tert-butyl (S)-1-(4-butyl-6-(p-tolyl)pyrimidin-2-yl)-2-phenylethylcarbamate (3.229)

The title compound was prepared according to the general procedure (7) from the corresponding β -enaminone **3.201** (222 mg, 0.631 mmol), amide **3.211** (416.9 mg, 1.6 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.7 ml, 1.6 mmol) to give a white solid (163 mg, 58 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.36$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

Mp: 75.1-81.9

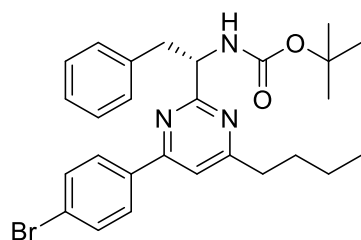
R_f = 0.15 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16-7.14 (m, 3H), 7.05-6.94 (m, 2H), 5.91-5.83 (m, 1H), 5.30-5.13 (m, 1H), 3.41-3.13 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 7.9$ Hz and $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 11H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.3, 168.1, 163.6, 155.3, 141.1, 137.4, 134.2, 129.8, 129.6, 129.4, 128.0, 127.2, 126.2, 113.4, 79.2, 57.1, 41.6, 37.8, 31.2, 28.6, 22.5, 21.5, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3367, 2981, 2930, 1690, 1584, 1575, 1519, 1454, 1367, 1291, 1246, 1162, 1058, 1009, 925, 869, 821, 748, 698, 595

HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 446.2802, found: 446.2803

Tert-butyl (S)-(1-(4-(4-bromophenyl)-6-butylpyrimidin-2-yl)-2-phenylethyl)carbamate (3.230)

The title compound was prepared according to the general procedure (7) from the corresponding β -enaminone **3.202** (300 mg, 0.7 mmol), amide **3.211** (477 mg, 1.8 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.8 ml, 1.8 mmol) to give a white solid (227.2 mg, 62 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Mp: 80.1-87.9

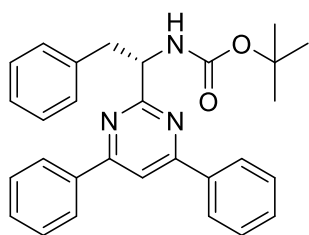
R_f = 0.13 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 3H), 7.03-6.93 (m, 2H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.30-5.12 (m, 1H), 3.38-3.13 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 7.9$ Hz and $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 11H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 168.4, 162.4, 155.3, 137.3, 135.8, 132.0, 129.7, 128.8, 128.0, 126.3, 125.4, 113.4, 79.2, 57.1, 41.6, 37.8, 31.1, 28.5, 22.4, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3371, 2955, 2931, 1683, 1582, 1571, 1520, 1494, 1367, 1247, 1181, 1010, 837, 749, 699, 590

HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 510.17507, found: 510.17569

Tert-butyl (S)-1-(4,6-diphenylpyrimidin-2-yl)-2-phenylethylcarbamate (3.231)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.203** (149 mg, 0.4 mmol), amide **3.211** (275 mg, 1 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.5 ml, 1 mmol) to give a white solid (105.8 mg, 56 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37.14$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

Mp: 153.0-159.4

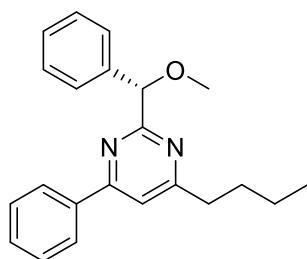
R_f = 0.16 (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08-8.06 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 6H), 7.19-7.02 (m, 5H), 5.89-5.81 (m, 1H), 5.41-5.24 (m, 1H), 3.45-3.18 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 164.7 (2C), 155.5, 137.5, 137.2, 131.0, 129.9, 129.0, 128.2, 127.5, 126.4, 110.9, 79.4, 57.4, 41.8, 28.6.

FTIR neat (cm^{-1}): 3372, 2981, 2927, 1725, 1686, 1602, 1585, 1573, 1516, 1602, 1496, 1447, 1366, 1293, 1246, 1171, 1054, 1012, 991, 872, 759, 741, 688.

HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 452.2333, found: 452.2345

(S)-4-butyl-2-(methoxy(phenyl)methyl)-6-phenylpyrimidine (3.239)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (204 mg, 0.6 mmol), amide **3.235** (249 mg, 1.5 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.7 ml, 1.5 mmol) to give a pale yellow oil (148.7 mg, 74 %).

$[\alpha]_D^{25} = -13.33$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

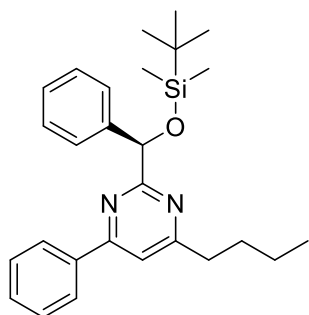
$R_f = 0.28$ (eluent: Pentane/AcOEt 95:05, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.07 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 8.7$ Hz and $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.2, 168.9, 164.1, 140.0, 137.2, 130.7, 128.9, 128.3, 127.9, 127.7, 127.4, 114.0, 87.0, 57.4, 38.0, 31.4, 22.6, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 2955, 2927, 1737, 1587, 1577, 1532, 1495, 1453, 1371, 1197, 1098, 1028, 988, 764, 717, 691.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 333.1961, found: 333.1967

(R)-4-butyl-2-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-6-phenylpyrimidine (3.242)

The title compound was prepared according to the general procedure **(14)** from the corresponding β -enaminone **3.200** (205 mg, 0.6 mmol), amide **3.240** (402.7 mg, 1.5 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.7 ml, 1.5 mmol) to give a pale yellow oil (215 mg, 82 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +73.84$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

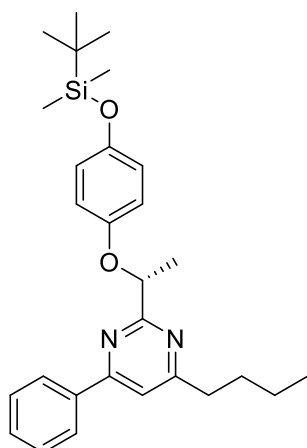
$R_f = 0.37$ (eluent: Pentane/AcOEt 97:03, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12-8.10 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.77-2.81 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 12H), 0.06 (s, 1H), -0.00 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 171.0, 163.8, 143.1, 137.4, 130.7, 128.9, 128.0, 127.3, 127.2, 126.7, 113.7, 78.5, 38.0, 31.3, 26.0, 22.5, 18.6, 14.1, -4.5, -4.8.

FTIR neat (cm^{-1}): 3063, 3029, 2955, 2927, 1587, 1577, 1533, 1495, 1453, 1422, 1372, 1251, 1194, 1118, 1067, 1028, 990, 867, 834, 775, 708, 691, 669.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{OSi}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 433.2670, found: 433.2677

(R)-4-butyl-2-(1-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenoxy)ethyl)-6-phenylpyrimidine (3.243)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (170.6 mg, 0.5 mmol), amide **3.241** (373.5 mg, 1.3 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.7 ml, 1.3 mmol) to give a pale yellow oil (177.1 mg, 76 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.0$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

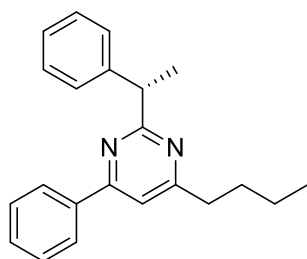
$R_f = 0.20$ (eluent: Pentane/AcOEt 97:03, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07-8.05 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.67-6.65 (m, 2H), 5.44 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 12H), 0.12 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.1, 170.2, 164.2, 153.0, 149.4, 137.2, 130.8, 129.0, 127.4, 120.5, 116.8, 114.2, 77.8, 38.0, 31.3, 25.8, 22.5, 21.4, 18.3, 14.0, -4.4 (2C).

FTIR neat (cm^{-1}): 3059, 3038, 2955, 2929, 2857, 1588, 1578, 1535, 1501, 1424, 1373, 1252, 1215, 1137, 1086, 1033, 1007, 908, 826, 813, 769, 691.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 463.2775, found: 463.2789

(S)-4-butyl-6-phenyl-2-(1-phenylethyl)pyrimidine (3.249)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (175 mg, 0.5 mmol), amide **3.246** (193.3 mg, 1.3 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.6 ml, 1.3 mmol) to give a pale yellow oil (78.4 mg, 48 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +93.33$ ($c = 1.5$, CHCl_3)

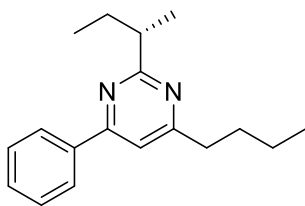
$R_f = 0.33$ (eluent: Pentane/AcOEt 97:03, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12-8.10 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 8.2$ Hz and $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.7, 171.6, 163.7, 144.9, 137.6, 130.6, 128.9, 128.3, 128.1, 127.3, 126.4, 113.0, 49.2, 38.0, 31.3, 22.6, 21.2, 14.1.

FTIR neat (cm^{-1}): 2956, 2927, 1735, 1576, 1534, 1495, 1451, 1376, 1283, 1180, 1072, 1029, 931, 865, 780, 757, 691.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 317.2012, found: 317.2020

(S)-2-(sec-butyl)-4-butyl-6-phenylpyrimidine (3.250)

The title compound was prepared according to the general procedure **(14)** from the corresponding β -enaminone **3.200** (225 mg, 0.7 mmol), amide **3.247** (168 mg, 1.6 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.8 ml, 1.6 mmol) to give a pale yellow oil (72 mg, 40 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24.62$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

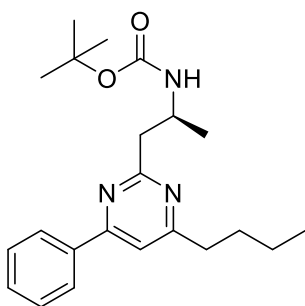
$R_f = 0.36$ (eluent: Pentane/AcOEt 97:03, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12-8.09 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 174.8, 171.3, 163.6, 137.9, 130.5, 128.9, 127.3, 112.8, 45.0, 38.1, 3.5, 29.4, 22.6, 19.8, 14.1, 12.2.

FTIR neat (cm^{-1}): 2959, 2929, 1575, 1537, 1496, 1461, 1372, 1307, 1182, 1073, 1028, 934, 864, 767, 690.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 269.2012, found: 269.2030.

Tert-butyl (S)-1-(1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)propan-2-yl)carbamate (3.251)

The title compound was prepared according to the general procedure (**14**) from the corresponding β -enaminone **3.200** (220 mg, 0.7 mmol), amide **3.248** (329 mg, 1.6 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 0.7 ml, 1.6 mmol) to give a pale yellow oil as a mixture of 2 rotamers ((60:40)132.3 mg, 55 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.90$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

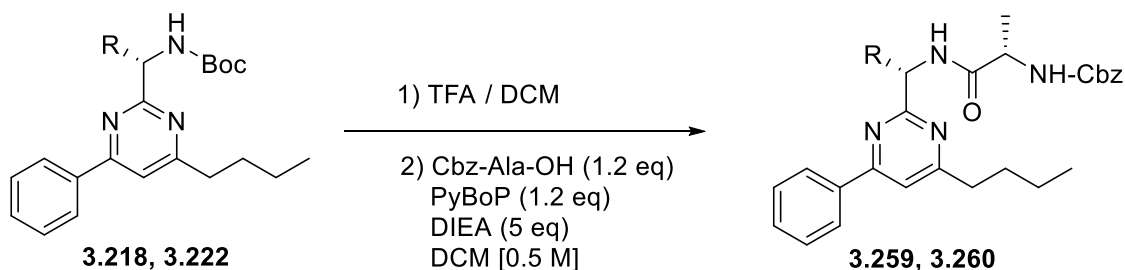
$R_f = 0.12$ (eluent: Pentane/AcOEt 93:07, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08-8.06 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 5.86 (brs, 0.6H), 4.69 (s, 0.4H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 8.2$ Hz and $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 11H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

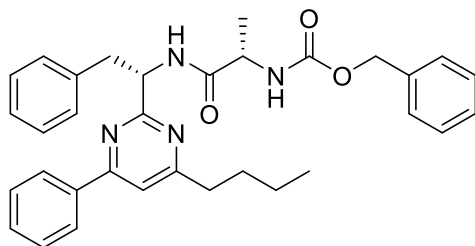
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 168.3, 163.8, 155.5, 141.1, 137.2, 130.8, 129.0, 128.6, 127.7, 127.3 (3C), 127.1, 126.5, 113.4, 78.9, 65.4, 46.0, 45.3, 38.0, 31.3, 28.5, 22.6, 21.0, 14.1.

FTIR neat (cm^{-1}): 3356, 2961, 2929, 1704, 1577, 1537, 1496, 1454, 1365, 1246, 1167, 1052, 1028, 865, 771, 691.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 370.2489, found: 370.2492.

15. Synthesis of dipeptides (3.259) and (3.260)

To a solution of the corresponding pyrimidine (1 eq) in dichloromethane (4 mL) was added dropwise 4 mL of trifluoroacetic acid and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After reaction completion (TLC monitoring), the mixture was diluted with Et₂O and concentrated under vacuum. Then, the crude product was dissolved in dichloromethane [0.5 M] and Cbz-L-alanine (1.2 eq), PyBoP (1.2 eq) and *i*-Pr₂NEt (5 eq) were respectively added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 120 minutes. After reaction completion (TLC monitoring), the mixture was diluted with AcOEt (50 mL), washed respectively with a 10 % solution of NaHCO₃ (3 x 50 mL) and a 5 % solution of KHSO₄ (3 x 50 mL), concentrated in vacuo and purification of the crude material via chromatography on silica gel (pentane/EtOAc) afforded the corresponding dipeptide.

Benzyl ((S)-1-(((S)-1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-phenylethyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (3.259)

The title compound was prepared according to the representative procedure (**15**) from the corresponding pyrimidine **3.218** (194 mg, 0.4495 mmol) and Cbz-L-alanine (153.5 mg, 0.6742 mmol) to give a white solid (156.2 mg, 65 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34.66$ ($c = 1.5$, CHCl_3)

Mp: 99.6-105.8

R_f = 0.20 (eluent: Pentane/AcOEt 80:20, UV and KMnO_4 staining)

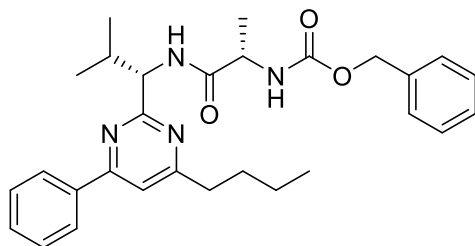
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.01-7.99 (m, 2H), 7.49-7.32 (m, 9H), 7.26-7.10 (m, 4H), 6.87 (s, 2H), 5.61-5.52 (m, 2H), 5.18-5.06 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.4 (qd, $J = 13.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.38-1.31 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.6, 171.4, 167.3, 163.7, 155.9, 136.8, 136.4, 130.9, 129.7, 128.9, 128.5, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.2, 126.4, 113.9, 66.9, 55.6, 50.8, 40.8, 37.7, 31.0, 22.4, 19.1, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3297, 2952, 2928, 1690, 1651, 1588, 1579, 1532, 1496, 1453, 1369, 1319, 1254, 1237, 1121, 1072, 1049, 1029, 994, 932, 844, 771, 746, 687.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 537.2860, found: 537.2869

Benzyl ((S)-1-(((S)-1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-methylpropyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (3.260)



Benzyl ((S)-1-(((S)-1-(4-butyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)-2-methylpropyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate

The title compound was prepared according to the representative procedure (**15**) from the corresponding pyrimidine **3.222** (64 mg, 0.167 mmol) and Cbz-L-alanine (45.6 mg, 0.20 mmol) to give a white solid (44.9 mg, 55 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46.15$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

Mp: 109.7-113.9

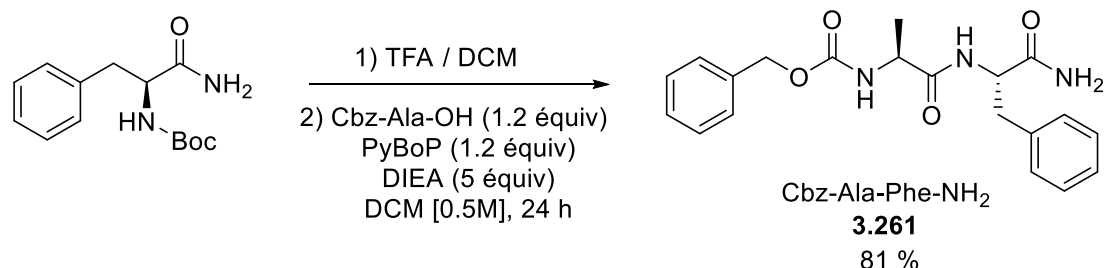
R_f = 0.26 (eluent: Pentane/AcOEt 80:20, UV and KMnO_4 staining)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09-8.08 (m, 2H), 7.51-7.25 (m, 9H), 5.61-5.59 (m, 1H), 5.21-5.07 (m, 3H), 4.42-4.38 (m, 1H), 2.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 5H), 0.98-0.93 (m, 6H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 171.5, 168.1, 163.5, 156.0, 136.9, 136.5, 130.9, 129.0, 128.6, 128.2, 128.1 (2C), 127.3 (2C), 113.8, 66.9, 59.6, 50.9, 37.8, 34.1, 31.1, 22.5, 19.6, 19.2, 17.6, 14.0.

FTIR neat (cm^{-1}): 3317, 2958, 2925, 1685, 1589, 1579, 1557, 1519, 1467, 1449, 1393, 1368, 1249, 1230, 1185, 1096, 1075, 1050, 992, 967, 927, 841, 770, 751, 727, 688, 669.

HRMS (ESI+): calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated : 489.2860, found: 489.2869.

16. Synthesis of dipeptides (3.261)

To a solution of Boc-L-Phe-NH₂ (1.1 g, 4 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added dropwise 6 mL of trifluoroacetic acid and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After reaction completion (TLC monitoring), the mixture was diluted with Et₂O and concentrated under vacuum. Then, the crude product was dissolved in dichloromethane [0.5 M] and Cbz-L-Ala-OH (0.9 g, 4.2 mmol), PyBoP (2.5 g, 4.2 mmol) and *i*-Pr₂NEt (3.5 mL, 20 mmol) were respectively added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. After reaction completion (TLC monitoring), the mixture was diluted with AcOEt (50 mL), washed respectively with a 10 % solution of NaHCO₃ (3 x 50 mL) and a 5 % solution of KHSO₄ (3 x 50 mL), concentrated in vacuo and purification of the crude material via chromatography on silica gel (pentane/EtOAc) afforded the corresponding dipeptide (**3.261**) as a white solid (1.2 g, 81 %).

The analytical data of Cbz-L-Ala-L-Phe-NH₂ (**3.234**) were identical in all aspects to those previously reported by Lobell & al.¹⁴⁷

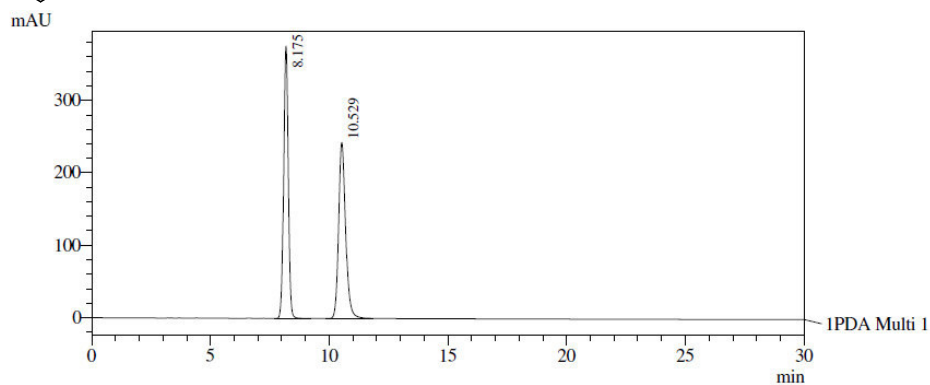
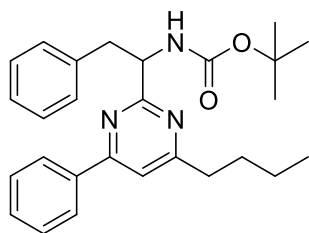
¹⁴⁷ Lobell, M.; Schneider, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 319–326.



Annexe

I. Chiral HPLC Chromatograms

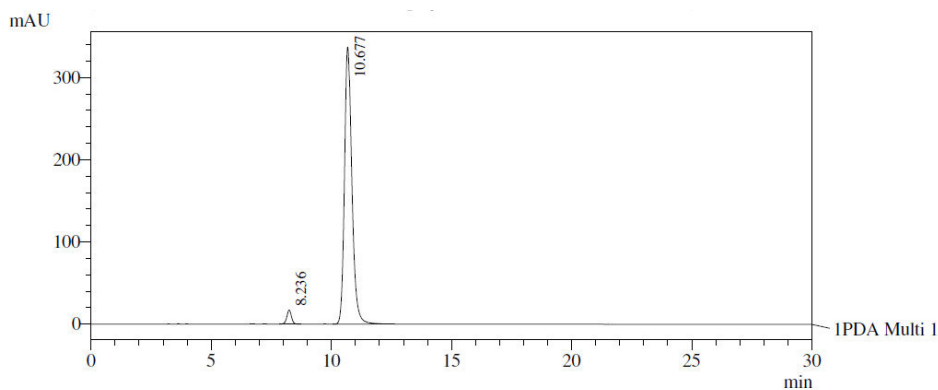
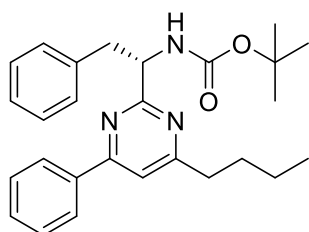
Chiral HPLC 1: analytical column **CHIRALPAK® IA column (250 x 4.6 mm)**; *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, 1.0 mL/min, 25 °C): $t_{R1} = 8.18$ min and $t_{R2} = 10.53$ min



PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.175	5013312	375930	50.187	60.765
2	10.529	4975868	242731	49.813	39.235
Total		9989181	618661	100.000	100.000

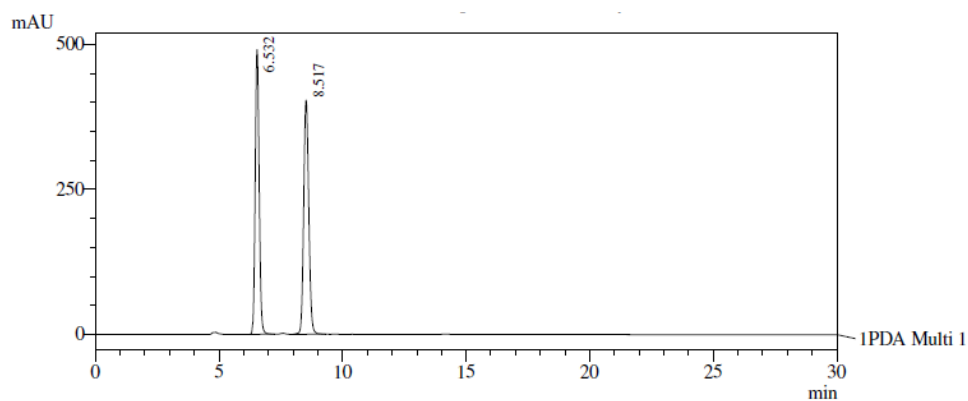
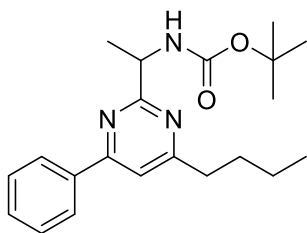


PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.236	232291	17115	3.144	4.833
2	10.677	7155746	337046	96.856	95.167
Total		7388037	354162	100.000	100.000

Chiral HPLC 2: analytical column **CHIRALPAK® IA column (250 x 4.6 mm)**; *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, 1.0 mL/min, 25 °C): $t_{R1} = 6.53$ min and $t_{R2} = 8.52$ min

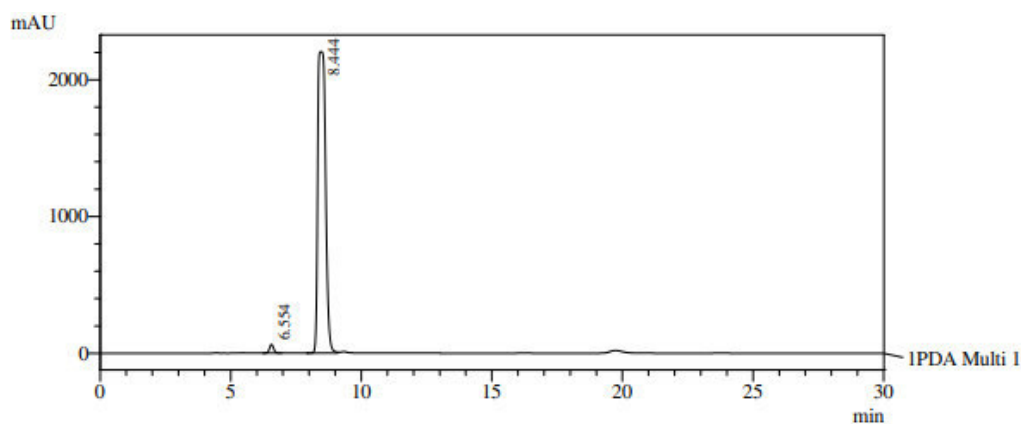
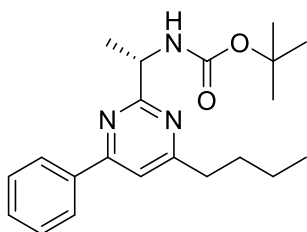


1 PDA Multi 1 / 254nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	6.532	5529081	490789	48.699	54.863
2	8.517	5824515	403788	51.301	45.137
Total		11353596	894577	100.000	100.000



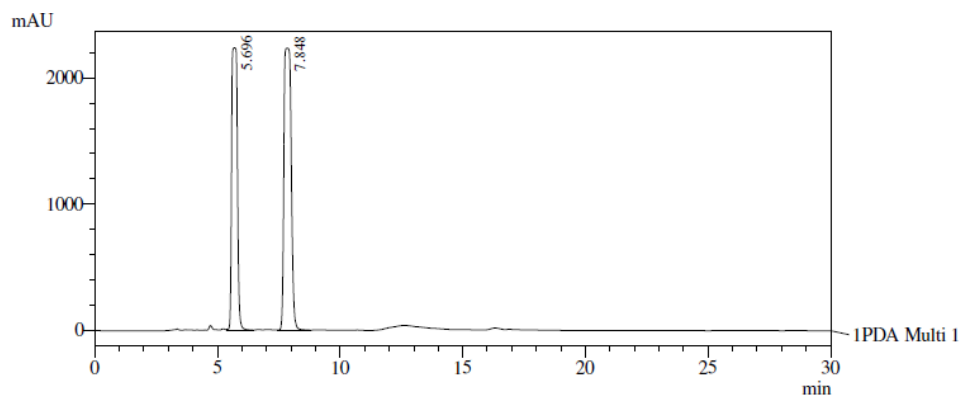
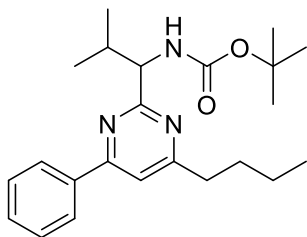
1 PDA Multi 1 / 254nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	6.554	714566	64095	1.514	2.825
2	8.444	46493555	2204386	98.486	97.175
Total		47208121	2268481	100.000	100.000

Chiral HPLC 3: analytical column **CHIRALPAK® IA column (250 x 4.6 mm)**; *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, 1.0 mL/min, 25 °C): $t_{R1} = 5.70$ min and $t_{R2} = 7.85$ min

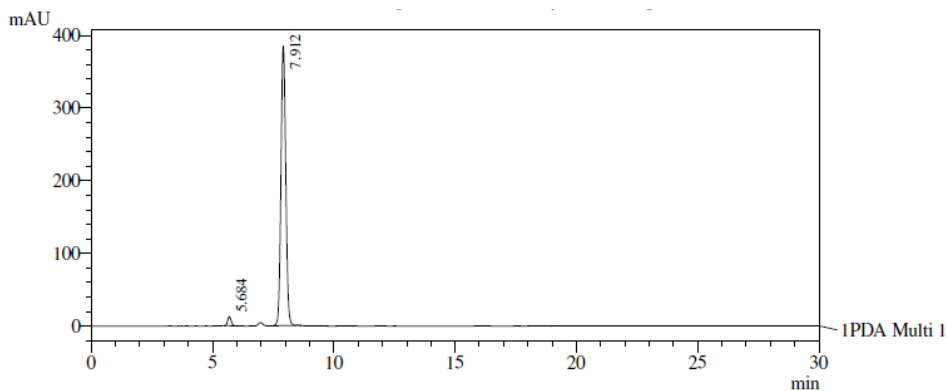
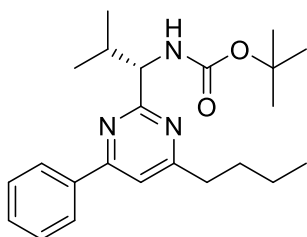


1 PDA Multi 1 / 254nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	5.696	36495258	2233013	44.141	50.045
2	7.848	46183315	2229042	55.859	49.955
Total		82678573	4462054	100.000	100.000



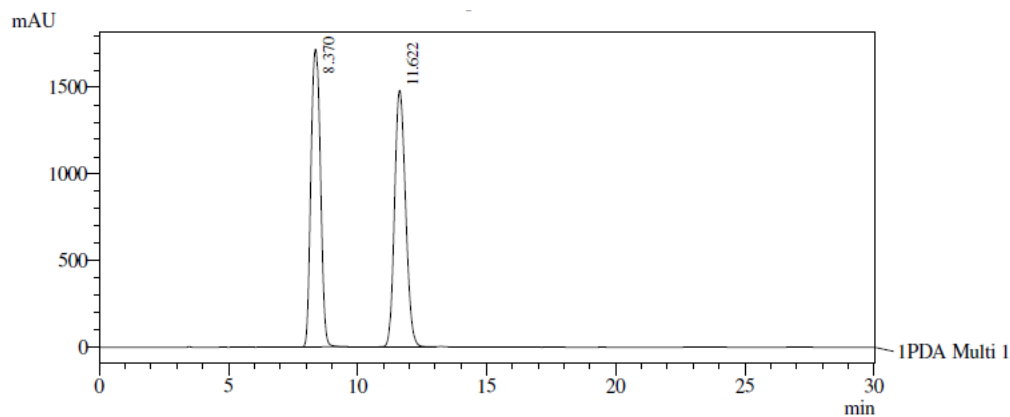
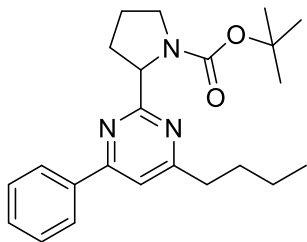
1 PDA Multi 1 / 254nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	5.684	126901	12668	2.319	3.187
2	7.912	5346134	384845	97.681	96.813
Total		5473036	397513	100.000	100.000

Chiral HPLC 4: analytical column **CHIRALPAK® IA column (250 x 4.6 mm)**; *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, 1.0 mL/min, 25 °C): $t_{R1} = 8.37$ min and $t_{R2} = 11.62$ min

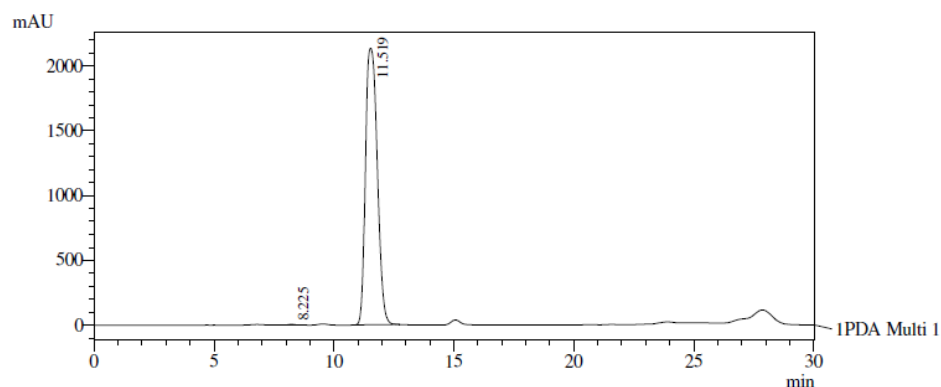
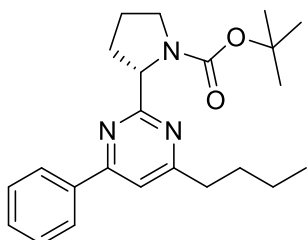


1 PDA Multi 1 / 254nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.370	43668888	1719490	49.628	53.731
2	11.622	44323125	1480687	50.372	46.269
Total		87992013	3200177	100.000	100.000



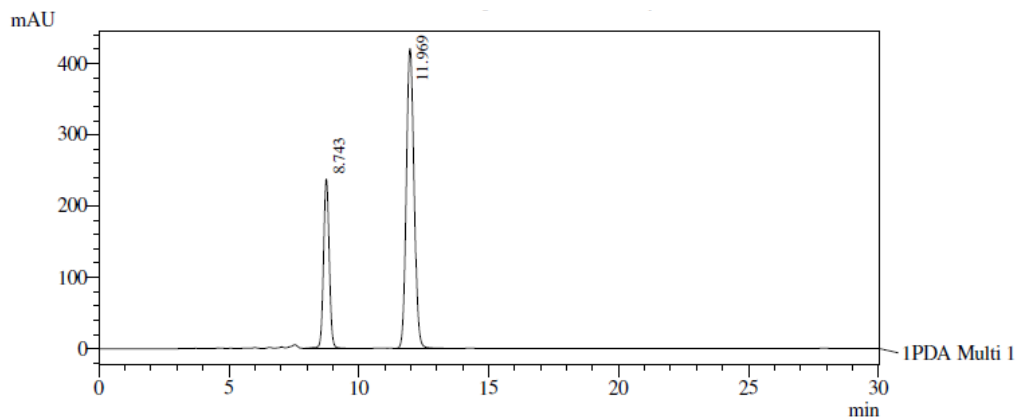
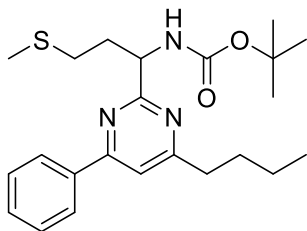
1 PDA Multi 1 / 254nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.225	60193	4099	0.082	0.192
2	11.519	73289539	2135418	99.918	99.808
Total		73349732	2139517	100.000	100.000

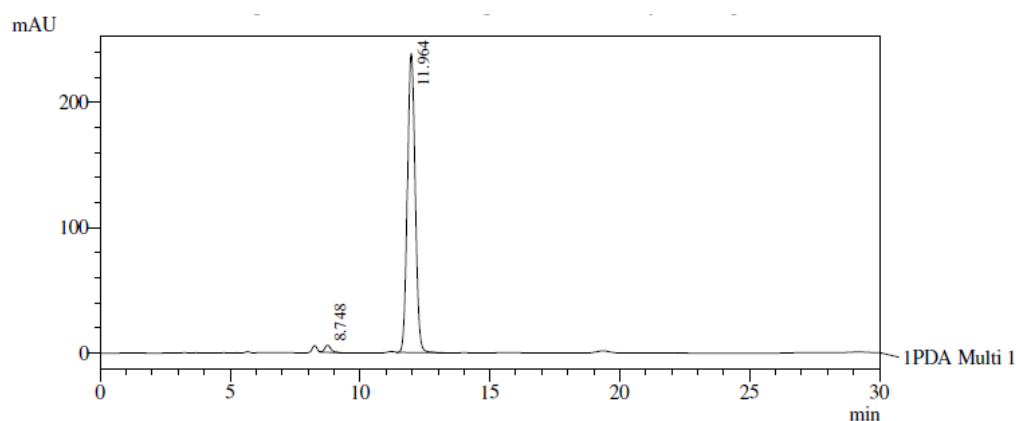
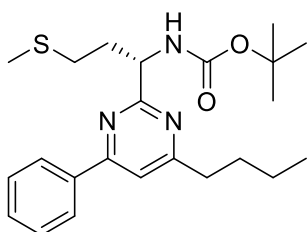
Chiral HPLC 5: analytical column **CHIRALPAK® IA column (250 x 4.6 mm)**; *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, 1.0 mL/min, 25 °C): $t_{R1} = 8.74$ min and $t_{R2} = 11.97$ min



PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.743	3658402	237615	29.455	36.098
2	11.969	8761878	420636	70.545	63.902
Total		12420280	658251	100.000	100.000



PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.748	91470	5711	1.808	2.338
2	11.964	4968181	238547	98.192	97.662
Total		5059651	244257	100.000	100.000

Résumé

Le but de cette thèse est d'enrichir les méthodes de synthèse permettant un accès rapide et efficace à divers hétérocycles azotés à cinq et six chaînons diversement substitués, en utilisant comme réactifs de départ, soit des aminoalcools mono- et diesters soit des alcools propargyliques. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés dans cette thèse à la synthèse de nouvelles *cis*- et *trans*- *N*-alkyloxazolidin-2-ones, précurseurs des oxazolones 5-carboxylates polyfonctionnalisées, et de pyrimidines possédant un centre stéréogène sur le carbone C2. Ces dernières peuvent être employées pour la préparation de dipeptides peptidomimétiques possédant un motif pyrimidinique.

Mots clés

Aminoalcools, oxazolones, oxydation, alcools propargyliques, pyrimidines chirales, peptides isostères

Abstract

The aim of the present research is to develop new, rapid and efficient methodologies for the synthesis of five and six membered heterocycles. The use of amino alcohols and/or propargylic alcohols as starting materials is our strategy to obtain new heterocycles. In this work, we focused on developing efficient methodologies of polyfunctionalized oxazolone-5-carboxylates from *cis*- or *trans*-*N*-alkyloxazolidin-2-ones, and pyrimidines bearing stereogenic center at the C2 position, including C-terminal peptide isosters.

Keywords

Aminoalcohols, oxazolones, oxidation, chiral pyrimidines, propargylic alcohols, peptide isosters
