

Université de Montréal

Design et synthèse des composés azabicycliques contraints –

De la chimie médicinale à la catalyse

Par

Sofiane Hocine

Département de chimie, Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

en chimie

Janvier 2020

© Sofiane Hocine, 2020

Université de Montréal

Département de Chimie, Faculté des Arts et des Sciences

Cette thèse intitulée

Design et synthèse des composés azabicycliques contraints

De la chimie médicinale à la catalyse

Présentée par

Sofiane Hocine

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Richard Giasson

Président-rapporteur

Stephen Hanessian

Directeur de recherche

William D. Lubell

Membre du jury

Sylvain Canesi

Examineur externe

Résumé

Les azacycles tels que les morpholines ou les pyrrolidines, sont très répandus dans le domaine de l'organocatalyse et de la chimie médicinale. Cette thèse traitera d'analogues contraints de ces azacycles, qui peuvent moduler de par leurs structures, les propriétés de certains médicaments ou la sélectivité de certaines réactions.

Le cas de l'halopéridol, qui est connu pour son activité sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D4, est au centre de la première partie de cette thèse, dans laquelle de nouveaux analogues contraints de type 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane ont été développés pour pallier ses problèmes de stabilité métabolique.

Dans une seconde partie, la synthèse de deux nouvelles chimères morpholine-proline pontées est rapportée. Leurs structures rigides et conformationnellement verrouillées permettent aux doublets d'électrons non liants sur les atomes d'azote et d'oxygène d'être respectivement orientés dans des directions « Est-Ouest » et « Nord-Est » spatialement différentes. En combinaison avec la présence d'un acide carboxylique, les propriétés électroniques de ces composés peuvent être utiles dans le contexte de la conception peptidomimétique de composés biologiquement pertinents. Des estimations quantitatives de la basicité des atomes d'azote ont été obtenues en utilisant une analyse DFT conceptuelle.

Dans la troisième partie de cette thèse, la synthèse de nouvelles pyrrolidines oxabicycliques sera développée. Les cyclopentan[c]pyrroles sont très répandus dans la littérature, et connus pour leurs propriétés analgésiques. Des dérivés fonctionnalisés en positions 4 et 5, synthétisés par Servier, ont notamment présenté de bonnes activités en tant que ligands nicotiques $\alpha 7$, mais aussi des problèmes d'inhibition de hERG. Afin d'obtenir des composés moins lipophiles et donc de pallier les problèmes d'inhibition hERG, de nouveaux analogues oxygénés de type furo[2,3-c]pyrroles ont été développés par différentes voies de synthèse. Ces nouveaux composés pourront notamment être obtenus sous formes énantiomériquement enrichies, grâce à une étape clé de résolution enzymatique.

La proline a été largement utilisée ces dernières années comme organocatalyseur au sein d'importantes transformations asymétriques comme les aldolisations ou les additions de Michael. Cependant, malgré le succès de ce motif, plusieurs de ses dérivés ont été rapportés dans la littérature. C'est notamment le cas des 4,5-méthanoprolines qui furent rapportées pour la première fois par Hanessian en 1997, dont l'efficacité en tant qu'organocatalyseur pour la réaction de Hajos-Parrish ainsi que plusieurs autres types de réaction fut par la suite établie. Les dernières parties de cette thèse viennent compléter ces études. La synthèse de nouvelles 4,5-ethanoprolines a été développée, ainsi que leurs utilisations comme catalyseur lors de réactions de Hajos-Parrish et d'addition catalytique asymétrique de nitroalcane sur des énones cycliques. Une étude DFT a été effectuée afin d'expliquer l'inversion de sélectivité observée pour ces nouveaux catalyseurs lors des réactions de Hajos-Parrish, le mécanisme de formation des énamines réactives a aussi été investigué.

Mots-clés : Morpholine, pyrrolidine, proline, restriction conformationnelle, chimère, hERG, réaction enzymatique, organocatalyse, réaction de Hajos-Parrish, réaction de Michael.

Abstract

Azacycles such as morpholines and pyrrolidines, are very widespread in chemistry, especially in the fields of organocatalysis and medicinal chemistry. This thesis will deal with constrained analogues of those azacycles, which, depending on their structures, can modulate the properties of certain drugs or the selectivity of certain reactions.

The case of haloperidol, which is known for its activity on the dopamine D2 and D4 receptors, is at the center of the first part of this thesis, in which new constrained analogs of the 2-oxa-5-azabicyclo type [2.2.2] octane have been developed to overcome its metabolic stability problems.

In a second part, the synthesis of two new bridged morpholine-proline chimeras are reported. Their rigid structures allow the lone pairs on the nitrogen and oxygen atoms to be oriented in spatially different "East-West" and "North-East" directions, respectively. In combination with the presence of a carboxylic acid, the electronic properties of these compounds could be useful in the context of the design of biologically relevant peptidomimetics. Quantitative estimations of the basicity of the nitrogen atoms were obtained using DFT analysis.

In the third part of this thesis, the synthesis of new oxabicyclic pyrrolidines is described. Cyclopentan[c]pyrroles are widely encountered and known for their analgesic properties. The Servier laboratories have synthesized derivatives with substituents at positions 4 and 5, exhibiting good activities as $\alpha 7$ nicotinic ligands, but problems of hERG inhibition. In order to obtain less lipophilic compounds and therefore overcome the problems of hERG inhibition, new oxygenated analogs of the furo[2,3-c]pyrrole type have been developed by different synthetic routes. These new compounds were obtained in enantiomerically enriched forms, using enzymatic resolution.

Proline has been widely used in recent years as an organocatalyst in asymmetric transformations such as aldolizations or Michael additions. The success of this motif, has inspired synthesis of derivatives, such as 4,5-methanoproline, which were first reported by Hanessian in 1997, and shown to be effective as organocatalysts in the Hajos-Parrish and other reactions. The last parts of this thesis develop further these studies by the synthesis of new 4,5-ethanoproline which act

as a catalysts in the Hajos-Parrish reaction and the asymmetric catalytic addition of nitroalkanes to cyclic enones. A DFT study was carried out to explain the reversal of selectivity observed for the new catalysts in Hajos-Parrish reaction and to investigate formation of a reactive enamine in the mechanism.

Keywords: Morpholine, pyrrolidine, proline, conformational restriction, chimera, hERG, enzymatic reaction, organocatalysis, Hajos-Parrish reaction, Michael reaction.

Table des matières

Résumé	3
Abstract.....	5
Table des matières	7
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	14
Liste des sigles et abréviations.....	23
Remerciements	29
1 Chapitre 1 – Les composés azacycliques saturés d'intérêt en chimie médicinale.....	31
1.1 Le noyau pyrrolidine et la proline	32
1.1.1 La pyrrolidine	32
1.1.2 La proline	33
1.2 Pyrrolidines et prolines contraintes.....	34
1.2.1 Analogues contraints du Captopril.....	34
1.2.2 Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)	35
1.3 Le noyau morpholine	41
1.3.1 Morpholines pontées	44
1.3.2 Morpholines pontées vers des inhibiteurs sélectifs de mTOR	47
1.3.3 Stratégies de synthèses de motif 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane	51
1.3.4 Morpholines pontées vers des ligands des récepteurs dopaminergiques D2 et D4 stables métaboliquement	53

1.4	Conclusion	57
2	Chapitre 2 – Système pyrrolidino morpholine ponté	60
1.	Les alcaloïdes loline.....	60
2.1	Chimère morpholine-proline pontée	63
2.1.1	Précédentes morpholines acides aminés.....	64
2.2	Synthèse	68
2.2.1	Sélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2].....	69
2.2.2	Sélectivité de la réaction Baeyer-Villiger.....	70
2.2.3	Voie de Petasis	72
2.2.4	Voie alternative : dithianes.....	74
2.2.5	Fonctionnalisation.....	76
2.3	Étude de la basicité par DFT	79
2.4	Conclusion	81
3	Chapitre 3 – nouvelles pyrrolidines oxabicycliques	83
3.1	Les cyclopentan[c]pyrroles.....	83
3.2	Problèmes liés à hERG.....	86
3.2.1	Inhibition hERG et lipophilicité	87
3.3	Synthèse	89
3.3.1	Voie de synthèse basée sur une cycloaddition 1,3-dipolaire	89
3.3.2	Voie de synthèse basée sur des ouvertures d'époxydes	91
3.3.3	Voie de synthèse basée sur une cyclisation à l'or	95
3.3.4	Fonctionnalisations supplémentaires	97

3.3.5	Obtention du produit énantiopur	99
3.3.5.1	Mitsunobu et acides carboxyliques chiraux	99
3.3.5.2	Candida antarctica lipase.....	100
3.4	Résultats biologiques	106
3.5	Conclusion	107
4	Chapitre 4 – Catalyse de systèmes acides aminés azabicycliques dans des réactions de Hajos-Parrish.....	109
4.1	Réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (HPESW).....	110
4.1.1	Mécanisme et sélectivité.....	111
4.1.2	4,5-Méthanoprolines.....	115
4.2	Objectif et prédiction	118
4.2.1	Étude Conformationnelle préliminaire	118
4.2.2	Impact sur la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (HPESW).....	120
4.3	Synthèse	120
4.4	Comparaison structure.....	123
4.5	Résultats expérimentaux.....	125
4.6	Interprétation par DFT	129
4.6.1	Méthanoprolines vs éthanoprolines	129
4.6.2	Sélectivité <i>anti</i>	130
4.6.3	Décomposition d'énergie	133
4.6.4	Formation de l'énamine réactive intermédiaire.....	134
4.6.4.1	Formation directe.....	135

4.6.4.2	Formation via les intermédiaires oxazolidinones	137
4.7	Conclusion	140
5	Chapitre 5 – Catalyse de systèmes acides aminés azabicycliques dans des réactions de Michael	141
5.1	Addition de Michael de nitroalcanes sur des énones α,β insaturées cycliques	141
5.1.1	Mécanisme et sélectivité.....	143
5.2	Objectif et prédiction	147
5.2.1	Impact sur la réaction d'addition de Michael de nitroalcanes.....	147
5.3	Éthanoprolines dans la réaction d'addition de Michael	148
5.4	Conclusion	153
6	Chapitre 6 – Conclusion générale et perspectives	154
7	Partie expérimentale	157
7.1	Notes générales	157
7.2	Procédures expérimentales des composés du chapitre 2	157
7.3	Procédures expérimentales des composés du chapitre 3	171
7.4	Procédures expérimentales des composés du chapitre 4	194
7.5	Procédures expérimentales des composés du chapitre 5	202
8	Références bibliographiques.....	207
9	Annexes.....	237
9.1	Annexe A: Voie de synthèse d'azabicyclo[2,2,2]octanes fonctionnalisés par métathèse cyclisante.....	237
9.2	Annexe B: Fonctionnalisation de la cétone bicyclique (2.43)	238

9.3	Annexe C : Tentatives de fonctionnalisation des chimères morpholine-proline (2.53)	239
9.4	Annexe D : Protocole et résultats détaillé de Pharmaron pour les tests l'inhibition hERG	240
9.5	Annexe E : Structures de transition <i>anti</i> et <i>syn</i> calculées des réactions de HPESW catalysées par la proline	243
9.6	Annexe F: Délocalisations donneur-accepteur NBO pour les états de transition et les énamines <i>syn</i> et <i>anti</i> , pour la proline	244
9.7	Annexe G : Données rayon X	245
9.7.1	2-(<i>tert</i> -Butyl) 3-ethyl (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-7,7-dichloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (2.45)	245
9.7.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-Hexahydro-1H-1,6-epoxyrrolizine-3-carboxylic acid (2.22).	257
9.7.3	(+/-) (3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aS</i>)-5-methyl-3-phenylhexahydro-2H-furo[2,3- <i>c</i>]pyrrol-3-ol (3.20). 265	
9.7.4	<i>tert</i> -butyl (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate ((+)-3.39).....	279
9.7.5	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.26).....	288
9.7.6	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.27)	295
9.7.7	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.32) 302	
9.7.8	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid (4.23).....	310
9.7.9	2-(<i>tert</i> -Butyl) 3-ethyl (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-allyl-7-chloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (A.21)	316

Liste des tableaux

Tableau 1. Sélectivité des composés 1.74 à 1.77 envers mTOR.....	49
Tableau 2. Sélectivité des composés 1.78 à 1.81 envers Vsp34.....	50
Tableau 3. Additions de Grignards sur la cétone (3.34).....	98
Tableau 4. Déprotection des N-Boc pyrrolidines à l'aide d'acide formique	98
Tableau 5. Réduction des N-Boc pyrrolidine à l'aide de LiAlH ₄	99
Tableau 6. Réaction de désacylation et acylation catalysée par CAL-B	104
Tableau 8. Rendements et ee pour les réactions de HPESW catalysées par la L-proline et ses analogues 4,5 pontés.....	126
Tableau 9. Conversion et t _{1/2} des réactions de HPESW, catalysées par la L-proline et ses analogues 4,5-pontés	128
Tableau 10. Analyse de décomposition d'énergie et comparaison entre les états de transition (ET) <i>syn</i> et <i>anti</i> en utilisant la L-proline comme catalyseur.....	133
Tableau 11. Analyse de décomposition d'énergie et comparaison entre les états de transition (ET) <i>syn</i> et <i>anti</i> en utilisant les analogues pontés.....	134
Tableau 12. Énergies DFT pour la formation des intermédiaires d'énamine en utilisant les différents catalyseurs, pour les deux voies menant aux énamines <i>syn</i> et <i>anti</i> (ω B97x-D/def2-TZVP).	137
Tableau 13. Énergies DFT pour la formation d'endo et d'exo-oxazolidinones à partir de la L-proline et de ses analogues à 4,5 pontés	140
Tableau 14. Additions du 2-nitropropane sur des cétones α,β - insaturées cycliques catalysées par la proline et ses analogues pontés.....	150

Liste des figures

Figure 1.	Structures des noyaux pyrrolidine (1.1), proline (1.2) et morpholine (1.3).....	31
Figure 2.	Produits pharmaceutiques contenant des pyrrolidines.....	32
Figure 3.	Produits pharmaceutiques contenant des dérivés de proline	33
Figure 4.	Produits pharmaceutiques contenant des prolines et des prolines fusionnées	33
Figure 5.	Propriétés structurales et activités du captopril et de ses analogues 4,5-méthano sur l'ECA	34
Figure 6.	Structure de la Saxagliptin.....	35
Figure 7.	Inhibiteurs de DPP-IV dérivés de la proline.....	36
Figure 8.	Formation des dicétopipérazines.....	37
Figure 9.	Sélectivité de la Saxagliptine et de son analogue sur la DPP-IV vis-à-vis de la DPP-VIII et de la DPP-IX.....	38
Figure 10.	Inhibiteurs du Facteur D	39
Figure 11.	Superpositions des composés (1.31) (orange), (1.32) (rose) et d'autres analogues (bleu et jaune) en complexe dans la structure rayon X du facteur D humain. ²⁸	39
Figure 12.	Abondance des 4,5-méthanoprolines dans des brevets ¹⁵	40
Figure 13.	Structures de produits naturels contenant des morpholines	41
Figure 14.	Produits pharmaceutiques contenant des morpholines N-monosubstituées	42
Figure 15.	Produits pharmaceutiques contenant des morpholines chirales.....	43
Figure 16.	Flexibilité conformationnelle des morpholines et des morpholines pontées	44
Figure 17.	Prévalence des morpholines pontées dans la littérature scientifique.	45
Figure 18.	Évolution de l'intérêt porté aux morpholines dans la littérature.....	45

Figure 19. Sélection de morpholine et de leurs analogues morpholine 2,5 pontées	46
Figure 20. Activités et sélectivités PI3Ka / mTOR d'inhibiteurs pyrazolopyrimidine, analogue morpholine et morpholine pontée	47
Figure 21. Différences d'affinité de liaison de la morpholine 1.72 (coloré par élément), et de l'analogue ponté 1.73 (vert) dans mTOR (B) et PI3K γ (A). (C) Superposition du complexe entre la morpholine pontée 1.73 et mTOR (rouge) et avec PI3K γ (coloré par élément). Les liaisons hydrogène sont indiquées en jaune, les contacts stériques en lignes pointillées bleues. ⁷⁹	48
Figure 22. Synthèse de 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane par réduction de lactame.....	51
Figure 23. Dérivés du 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane comme intermédiaires pour la formation d'iminosucres.....	51
Figure 24. Formation de 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one par lactonisation de dérivés d'acide pipécolique.....	52
Figure 25. Synthèse de 1-aryl-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanes	52
Figure 26. Métabolisation du halopéridol en HPP ⁺ et RHPP ⁺	54
Figure 27. Structures de la Pridopidine (1.106), de ses dérivés 1.107 et 1.108 et des cibles analogues bicycliques 1.109 à 1.114 ¹¹⁰	55
Figure 28. Voie de synthèse de la 2-oxa-5-azabicyclo [2.2.2]octan-7-one.....	56
Figure 29. Synthèse des morpholines pontées 1.113 et leurs analogues hydroxylés 1.114	56
Figure 30. Vue d'ensemble des différents projets	58
Figure 31. Flexibilité conformationnelle des morpholines et de leurs analogues bicycliques et tricycliques	60
Figure 32. Structures des membres de la famille des alcaloïdes loline.....	61
Figure 33. Structures génériques de dérivés de loline ayant des activités phytotoxiques et cytotoxiques.....	61

Figure 34.	Méthodes de cyclisation du tricycle précurseur de la loline.....	63
Figure 35.	Structures des chimères morpholine-proline pontées	63
Figure 36.	Orientation spatiale des paires d'électrons non liants des morpholines acides aminés	64
Figure 37.	Voies de synthèse des morpholines acides aminés racémiques 2.28 et 2.33	65
Figure 38.	Voie de synthèse sélective des deux énantiomères de la morpholine acide aminé 2.33	66
Figure 39.	Voie de synthèse de la morpholine acide aminé (2.40).....	66
Figure 40.	Flexibilité conformationnelle des morpholines acides aminés	67
Figure 41.	Analyse rétrosynthétique des morpholines acides aminés tricycliques.....	68
Figure 42.	Voie de synthèse des lactones 2.44 et 2.45	69
Figure 43.	Mécanisme de cycloaddition [2 + 2] entre l'éne-carbamate endocyclique et le dichlorocétène	70
Figure 44.	Comparaison des ratios obtenus lors des réactions de Baeyer-Villiger.....	70
Figure 45.	Sélectivité de la réaction de Baeyer-Villiger en considérant l'intermédiaire de Criegee	71
Figure 46.	Sélectivité de la réaction de Baeyer-Villiger en considérant la densité électronique des carbones C5 et C7	72
Figure 47.	Voie de synthèse de 2.22 par méthylation de Petasis	72
Figure 48.	Mécanisme de formation du diol 2.50 lors de la réaction d'hydroboration.....	73
Figure 49.	Représentation ORTEP de (2.53) (hydraté)	74
Figure 50.	Voie de synthèse de 2.22 par addition de dithiane	75
Figure 51.	Sélectivité de la réaction de désoxygénation de la lactole 2.54	75

Figure 52. Voie de synthèse de la morpholine acide aminé 2.23	76
Figure 53. Voie de synthèse de la morpholine fonctionnalisée 2.66	77
Figure 54. Sélectivité de la réaction de Grignard sur l'aldéhyde 2.57	78
Figure 55. Validation de structure pour 2.66 par RMN 2D NOESY	78
Figure 56. Géométries optimisées par DFT et indices de réactivité	80
Figure 57. Correction contrebalancée des énergies d'interaction avec l'eau, l'acide cyanhydrique et le méthanol par l'intermédiaire de liaisons hydrogène	80
Figure 58. Structure générale des cyclopenta[c]pyrroles.....	83
Figure 59. Cyclopenta[c]pyrroles brevetés comme analgésiques.	84
Figure 60. Synthèse de la pyrrolidine bicyclique 3.7	84
Figure 61. 4-Aminocyclopenta[c]pyrrolidines comme bloqueurs sélectifs des canaux calciques de type-N	85
Figure 62. Résolution via la chimie du N-tert-butyl sulfinamide chiral.....	85
Figure 63. Ligands nicotiniques développés par Servier	86
Figure 64. Inhibition du canal ionique hERG et son influence sur les battements de cœur (traces d'électrocardiogramme et du potentiel d'action cardiaque) ¹⁶²	87
Figure 65. Modulation du LogP et des fonctions chimiques pour pallier le blocage de hERG. ¹⁶⁵ 88	
Figure 66. Cible logP hERG	88
Figure 67. Analyse rétrosynthétique basée sur une cycloaddition [3+2].....	89
Figure 68. Voie de synthèse du bicyclic 3.23	90
Figure 69. Comparaison et interaction des orbitales frontières de l'ylure d'azométhine et des différents systèmes π	90

Figure 70. Voie de synthèse du bicyclic 3.24	91
Figure 71. Analyse rétrosynthétique basée sur des ouvertures d'époxydes	92
Figure 72. Voie de synthèse de la cétone bicyclique 3.34 basée sur des ouvertures d'époxydes. 93	
Figure 73. Sélectivité de l'époxydation dirigée	93
Figure 74. Synthèse de l'analogue oxygéné 3.20 par fonctionnalisation de la cétone 3.34	94
Figure 75. Représentation ORTEP de 3.20	94
Figure 76. Composés bioactifs contenant le motif oxabicyclique.	95
Figure 77. Analyse rétrosynthétique basée sur une cyclisation catalysée à l'or	95
Figure 78. Voie de synthèse de 3.34 basée sur une cyclisation catalysée à l'or	96
Figure 79. Mécanisme de formation du carbène métallique en présence de N-oxypyridine....	97
Figure 80. Formation de diastéréoisomères par utilisation d'acides chiraux	100
Figure 81. Mécanisme catalytique de CAL-B, montrant les étapes d'acylation et de désacylation	101
Figure 82. Représentation schématique de la règle de Kazlauskas ¹⁸²	102
Figure 83. Voie d'obtention des pyrrolidinol énantiopurs par catalyse enzymatique.....	102
Figure 84. Voies d'obtention de l'analogue oxygéné énantiopur (-)- 3.20	106
Figure 85. Nombre de publications utilisant le terme «organocatalyse»	109
Figure 86. Réaction de Hajos et Parrish, Eder, Sauer, Wiechert.....	110
Figure 87. Quelques molécules naturelles synthétisées en utilisant la cétone d'Hajos-Wiechert ou de Wieland-Miescher	111
Figure 88. Mécanismes proposés de la réaction de Hajos-Parrish	113

Figure 89. Les structures de transition <i>anti</i> et <i>syn</i> calculées de la réaction de Hajos-Parrish catalysée par la proline. ²⁰⁷	114
Figure 90. Structures des 4,5-méthanoproline 4.22 et 4.23	115
Figure 91. Planéité des méthanoprolines et facteurs de pyramidalisation ²⁰⁷ des énamines associées	116
Figure 92. Les structures de transition <i>anti</i> et <i>syn</i> calculées des réactions de HPESW catalysées par les 4,5-méthanoprolines <i>cis</i> et <i>trans</i> . ²⁰⁷	117
Figure 93. Conformations des 2-aza-bicyclo[3.2.0]heptanes	118
Figure 94. Répulsions intramoléculaires au sein des modèles 4.24 et 4.25	119
Figure 95. Conformations des éthanoprolines et méthanoprolines.....	119
Figure 96. Voie de synthèse des <i>cis</i> et <i>trans</i> -éthanoprolines	121
Figure 97. Voie de synthèse des <i>cis</i> et <i>trans</i> -méthanoprolines	122
Figure 98. Stéréosélectivité des réactions de Simmons-Smith.....	123
Figure 99. Mesures des différents analogues	124
Figure 100. Visualisation des contributions de (dé)blindage du cyclopropane et du cyclobutane pour un champ magnétique appliqué perpendiculairement aux plans des cycles. Les positions des noyaux de carbone et d'hydrogène sont marquées par des points noirs. ²¹²	125
Figure 101. Évolution de la réaction par suivi ¹ H RMN.....	127
Figure 102. Suivi cinétique de la réaction de HPESW pour la L-proline et ses analogues	128
Figure 103. Les structures de transition <i>anti</i> et <i>syn</i> calculées des réactions de HPESW catalysées par les 4,5-éthanoprolines <i>cis</i> et <i>trans</i>	130
Figure 104. Délocalisations donneur-accepteur NBO pour les états de transition <i>syn</i> et <i>anti</i> , pour les catalyseurs <i>cis</i> et <i>trans</i> -éthanoproline.....	132

Figure 105.	Diagramme d'énergie pour la formation des énamines <i>syn</i> et <i>anti</i> en utilisant la <i>cis</i> -(A-B) et la <i>trans</i> -éthano-L-proline (B-D) comme catalyseurs (ω B97x-D/def2-TZVP, dans le DMF).	135
Figure 106.	Interconversion entre iminiums, oxazolidinones et énamines	138
Figure 107.	Profil d'énergie DFT pour la formation d'endo et d'exo oxazolidinones à partir des iminiums E et Z correspondants (ω B97x-D / def2-TZVP) B. États de transition vers les oxazolidinones endo et exo. D. Structure d'un présumé état de transition pour la conversion directe de l'exo-oxazolidinone en <i>anti</i> -énamine.	139
Figure 108.	Addition de Michael de nitroalcane catalysées par le proline de rubidium...	141
Figure 109.	Additions de Michael de nitroalcane catalysées par la proline en présence de <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine	142
Figure 110.	Additions de Michael de nitroalcane catalysées par les méthano-prolines en présence de <i>trans</i> -2,5-diméthylpipérazine	142
Figure 111.	Cycle catalytique pour l'addition de nitroalcane proposé par Hanessian ²⁴⁰	144
Figure 112.	Accessibilité de la face pro-R de la cyclohexénone dans le cas de la <i>cis</i> et <i>trans</i> -méthano-proline.....	144
Figure 113.	Conformations de la <i>cis</i> et <i>trans</i> -méthano-proline au sein des iminiums Z.....	145
Figure 114.	Modèles de Hanessian ²⁴⁰ et List ²⁰⁰ pour expliquer l'énantiosélectivité de la réaction de Michael	146
Figure 115.	Effets non-linéaires lors de l'addition du 2-nitropropane sur la 2-cyclohexénone. ²³⁸	147
Figure 116.	Conformation de la <i>cis</i> -méthano-proline et de la <i>cis</i> -éthano-proline au sein des iminiums Z	148
Figure 117.	Comparaison des intermédiaires iminiums pour la <i>trans</i> -méthano-proline et la <i>trans</i> -éthano-proline	150

Figure 118. Différences d'énantiosélectivités entre les composés *anti* et *syn*..... 152

Liste des sigles et abréviations

Ac	:	acétyle
AKT	:	protéine kinase B
Ar	:	groupement aromatique
BMS	:	Bristol-Myers Squibb
Bn	:	benzyle
Boc	:	tert-Butyloxycarbonyle
BOMCI	:	benzyle chlorométhyle éther
CAL-B	:	fraction B de <i>Candida antarctica lipase</i>
CCM	:	chromatographie sur couche mince
CYP2C9	:	Cytochrome P450 2C9
DCM	:	dichlorométhane
DE₅₀	:	Dose efficace médiane
DFT	:	théorie de la densité fonctionnelle
DMLA	:	dégénérescence maculaire lié à l'âge
DMSO	:	diméthyl sulfoxide
DMSO-d₆	:	diméthyl sulfoxide deutéré
DPP	:	<i>dipeptidyl peptidase</i>
DIBAL-H	:	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	:	diisopropyléthylamine
DMAP	:	diméthylaminopyridine

DMF	:	diméthylformamide
dr	:	ratio diastéréomérique
ECA	:	l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ee	:	excès énantiomérique
ET	:	état de transition
Et	:	éthyle
FDA	:	Food and Drug Administration
FMO	:	orbitales moléculaires frontières
FXR	:	<i>Farnesoid X Receptor</i>
Gem	:	geminal
GIP	:	<i>glucose-dependent insulinotropic peptide</i>
GLP-1	:	<i>glucagon-like peptide-1</i>
h	:	heure
HD	:	maladie de Huntington
hERG	:	<i>human Ether-à-go-go-Related Gene</i>
HOMO	:	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HPESW	:	Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert
IC₅₀	:	concentration inhibitrice à 50%
IR	:	infra-rouge
KSP	:	<i>Kinesin spindle protein</i>
LDA	:	Diisopropylamidure de lithium
LogD	:	mesure de logP à un pH donné

LogP	:	coefficient de partage octanol/eau
LUMO	:	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
M	:	molaire
MCR4	:	<i>Melanocortin 4 receptor</i>
m-CPBA	:	acide méta-chloroperbenzoïque
Me	:	méthyle
MHz	:	mégahertz
Min	:	minute(s)
Ms	:	Mésyle
mTOR	:	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NAMPT	:	<i>Nicotinamide phosphoribosyltransferase</i>
NBO	:	orbitale liaison naturelle
NBS	:	N-bromosuccinimide
Nu	:	nucléophile
NOE	:	effet nucléaire d'Overhauser
NOESY	:	Spectroscopie d'effet nucléaire d'Overhauser
ORTEP	:	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
PCC	:	Chlorochromate de pyridinium
Ph	:	phényle
pH	:	potentiel en ions Hydrogène
PI3K	:	La phosphoinositide 3-kinase
PSA	:	surface polaire

RMDS	:	Écart quadratique moyen (<i>Root-mean-square deviation</i>)
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
RSA	:	étude structure-activité
S_N2	:	substitution nucléophile de type 2
t_{1/2}	:	temps de demi-vie
t.a	:	température ambiante
TAAR1	:	<i>Trace amine-associated receptor 1</i>
TBAF	:	Fluorure de tétra-n-butylammonium
TBDPS	:	tert-Butyldiphénylsilane
TBS	:	tert-Butyldiméthylsilane
tert-leu	:	tert-leucine
TFA	:	acide trifluoroacétique
TFAA	:	Anhydride trifluoroacétique
TGR5	:	<i>Takeda G Protein-coupled Receptor 5</i>
THF	:	tétrahydrofurane
Ts	:	tosyle
χ_N	:	facteur de pyramidalisation de l'atome d'azote
ΔΔG	:	différence de différence d'enthalpie
ΔΔH	:	différence de différence d'entropie

À Pépito, Carly, Gizmo et Yuki

Remerciements

Avant tout, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, le professeur Hanessian pour m'avoir accepté dans son groupe de recherche. Je vous remercie de m'avoir permis de travailler sur des projets intéressants, et ce avec beaucoup de liberté, ce fut très enrichissant pour moi. Je ne m'attendais pas à une personne avec autant d'accessibilité, vous avez toujours été disponible pour moi, et ce même si votre emploi du temps ne le permettait pas forcément, merci pour ça. Vos conseils et votre soutien tout au long de mes études m'ont grandement aidé et je vous en serais éternellement reconnaissant, merci de m'avoir permis de vivre cette grande aventure.

Un merci particulier à Michèle, sans qui le groupe ne serait tout simplement pas ce qu'il est aujourd'hui. Tu m'as permis d'oublier que j'étais loin de ma famille à maintes reprises, et je t'en suis extrêmement reconnaissant. J'ai rarement vu une personne avec autant de générosité et d'écoute que toi. Merci de m'avoir soutenu tout au long de mon cursus, et d'avoir rendu la vie au sein du groupe plus agréable. Danke schön !

Je tiens à remercier Oscar pour tout ce qu'il a fait pour le groupe, tout le support qu'il a pu m'apporter à mon arrivée. Ton départ du laboratoire s'est fait ressentir et ta joie de vivre m'a manqué à bien des moments « Coller la petite ! ».

Je remercie également tous les membres présents et passés du groupe, pour toutes les discussions scientifiques et les conseils que vous m'avez apportés, mais surtout pour cette belle ambiance de groupe. Merci à Francesco, Mike, Regina, Gabrielle, Jean-Philippe et Shashi de m'avoir accueilli dans le groupe. Un grand merci aux frenchies qui ont partagé le E-910 avec moi. Gaëtan Sylvestre, et Julien, j'ai passé des moments exceptionnels avec vous, j'espère qu'on sera tous réunis un jour devant un petit épisode de Kaamelott. Désolé pour mon bordélisme chronique légendaire. Merci aux inséparables Juan et Lorena, mes Colombiens préférés, sans qui le laboratoire n'aurait jamais roulé (encore désolé pour le canapé). Merci à Adrien, notre « Gérard National », je ne pensais pas trouver un jour quelqu'un qui aimerait autant la bouffe que moi, merci de me faire me sentir moins seul. Merci à Jean-Baptiste pour ses conseils spirituels et diététiques, je te niaise mais merci pour tous les échanges qu'on a pu avoir, ce fut très

enrichissant. Merci à Scarlett pour tous ses moments où tu nous as parlé d'Hervé, ce fut grandement apprécié. Un grand merci à Raphaël d'avoir été là lorsque j'avais des questions, ou besoins d'aides. Merci à Jithender pour son aide sur les réactions enzymatiques et son délicieux cari. Merci à Raja pour toutes ces conversations épiques que l'on a pu avoir. Tu as toujours le mot pour rire, j'ai failli te croire quand tu m'as dit que tu allais me faire un poulet au beurre. Et merci à Édouard a.k.a l'archéochimiste (ou le voleur de poulet au beurre), pour son optimisme légendaire, son acharnement à vouloir utiliser des termes québécois et son humour (que certains qualifieront de "spécial"). Merci pour toutes ces longues conversations enrichissantes que nous avons pu avoir pendant ces 3 dernières années. J'espère sincèrement qu'un jour tu trouveras un langage de programmation qui te convienne (et que je sois encore là pour t'en conseiller un autre).

Je tiens à remercier particulièrement Claire a.k.a la vieille meuf, qui a grandement contribué aux travaux présents dans le chapitre 3 de cette thèse. Tout simplement la meilleure stagiaire que j'aurai pu avoir. J'en profite pour remercier ta Besty : Solène, merci pour votre bonne humeur, à vous deux vous avez illuminé le groupe.

Merci à Gilles pour toute son aide coté DFT, Karine pour toutes les SFC chirales, Daniel et Thierry pour les structures rayon X et Pedro pour son aide en RMN.

Un grand merci à Colombe la meilleure des blondes, pour tout son amour, sa compréhension et le support qu'elle a pu m'apporter dans les moments difficiles. Je t'aime tellement, merci d'être dans ma vie.

Finalement, un incommensurable merci à toute ma famille, qui m'a toujours soutenu malgré la distance. Maman, papa vous êtes les meilleurs et je n'en serais sûrement pas où j'en suis sans vous.

Chapitre 1 – Les composés azacycliques saturés d'intérêt en chimie médicinale

Les molécules azacycliques saturées font parties des motifs les plus récurrents dans les produits pharmaceutiques.^{1,2} D'après la Food and Drug Administration (FDA), l'administration Américaine qui a mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis, 59% des médicaments approuvés contenaient des azacycles en 2014.² Parmi ces azacycles, on trouve le noyau pyrrolidine (**1.1**), la proline (**1.2**) et le noyau morpholine (**1.3**) abondamment (Figure 1). La pyrrolidine (**1.1**) est l'azacycle à cinq chaînons le plus utilisé dans les médicaments, puisque 37 médicaments contiennent ce motif (proline (**1.2**) confondue), ce qui place ce noyau au rang 5 des motifs les plus utilisés.¹ La morpholine (**1.3**) quant à elle, était présente dans 12 médicaments en 2014.² Sa popularité ne fait qu'augmenter puisqu'en 2018 les chiffres ont plus que doublé avec 26 médicaments approuvés par la FDA.¹

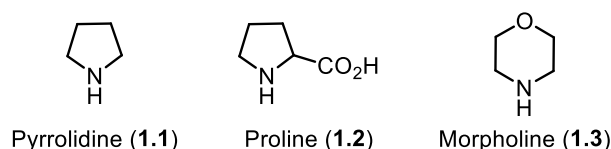


Figure 1. Structures des noyaux pyrrolidine (**1.1**), proline (**1.2**) et morpholine (**1.3**)

À travers cette introduction, l'importance de ces différents azacycles saturés en chimie médicinale sera mise en exergue. Par la suite il sera mis en parallèle différents analogues bicycliques pontés et fusionnés afin de rendre compte des propriétés que peuvent apporter l'introduction de contraintes au sein de ces structures. Ces différentes propriétés permettront ainsi de mieux apprécier les intérêts qu'il peut y avoir à designer de petites molécules azabicycliques contraintes en chimie médicinale, ce qui représente une partie essentielle des différents travaux qui ont été effectués durant cette thèse.

1.1 Le noyau pyrrolidine et la proline

1.1.1 La pyrrolidine

La majorité (92%) des pyrrolidines présentes dans les médicaments sont substituées au niveau de l'azote.² C'est le cas Procyclidine (**1.4**) qui est un anticholinergique principalement utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson,³ dont la pyrrolidine est uniquement substituée à la position N-1. Le Rocuronium (**1.5**) quant à lui est un myorelaxant de la famille des aminostéroïdes.⁴ La particularité structurale de ce médicament commercialisé sous forme de bromure de Rocuronium, vient de l'azote de la pyrrolidine qui présente un sel d'ammonium quaternaire. D'autres médicaments peuvent présenter des pyrrolidines condensées, c'est le cas de l'Asenapine (**1.6**) qui est un antipsychotique présentant un cycle pyrrolidine 3,4-condensé, qui si l'on faisait abstraction d'un atome de chlore serait C2 symétrique (Figure 2).⁵

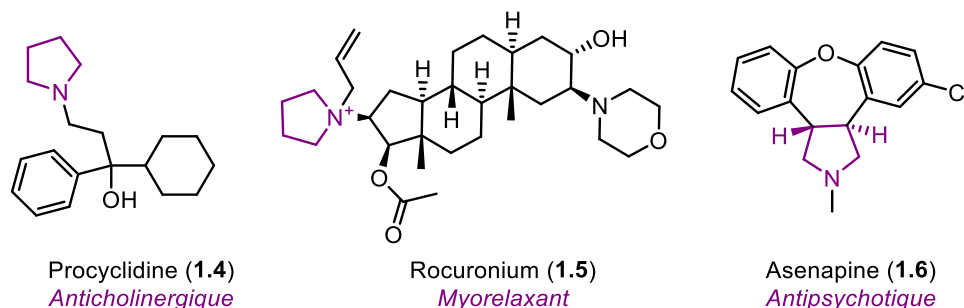


Figure 2. Produits pharmaceutiques contenant des pyrrolidines

D'autres médicaments comme la Clindamycin⁶ (**1.8**) et la Lincomycin⁷ (**1.9**) qui ont été développés comme antibiotiques, ou le Remoxipride (**1.7**) comme antipsychotique,⁸ présentent des noyaux dérivés de la proline dont l'acide carboxylique a été transformé et utilisé comme point de fonctionnalisation. En effet, certains médicaments énantiopurs peuvent être obtenus facilement par la simple utilisation du centre chiral en C-2 de la proline. (Figure 3).

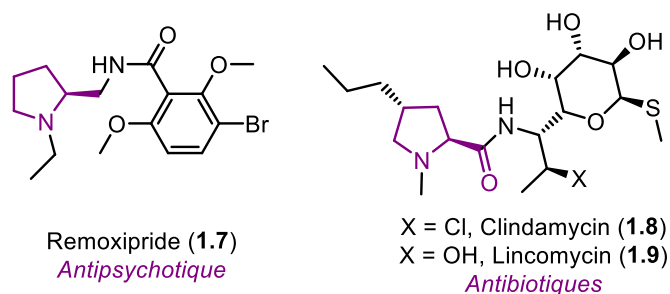


Figure 3. Produits pharmaceutiques contenant des dérivés de proline

1.1.2 La proline

Le noyau proline est particulièrement présent dans les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (Figure 4). Structurellement parlant ces inhibiteurs sont composés de la proline et d'une chaîne amide chirale, ce qui est le cas de l'Enalapril⁹ (**1.10**), du Lisinopril¹⁰ (**1.12**) et du Captopril¹¹ (**1.13**). Des analogues de l'Enalapril (**1.10**) ont par la suite été commercialisés en introduisant des cycles carbonés fusionnés en position 4,5 de la proline, c'est le cas du Ramipril¹² (**1.13**) et du Trandolapril¹³ (**1.15**).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

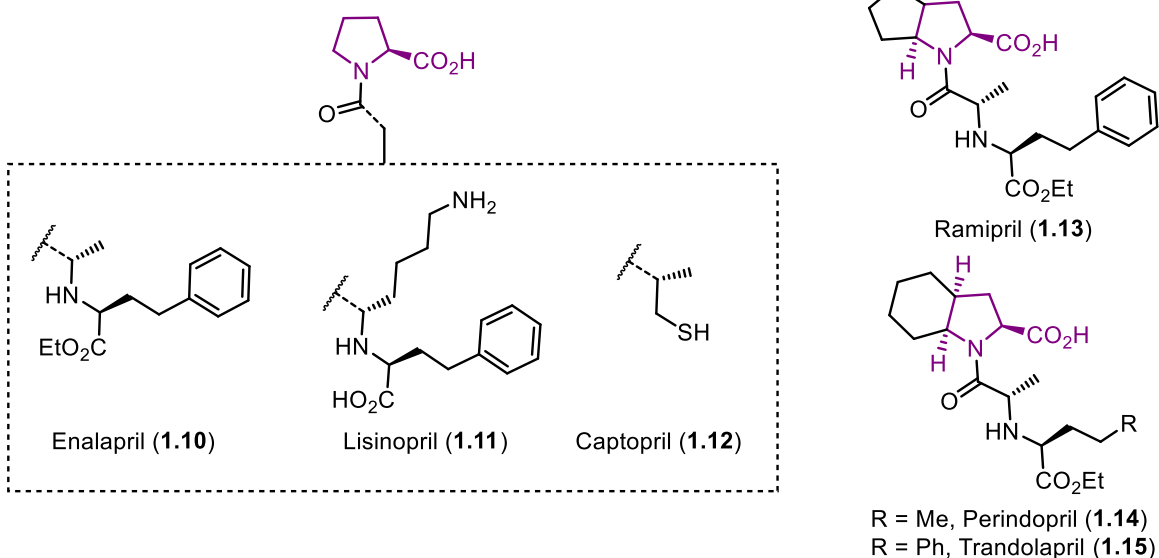


Figure 4. Produits pharmaceutiques contenant des prolines et des prolines fusionnées

1.2 Pyrrolidines et prolines contraintes

1.2.1 Analogues contraints du Captopril

Les 4,5-méthano-L-prolines, qui furent synthétisées pour la première fois de façon stéréocontrôlée par Hanessian en 1997 ¹⁴, se sont avérées être de très bon substituts de la proline. ¹⁵ En effet, des analogues contraints du Captopril (**1.12**) ont pu être synthétisés et testés par le groupe de Hanessian, ces résultats indiquent que les analogues *cis* **1.15** et *trans* 4,5-méthano **1.16** de la L-proline sont des inhibiteurs d'ECA très puissants, dépassant même le Captopril (Figure 5).¹⁶ Son étude a montré que de petits cycles peuvent être tolérés en position 4,5 du captopril (**1.12**) en orientation *cis* (**1.17**) ou *trans* (**1.16**). L'introduction de ces cycles ont un impact direct sur la rigidité conformationnelle de la partie proline et une certaine planéité du cycle pyrrolidine pour le dérivé *cis* comme en témoigne la structure Rayon X de l'acide aminé libre correspondant (Figure 5). Le degré d'aplatissement de ce dérivé par rapport au captopril n'a pas d'effet indésirable sur l'activité inhibitrice de l'enzyme et pourrait même constituer un avantage.

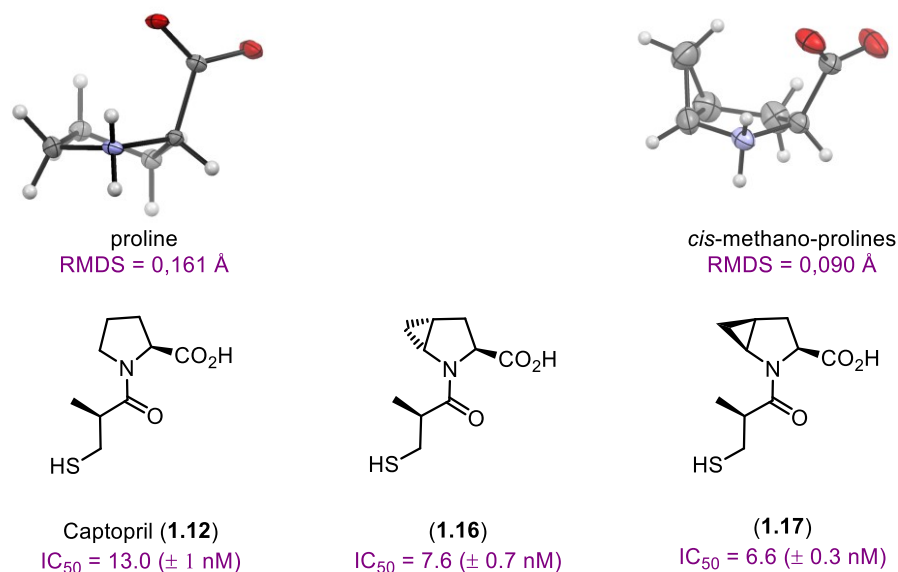
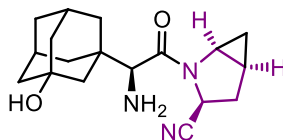


Figure 5. Propriétés structurales et activités du captopril et de ses analogues 4,5-méthano sur l'ECA

1.2.2 Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)

Ce concept de proline contrainte a inspiré d'autres groupes dans l'élaboration de nouveaux médicaments, c'est notamment le cas de la Saxagliptin (**1.18** – Figure 6) qui a été mise sur le marché en 2009 par AstraZeneca, sous le nom de ONGLYZA®. Il est administré en tant qu'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) pour le traitement du diabète de type II.¹⁷



Saxagliptin (**1.18**)
Antidiabétique

Figure 6. Structure de la Saxagliptin

La *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et la *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) sont des hormones gastro-intestinales stimulant la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est trop élevée. La principale enzyme responsable du clivage du GLP-1 est la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), une exopéptidase à sérine qui catalyse le clivage de dipeptides à partir de l'extrémité N-terminale, sur des protéines ayant pour séquence HX-Pro-Y (où X et Y = acides aminés et Y ≠ Proline). La dégradation de la GLP-1 et de la GIP par la DPP-IV empêche par conséquent la sécrétion d'insuline et conduit à une hyperglycémie.

Ces dernières années, plusieurs dipeptides mimétiques à base de proline ont été développés en tant qu'inhibiteur de DPP-IV. Certains présentent des dérivés de proline qui ont été fonctionnalisés par différents groupes variés comme un acide boronique¹⁸ (**1.19** – Figure 7) ou par un diphénylphosphonate¹⁹ (**1.20**). Cependant, ces inhibiteurs ont démontré une faible efficacité due à leur irréversibilité ou à leur temps de relargage élevé. Pour pallier ce manque d'efficacité, d'autres substituts de dipeptides à base de prolines ont été développés comme inhibiteurs réversibles, N ou C substitués^{20,21} (**1.21**, **1.22**). Malgré leurs hauts potentiels, il s'est avéré que la présence d'un groupe nitrile en plus de l'amine, entraîne une cyclisation non voulue pour donner une dicétopipérazine (Figure 8), qui explique une stabilité en solution très faible pour ce type d'inhibiteur. Une série de N-alkylamines plus encombrées (**1.23**) a été synthétisée par

Novartis ²², ils démontrent que la présence d'un groupe encombré sur l'amine terminale tel que l'adamentanol permettrait d'avoir des stabilités chimiques bien supérieures.

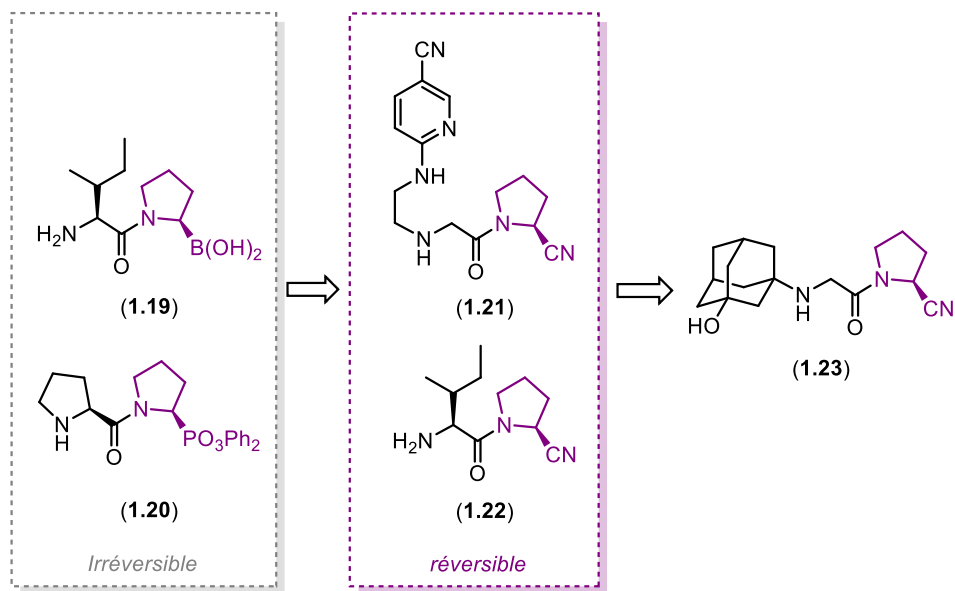


Figure 7. Inhibiteurs de DPP-IV dérivés de la proline

Dans leurs travaux, Magnin et *al.* ^{23,24} montrent eux aussi que la présence d'un groupe encombré en alpha de l'amine tertiaire améliore le temps de vie du composé en solution. En effet lorsque l'on passe d'une isoleucine (Ile) (**1.25** – Figure 8) à une *tert*-leucine (*tert*-leu) (**1.24**) attaché à la cyanoproline, le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) passe de 5h à 27h. Il a aussi été montré que l'introduction d'un cyclopropyle en position 4,5 de la proline (**1.26**) permet d'augmenter la stabilité des inhibiteurs en passant à des temps de demi-vie de 44h. Des analyses computationnelles mettent en évidence des interactions de Van der Waals entre le groupement R en alpha de l'amine terminale et le méthylène du cyclopropyle, favorisant ainsi le rotamère *trans* de l'amide en solution vis-à-vis du *cis*, ce qui limiterait la cyclisation et augmenterait le temps de demi-vie (Figure 8). Hanessian a par ailleurs observé expérimentalement que l'introduction d'un cyclopropyle en 4,5 (**1.29**) de la N-acetyl proline (**1.28**) augmentait la constante d'équilibre entre les isomères *trans*-amide et *cis*-amide ($K_{trans/cis}$) et cela pour différents types de solvants (D_2O , $DMSO-d_6$, $CDCl_3$ et C_6D_6), rendant l'isomère *trans*-amide encore plus abondant en solution.²⁵

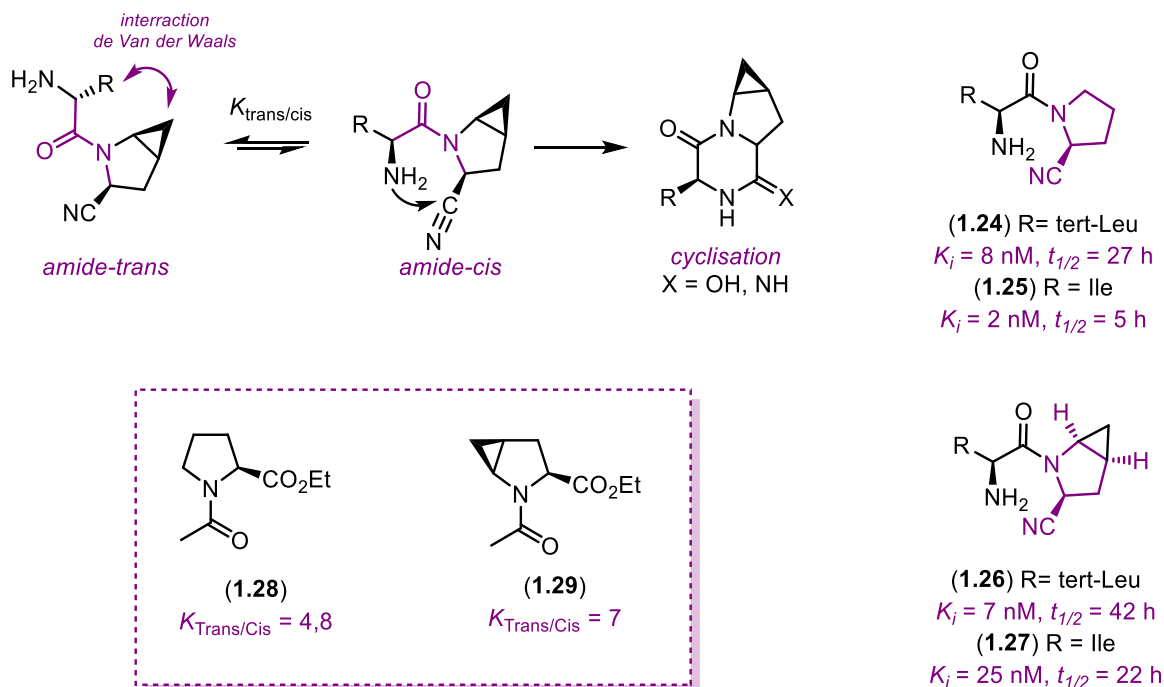


Figure 8. Formation des dicétopipérazines

Outre son excellente activité *in vitro* et *in vivo*, la Saxagliptine (**1.18**) présente une bonne activité orale et une demi-vie prolongée à pH 7,4 par rapport aux autres analogues non contraints.^{23,24} cet exemple illustre bien l'importance des prolines et ce que les contraintes conformationnelles peuvent apporter en chimie médicinale.

En partant de l'hypothèse que le cyclopropyle servait de barrière stérique lors de la cyclisation de l'amine sur le groupement cyano, les chercheurs de BMS ont tenté de faire des analogues éthanoprolines *gem*-difluorés (**1.30** – Figure 9).²⁶ Le pont éthylène agirait comme une meilleure barrière contre de la cyclisation que le pont méthylène de la Saxagliptine (**1.18**) et le *gem*-difluor pourrait fournir une répulsion électronique à l'amine primaire entrante, ce qui améliorerait encore plus la stabilité du médicament en solution.

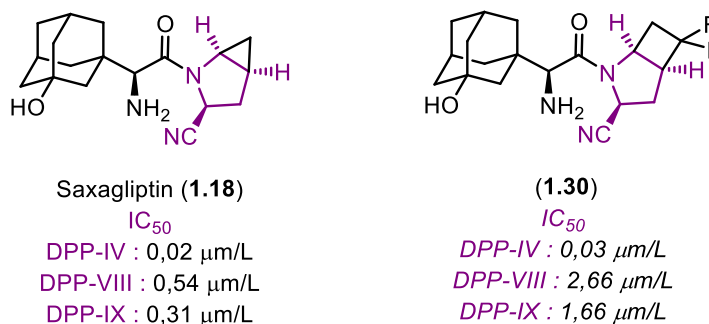


Figure 9. Sélectivité de la Saxagliptine et de son analogue sur la DPP-IV vis-à-vis de la DPP-VIII et de la DPP-IX

Il s'est avéré que le composé **1.30** présentait une activité du même ordre que celle de la Saxagliptine (**1.18**). Il est intéressant de souligner que l'introduction d'un dérivé de l'éthanoproline a permis d'atteindre des sélectivités envers DPP-IV par rapport à DPP-VIII et DPP-IX supérieures à celles de la Saxagliptine (Figure 9), une utilité qui prend tout son sens lorsque l'on sait que l'inhibition de la DPP-VII et la DPP-IX est associée à de profondes toxicités²⁷. Cette sélectivité pourrait être due à des facteurs stériques ou électroniques, le cyclobutane ou le *gem*-difluor ne seraient probablement tolérés uniquement dans la DPP-IV. Outre sa bonne activité et sa sélectivité favorable, le composé **1.30** n'a pas démontré de profil pharmacocinétique intéressant, particulièrement son temps de demi-vie inférieur à une heure.

Les chercheurs de Novartis ont récemment utilisé les méthanolprolines lors de la conception d'inhibiteurs de facteur D.²⁸ L'introduction d'un cycle *trans*-4,5-cyclopropyle condensé à celui de la proline (**1.32**) a permis une amélioration de l'efficacité de l'inhibiteur avec une puissance 10 fois supérieure à celle de **1.31**, affichant une valeur de IC_{50} de 50 nM (Figure 10). Une étude de *docking* montre que cette amélioration est due à la présence du cycle cyclopropyle, qui est parfaitement orienté pour combler une petite poche hydrophobe au sein du site S1 (Figure 11).

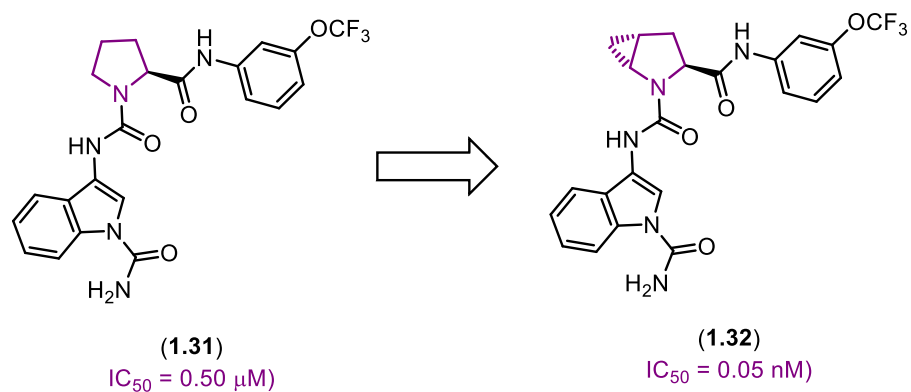


Figure 10. Inhibiteurs du Facteur D

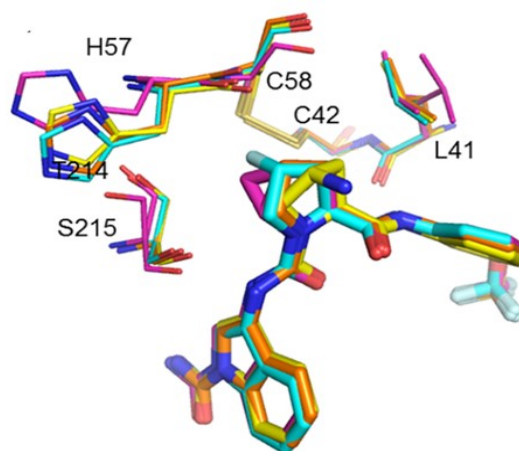


Figure 11. Superpositions des composés (1.31) (orange), (1.32) (rose) et d'autres analogues (bleu et jaune) en complexe dans la structure rayon X du facteur D humain.²⁸

L'attrait pour ces bicyclo[3.1.0]hexanes est par ailleurs reflété par de nombreux brevets, qui revendiquent tous l'utilisation des méthanologues contraints de la proline pour diverses applications médicales tels que le traitement de l'hépatite C (1.33 - 1.38),²⁹⁻³⁶ l'ECA(1.39),^{37,38} ou encore la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) (1.40, 1.41 - Figure 12).^{39,40}

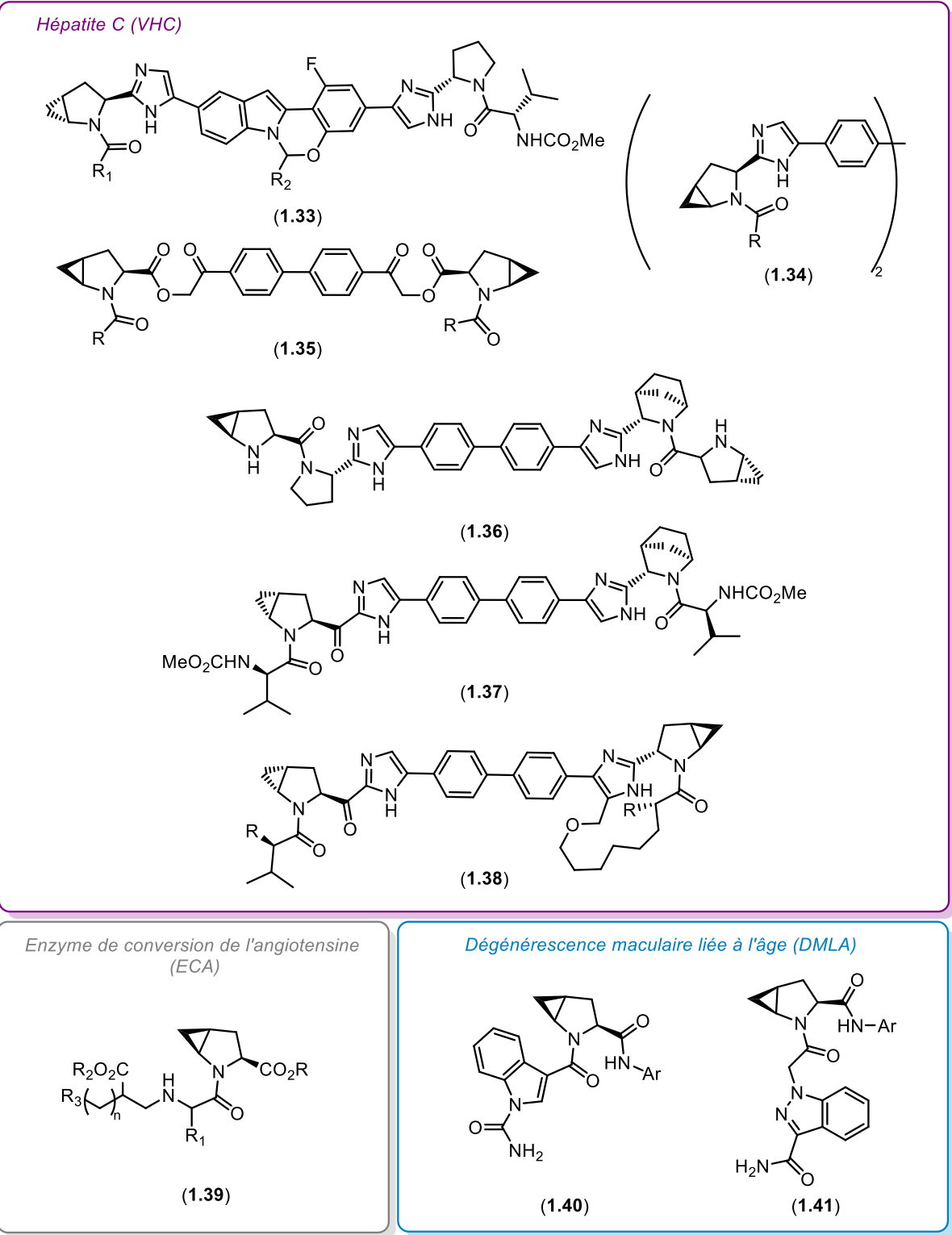


Figure 12. Abondance des 4,5-méthanoprolines dans des brevets¹⁵

1.3 Le noyau morpholine

La popularité de la morpholine en chimie médicinale provient de la présence de son atome d'oxygène. L'électronégativité de l'oxygène permet de réduire la basicité de l'atome d'azote (pK_aH de 8,3 contre 11,4 pour la pipéridine)⁴¹. La partie éther peut améliorer la sélectivité sur certains récepteurs par le biais de liaison hydrogène avec les doublets d'électrons présents sur l'oxygène. L'amine secondaire quant à elle, peut aussi agir en tant qu'accepteur ou donneur de liaison hydrogène.⁴² Par ailleurs ces particularités structurales font de la morpholine un motif de choix dans l'élaboration de médicament pour affiner certaines propriétés physico-chimiques telles que la polarité et la solubilité.

Les dérivés de morpholines polysubstitués sont au cœur de divers produits naturels comme la Chelonin A (**1.42**) et C (**1.43**),⁴³ la Decarboxyagelarmadin C (**1.44**) dont la structure a récemment été élucidée,⁴⁴ ou encore l'Acotartatin A (**1.45**) et C (**1.46**) qui sont des pyrroles morpholines 1,2 fusionnés spiraniques (Figure 13).⁴⁵

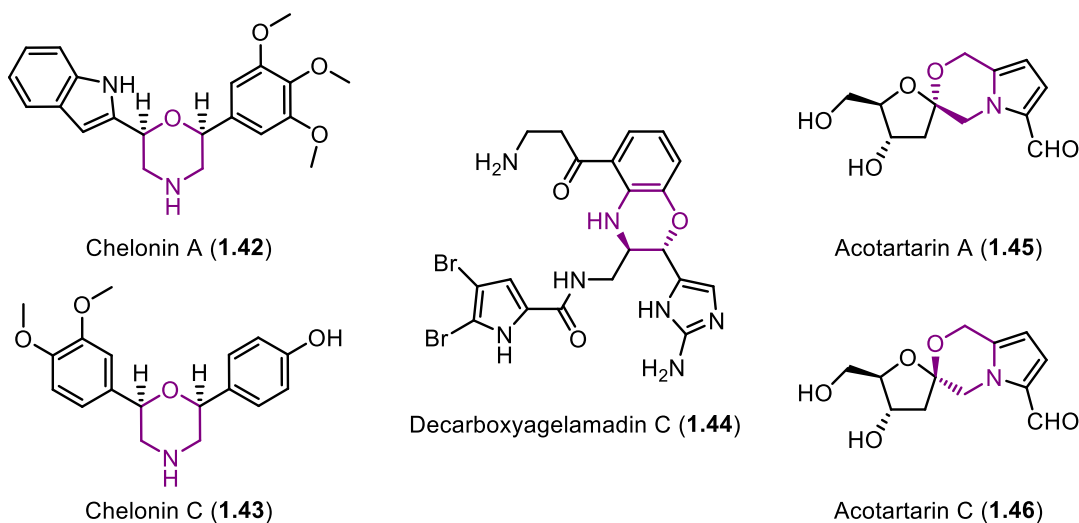


Figure 13. Structures de produits naturels contenant des morpholines

Cette classe de composés a aussi trouvé d'importantes applications dans le domaine pharmaceutique.⁴² La majorité (64%) des morpholines présentes dans les médicaments sont uniquement substituées au niveau de l'azote.¹ C'est le cas de la Pramocaine (**1.47** - Figure 14) qui est vendu comme anesthésique topique,⁴⁶ le Doxapram (**1.49**) comme stimulant respiratoire,⁴⁷ le Linézolid (**1.50**) qui est un antibiotique de la famille des oxazolidinones,⁴⁸ ou encore le Timolol (**1.48**) qui est utilisé pour le traitement du glaucome et de l'hypertension artérielle.⁴⁹ La morpholine est aussi retrouvée intacte dans différents médicaments psychotropes tels que le Minaprine (**1.53**),⁵⁰ le Moclobemide (**1.54**),⁵¹ ou le Molindone⁵² (**1.55**) mais aussi dans des agents anticancéreux comme l'Alectinib⁵³ (**1.51**) et le Géfitinib⁵⁴ (**1.52**).

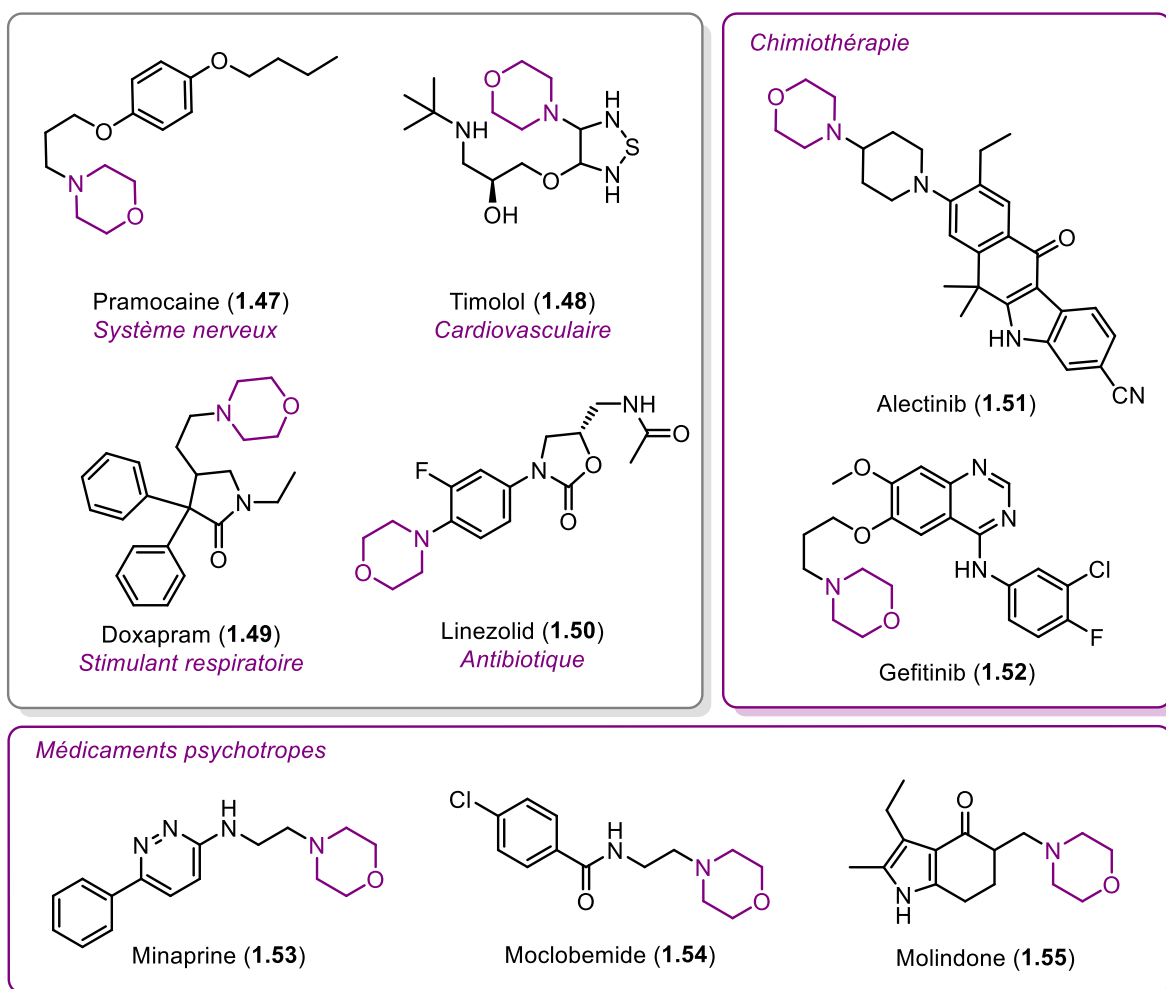


Figure 14. Produits pharmaceutiques contenant des morpholines N-monosubstituées

Les dérivés de morpholine possédant des carbones stéréogéniques (dite chirale) ont trouvé de nombreuses applications en synthèse asymétrique comme auxiliaires chiraux ou comme ligands chiraux.⁵⁵⁻⁵⁸ Les dérivés de la morpholine issus de produits de synthèse ou naturelles ont montré de nombreuses activités.⁵⁹

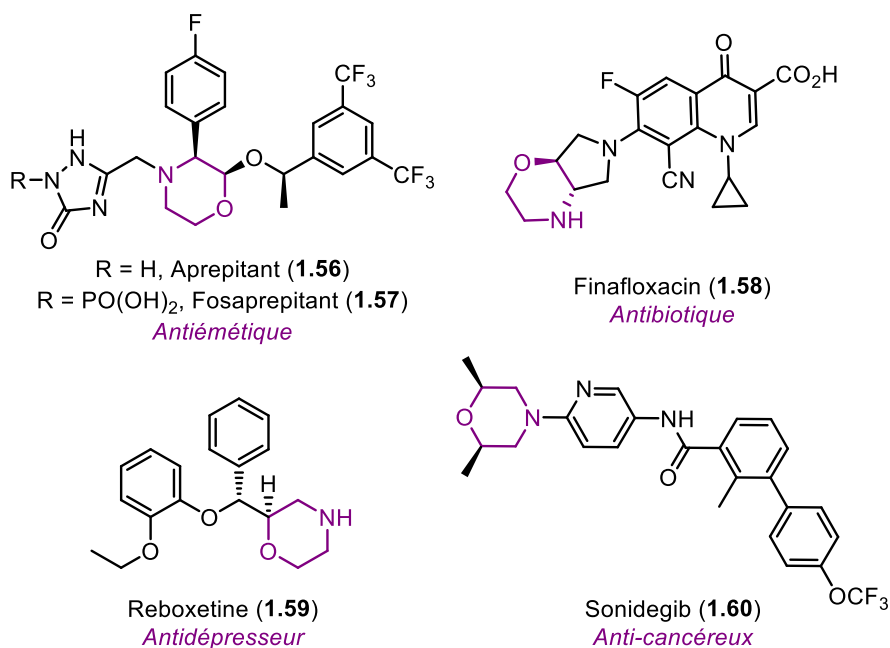


Figure 15. Produits pharmaceutiques contenant des morpholines chirales

Dans ces morpholines chirales on peut trouver la Reboxetine (**1.59** - Figure 15) qui est un antidépresseur,⁶⁰ dont la morpholine est monosubstituée, ou encore des morpholines disubstituées comme le Sonidegib (**1.60**) qui est un anticancéreux,⁶¹ ou l'Aprepitant (**1.56**) et sa version acide phosphonique le Fosaprepitant (**1.57**) qui sont des antiémétiques.^{62,63} Le Finafloxacin (**1.58**) qui est commercialisé sous le nom de Xtoro comme antibiotique pour traitement de l'otitis externa causée par les bactéries *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, a quant à lui la particularité de posséder une morpholine plus rigide puisqu'elle est fusionnée à une pyrrolidine.⁶⁴

1.3.1 Morpholines pontées

La morpholine, tout comme le cyclohexane peut avoir plusieurs états conformationnels⁶⁵⁻⁶⁹, auxquels s'ajoute l'inversion de l'azote passant par une hybridation sp^2 . Un pont entre les atomes de carbone, rend la morpholine rigide et limite sa flexibilité conformationnelle (Figure 16). Ces morpholines pontées ont été développées comme isostère de morpholine en chimie médicinale en raison de leur similarité structurelle.⁵⁹

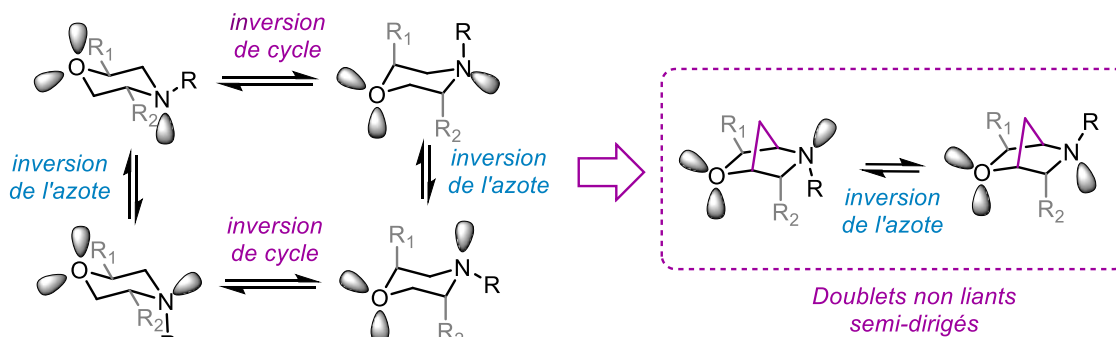


Figure 16. Flexibilité conformationnelle des morpholines et des morpholines pontées

La Figure 17 présente une analyse de la fréquence relative des morpholines pontées décrites dans la littérature scientifique (basée sur une recherche SciFinder⁷⁰ effectuée le 20 août 2019, la substitution étant bloquée à toutes les positions, à l'exception de l'azote). Par rapport à la morpholine non substituée **1.67** (plus de 1,5 M de hits), la proportion des analogues pontés monocarbonés correspondants est beaucoup plus petite, le schéma de substitution 2,5- (**1.62**) étant le plus fréquent (0,54%), suivis des 3,5- (**1.63**) (0,20%) et des derniers 2,6- (**1.61**) (0,14%). Parmi les analogues pontés à deux carbones correspondants, la 2,6- (**1.66**) était le plus répandu (0,91%), suivi du 3,5- (**1.64**) (0,42%), les deux étant plus illustrés que les systèmes monocarbonés correspondants. Seuls très peu d'exemples de la substitution 2,5- (**1.65**) (0,01%) ont été décrits dans la littérature, potentiellement en raison de difficultés de synthèse associées à ce motif.

On peut constater que malgré la faible prévalence des morpholines pontées vis-à-vis des morpholines, un intérêt accru pour ce type de molécule s'est développé ces dernières années (Figure 18), avec près d'une centaine de brevets déposés par an depuis 2010 (basée sur une

recherche SciFinder⁷⁰ effectuée le 20 aout 2019 où la substitution a été bloquée à toutes les positions, à l'exception de l'azote).

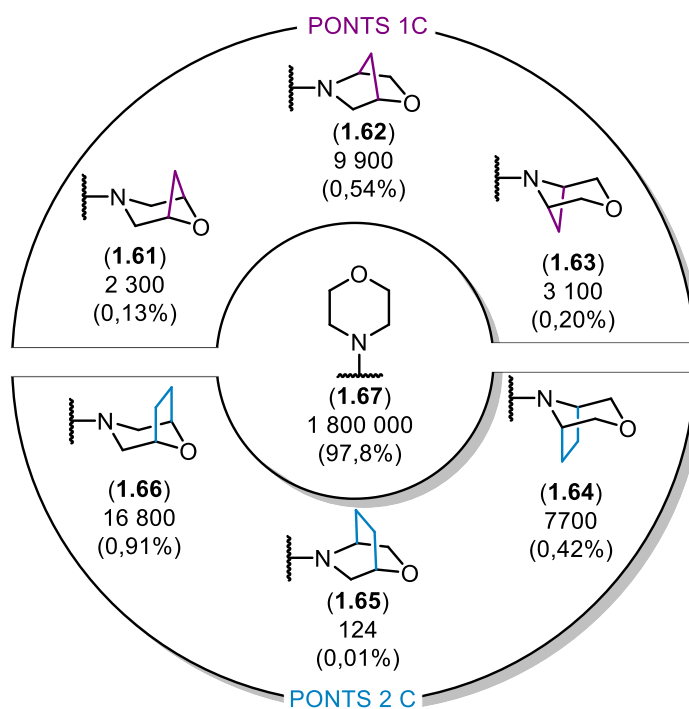


Figure 17. Prévalence des morpholines pontées dans la littérature scientifique.

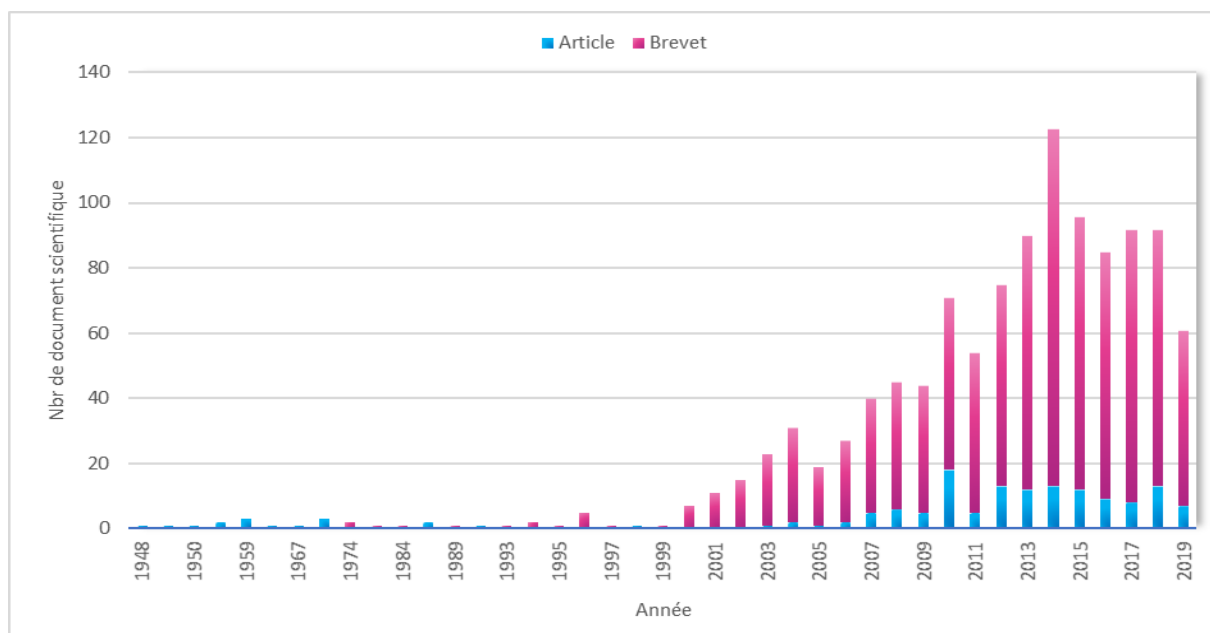


Figure 18. Évolution de l'intérêt porté aux morpholines dans la littérature

En effet l'utilisation des morpholines pontées en chimie médicinale apporte plusieurs avantages. Contrairement à la morpholine (dans le cas des morpholines uniquement N-substituées), les morpholines pontées peuvent être obtenues sous forme énantiopures et comme il sera développé plus tard, peuvent apporter une certaine sélectivité. De plus, elles permettent de moduler la lipophilie (LogD), qui est probablement due à l'augmentation de la basicité de l'atome d'azote, ou alors au blocage conformationnel qui améliore la surface polaire de la molécule (PSA). L'utilisation de morpholines pontées (particulièrement à un carbone) est donc adaptée pour les médicaments qui ont des problèmes de métabolisation, d'inhibition hERG, ou toutes autres propriétés nuisibles liées à la lipophilie.⁷¹

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont décidé d'utiliser des morpholines pontées comme bioisostère de morpholine, comme l'inhibiteur de la KSP (*Kinesin spindle protein*) **1.68b**⁷² et l'agoniste de la MCR4 (*Melanocortin 4 receptor*) **1.71b**⁷³, tous les deux provenant de Merck, ainsi que l'inhibiteur de l'IGF1R (*Insulin-like growth factor 1 receptor*) **1.70b**⁷⁴ provenant de Bristol-Myers Squibb (BMS). Toutes ces molécules se sont retrouvées équipotentes à leurs analogues morpholines. Genentech a également adopté cette approche mais cette fois-ci pour tenter d'améliorer la sélectivité de ses inhibiteurs NAMPT (*Nicotinamide phosphoribosyltransferase*) **1.69b** envers CYP2C9⁷⁵, cependant leurs résultats n'ont pas été très concluants (Figure 19).

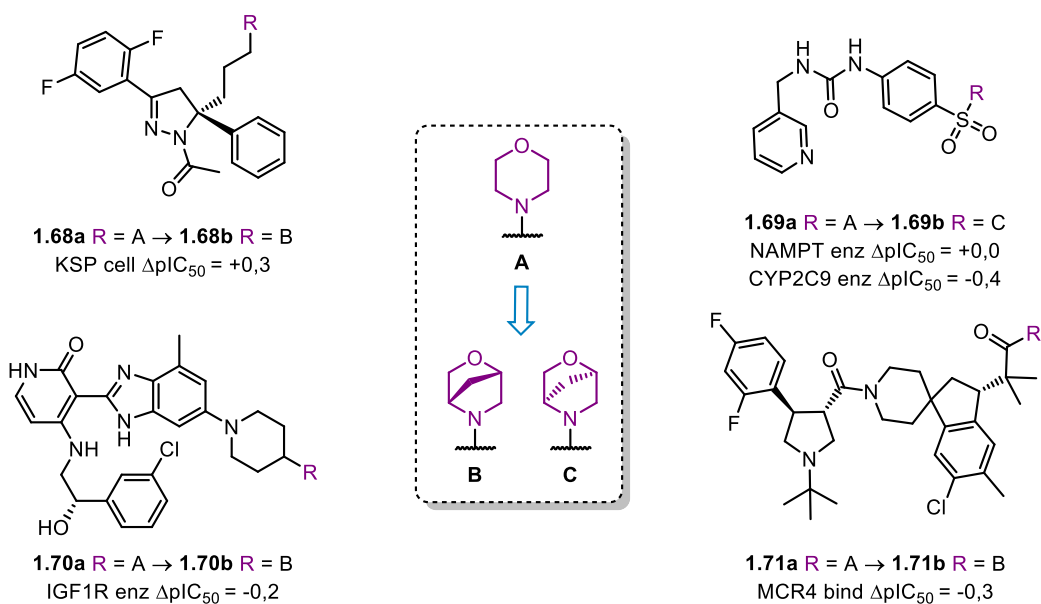


Figure 19. Sélection de morpholine et de leurs analogues morpholine 2,5 pontées

1.3.2 Morpholines pontées vers des inhibiteurs sélectifs de mTOR

La voie de signalisation cellulaire PI3K/AKT/mTOR participe à l'équilibre entre survie et mort cellulaire. La rupture de cet équilibre entraîne une prolifération cellulaire non contrôlée. Différentes anomalies de la voie PI3K/AKT/mTOR peuvent constituer un évènement favorisant le développement de tumeurs. Le développement d'inhibiteurs ciblant la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et la *mammalian target of rapamycin* (mTOR) est un domaine d'activité de recherche très développé.^{76,77,78} Cependant, PI3K est en amont de mTOR dans la voie de signalisation et ses isoformes (PI3K α , PI3K β , PI3K δ) sont impliquées dans un certain nombre de processus biologiques. Les inhibiteurs de mTOR hautement spécifiques devraient alors être mieux tolérés et présenter un index thérapeutique plus élevé pour une efficacité clinique accrue.

Dans le but de développer ce nouveau type d'inhibiteurs sélectifs, Zask et *al.* ont démontré que la partie morpholine des inhibiteurs pyrazolopyrimidines peut grandement influencer l'affinité de liaison avec mTOR et PI3K.⁷⁹ Le passage des analogues morpholines **1.72** aux analogues morpholines pontées **1.73** donnent ainsi lieu à de puissants inhibiteurs subnanomolaires de mTOR présentant aussi une grande sélectivité (Figure 20).

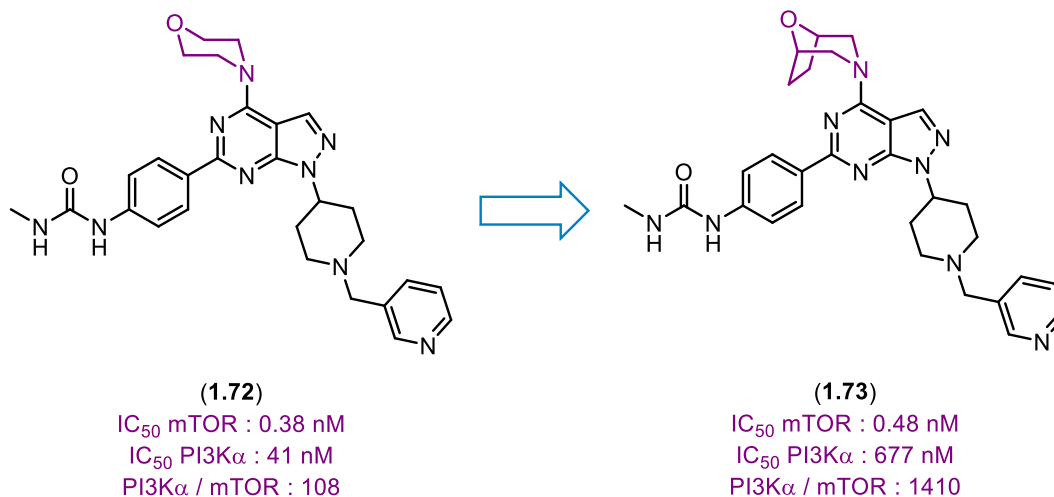


Figure 20. Activités et sélectivités PI3K α / mTOR d'inhibiteurs pyrazolopyrimidine, analogue morpholine et morpholine pontée

Leurs modélisations montrent que la phénylalanine 961 (Phe961) de PI3K α est trop volumineuse pour accueillir de manière appropriée la morpholine pontée **1.73**, entraînant le déplacement de

l'oxygène de la morpholine loin de son partenaire de liaison hydrogène, le NH de la valine 882 (Val882) (Figure 21 - A). Cet encombrement stérique avec le pont éthylène n'est pas présent dans mTOR, car Phe961 est remplacé par la leucine 961 (Leu961), ce qui crée une poche plus profonde pouvant mieux accueillir les morpholines pontées (Figure 21 - B). On peut notamment bien voir la différence d'encombrement sur la Figure 21 - C, avec la superposition du complexe entre **1.73** et mTOR (en rouge) et entre **1.72** et PI3K α (coloration par éléments).

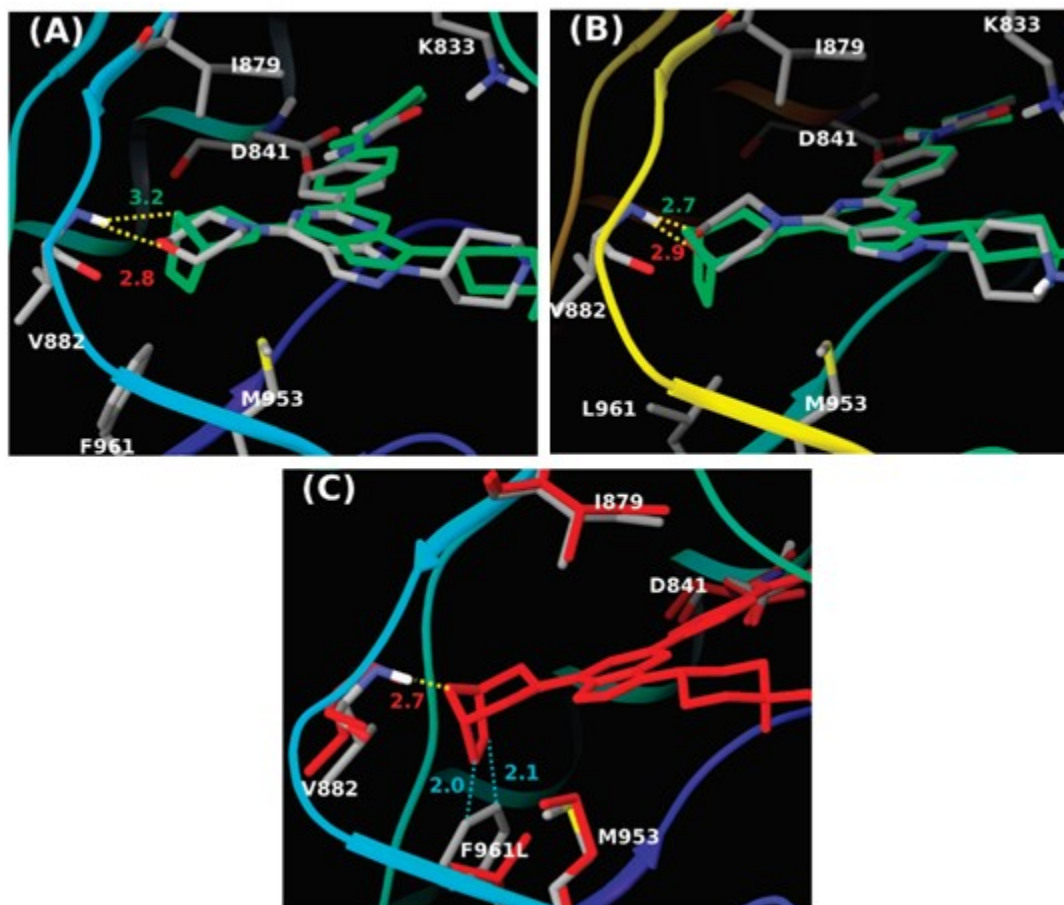
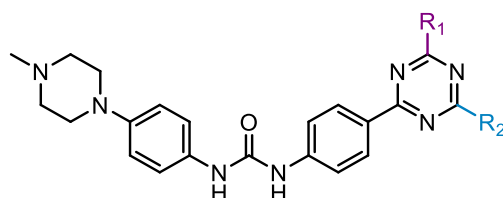


Figure 21. Différences d'affinité de liaison de la morpholine **1.72** (coloré par élément), et de l'analogue ponté **1.73** (vert) dans mTOR (B) et PI3K γ (A). (C) Superposition du complexe entre la morpholine pontée **1.73** et mTOR (rouge) et avec PI3K γ (coloré par élément). Les liaisons hydrogène sont indiquées en jaune, les contacts stériques en lignes pointillées bleues. ⁷⁹

Ils ont ensuite étendu leurs découvertes à des noyaux ureidophenyltriazines.⁸⁰ Ces substrats ont plusieurs points de fonctionnalisations, dont deux occupés par des morpholines pontées. La variation de ces dernières permet de moduler la sélectivité des différents inhibiteurs (**1.74-1.77**) envers mTOR, la meilleure sélectivité étant obtenue lorsque l'inhibiteur est substitué par deux 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane (**1.77** - Tableau 1).

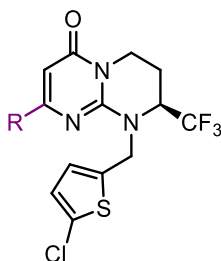


Composé	R ₁	R ₂	IC ₅₀	IC ₅₀	Sélectivité
			mTOR (nM)	PI3K (nM)	mTOR vs PI3K
1.74			130	1819	14
1.75			35	3438	98
1.76			1	899	899
1.77			2	150	75

Tableau 1. Sélectivité des composés **1.74** à **1.77** envers mTOR

Cette stratégie a aussi été utilisée par les chercheurs de Sanofi pour obtenir des inhibiteurs sélectifs de Vps34 afin de pouvoir étudier le rôle de ce dernier dans la formation de cellules cancéreuses.⁸¹ L'analogue morpholine **1.78** a une bonne activité pour Vsp34, mais une mauvaise

sélectivité, l'utilisation de morpholines pontées (**1.79-1.81**) permet d'augmenter grandement la sélectivité même si l'activité pour Vps34 chute quelque peu (Tableau 2).



Composé	R	Activité IC ₅₀ (nM)					
		Vsp34	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ	mTOR
1.78		3	502	218	169	7169	2038
1.79		20	3686	10000	3790	10000	694
1.80		1367	10000	10000	10000	10000	1220
1.81		194	10000	10000	10000	10000	5253

Tableau 2. Sélectivité des composés **1.78** à **1.81** envers Vsp34

On peut remarquer que la majorité des morpholines pontées utilisées en chimie médicinale sont simplement N-substituées. En effet très peu de synthèses de morpholines polysubstituées ont été rapportées dans la littérature. Parmi toutes ces morpholines, les 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane sont les morpholines les moins décrites dans la littérature (**1.65** - Figure 17). Leurs faibles prévalences dans la littérature, ainsi que les effets de lipophilicité intéressants observés pour les morpholines pontées, nous ont amenés à approfondir cette classe de composés.

1.3.3 Stratégies de synthèses de motif 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane

Les méthodes de synthèse des 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane sont très peu rapportées dans la littérature. Lorsque cette morpholine n'est pas substituée, elle est obtenue par réduction de la lactame **1.82** (Figure 22),⁸² dont la synthèse n'est pas décrite.

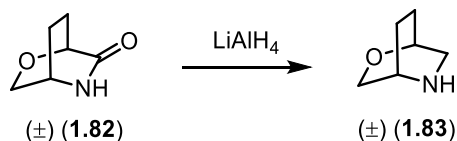


Figure 22. Synthèse de 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane par réduction de lactame

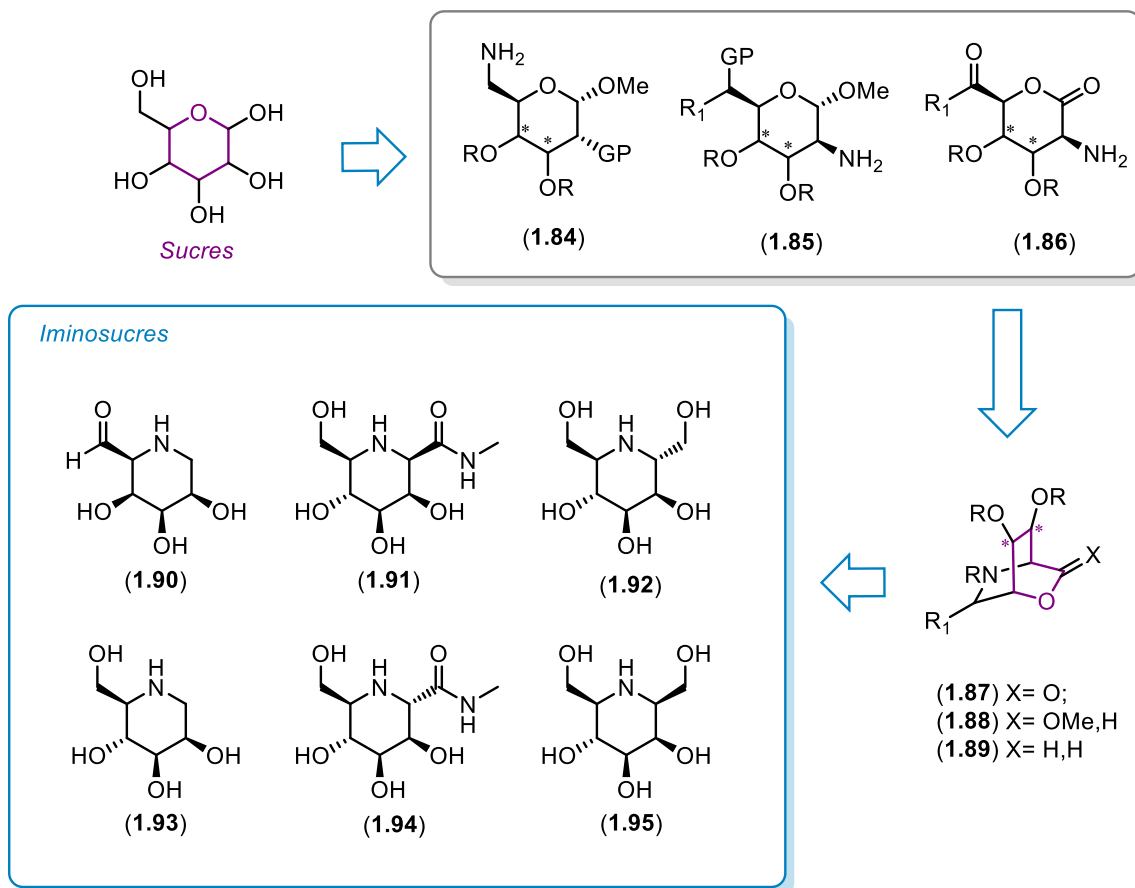


Figure 23. Dérivés du 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane comme intermédiaires pour la formation d'iminosucres

Lorsque les 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanes se retrouvent polyfonctionnalisés, les quelques travaux faisant part de ce motif ne sont généralement pas centrés sur ce dernier. En effet on retrouve souvent la lactone **1.87** ou l'acétale **1.88** associés qui sont utilisés comme intermédiaire cyclique pour la formation d'iminosucres (**1.90-1.95** - Figure 23).⁸³⁻⁸⁵ Les dérivés de sucres **1.84** à **1.86** ne sont pas les seules molécules utilisées pour atteindre les morpholinones pontées. En effet, les acides *cis*-5-hydroxy-L-pipecoliques **1.96** sont souvent utilisés pour former les lactones pontées **1.97**. Ces molécules restent généralement au stade de lactone,⁸⁶⁻⁸⁸ ou sont utilisées comme moyen d'activation pour fonctionnaliser le groupement acide des acides aminés **1.96**.⁸⁹

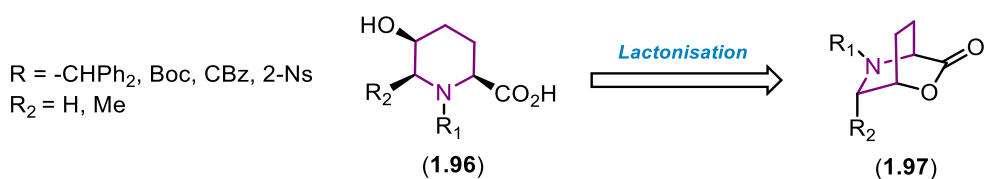


Figure 24. Formation de 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one par lactonisation de dérivés d'acide pipecolique

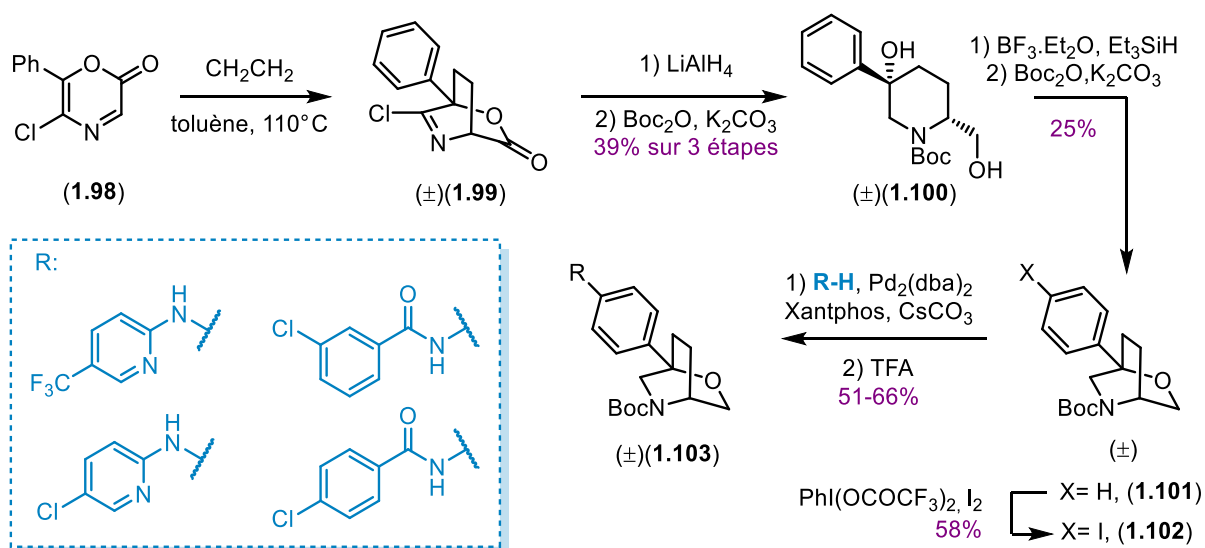


Figure 25. Synthèse de 1-aryl-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanes

À notre connaissance, les seules morpholines 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane fonctionnalisées utilisées en chimie médicinale sont celles brevetées par Hoffmann-La Roche, comme modulateur de TAAR1 (*Trace amine-associated receptor 1*).⁹⁰ Plusieurs molécules de type 1-aryl-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octanes facilement accessibles à partir du iodo aryle **1.102** ont été décrites. Leur

synthèse commence par une réaction de Diels-Alder entre l'éthylène et la 1,4-oxazin-2-one **1.98** pour former la morpholinone pontée racémique **1.99**. La chloro-imine et la lactone du composé **1.99** sont ensuite réduites en présence de tétrahydruroaluminate de lithium (LiAlH₄), et l'amine est protégée pour former la pipéridine diol **1.100**. La morpholine pontée **1.101** est finalement obtenue par cyclisation intramoléculaire du composé **1.100**, par attaque de l'alcool primaire sur le carbocation benzylique formé en présence de BF₃.OEt₂ et d'une reprotection de l'amine. L'atome d'iode du iodoaryl **1.102** qui servira de point de fonctionnalisation *via* le couplage de Buchwald-Hartwig, est quant à lui installé par une activation à l'iode hypervalent. Une nouvelle stratégie de synthèse des 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane exploitant une métathèse cyclisante a été étudiée dans nos laboratoires, cependant cette dernière n'a pas pu aboutir à cause de l'étape clé de cyclisation (Annexe A).

1.3.4 Morpholines pontées vers des ligands des récepteurs dopaminergiques D2 et D4 stables métaboliquement

Parmi la multitude de petites molécules hétérocycliques qui affectent le système nerveux central, l'halopéridol (**1.103**) est sûrement le cas le plus connu. Il a largement été décrit pour ses activités antipsychotiques, particulièrement dans le traitement de la schizophrénie.⁹¹⁻⁹³ L'halopéridol est connu pour agir sur les récepteurs dopaminergiques d'importance thérapeutique⁹⁴, tels que D2^{95,96} et D4⁹⁷, qui sont responsables de ses effets antipsychotiques parmi d'autres propriétés liées à divers troubles psychiatriques.^{98,99} Il est également bien connu que la formation *in vivo* de sels de pyridinium tels que HPP+ (**1.104**) et RHPP+ (**1.105**), résultant de la métabolisation de la sous-unité pipéridine dans l'halopéridol (**1.103**), et/ou de la réduction de la fonction cétone en alcool benzylique, sont responsables de sa toxicité et de ses effets secondaires extrapyramidaux.¹⁰⁰⁻¹⁰² Un grand nombre d'études ont été effectuées afin de mieux comprendre les interactions complexes entre efficacité, sélectivité des molécules antipsychotiques, et ce en utilisant l'halopéridol comme test éprouvé. Parmi ces études, on trouve des exemples d'utilisation d'analogues azabicycliques contraints à partir de produits commercialement disponibles, tels que la tropinone¹⁰¹⁻¹⁰⁶ et les pipérazines¹⁰⁶.

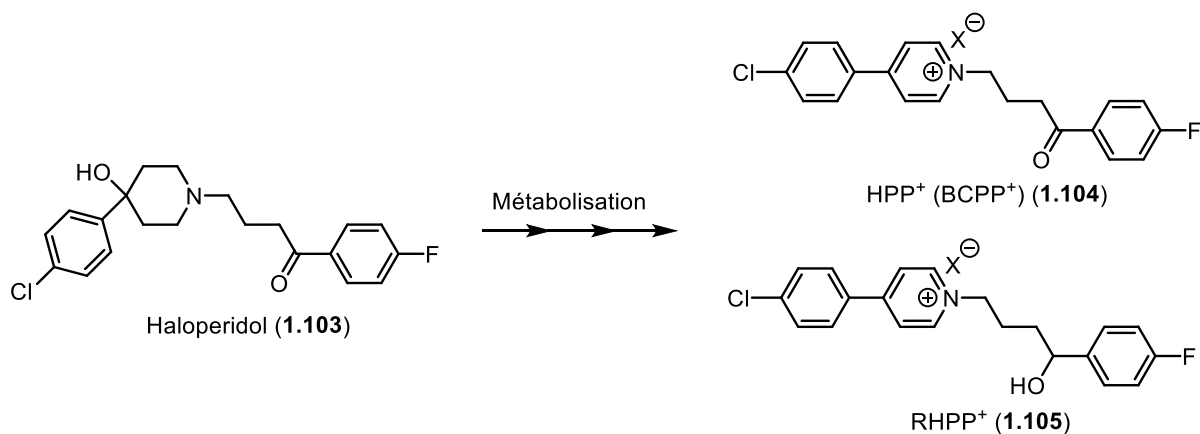


Figure 26. Métabolisation du halopéridol en HPP⁺ et RHPP⁺

Une nouvelle classe de ligands D2, N-propyl pipéridine a récemment été divulguée comme agissant en tant que stabilisants dopaminergiques.^{107,108} Le plus avancé est le Pridopidine (**1.106** - Figure 27), qui a atteint la phase 3 du développement clinique du traitement symptomatique de la maladie de Huntington (HD). À la différence des antagonistes classiques des récepteurs D2 tels que l'halopéridol, qui sont associés à des effets indésirables graves tels que des symptômes extrapyramidaux aigus chez les patients atteints de HD¹⁰⁰⁻¹⁰², le Pridopidine a démontré un profil d'effets indésirables similaire à celui du placebo.

Afin de pallier les problèmes de métabolisation éventuelles du motif pipéridine en sel de pyridinium quaternaire comme dans le cas de l'halopéridol (Figure 26), un ensemble d'analogues bicycles pontés apparentés à la Pridopidine (**1.106**) et ses dérivés¹⁰⁹ **1.107** et **1.108** (Figure 27) a été imaginé par Hanessian.¹¹⁰

Figure 28. Voie de synthèse de la 2-oxa-5-azabicyclo [2.2.2]octan-7-one

La synthèse a débuté avec l'intermédiaire **1.115** qui est préparé en 8 étapes à partir de D-glucose. L'alcool **1.115** est ensuite mésoylé, puis déplacé par l'azoture de sodium pour obtenir le composé **1.116** (Figure 28). L'azoture a ensuite été réduit en amine primaire correspondante par hydrogénation catalytique. Par la suite, la nosylation de l'amine libre donne le composé protégé **1.117** avec un bon rendement. L'hydrolyse en milieu acide permet de cliver l'acétal quantitativement pour donner le diol **1.118**. Une réaction intramoléculaire de Mitsunobu a ensuite permis d'obtenir sélectivement l'analogue de morpholine bicyclique pontée **1.119**. La cétone **1.120** est quant à elle, finalement obtenue par oxydation au PCC avec un rendement de 72%, la structure a pu être prouvée par analyse aux rayons X du mono cristal (Figure 28).

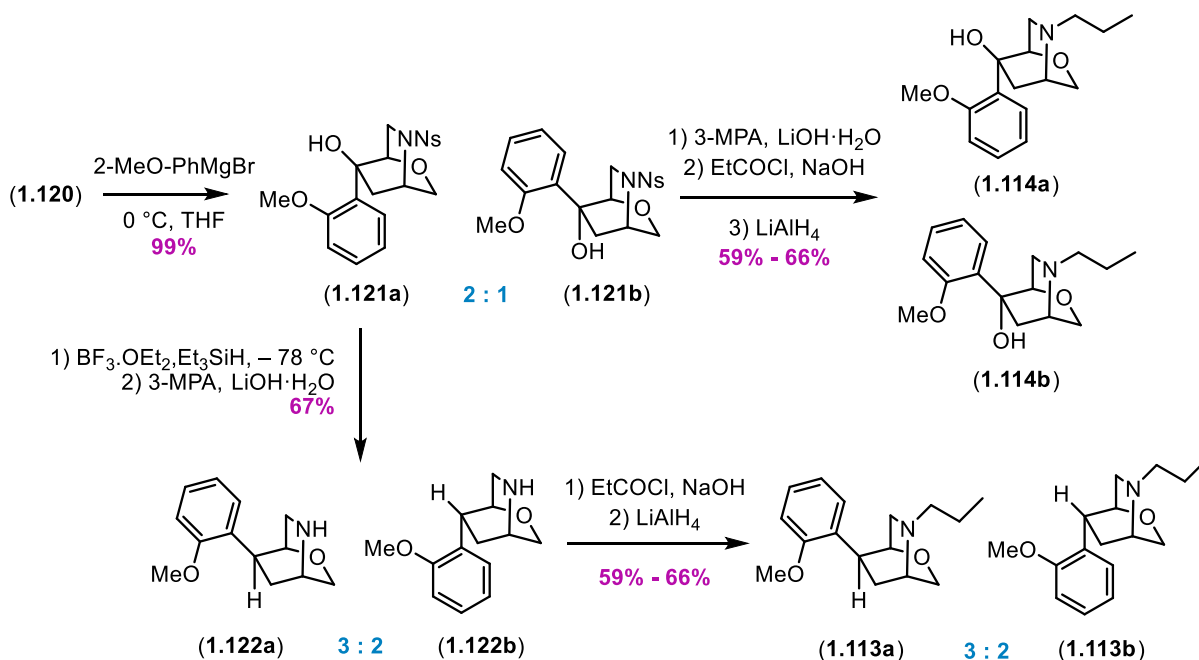


Figure 29. Synthèse des morpholines pontées **1.113** et leurs analogues hydroxylés **1.114**

À ce stade, le fragment 2-méthoxyphényle a été introduit par addition de Grignard, conduisant à un mélange 2: 1 des alcools benzyliques **1.121a** et **1.121b** avec un rendement de 99%. Après séparation des deux isomères par chromatographie, le groupe nosyle de **1.121a** et **1.121b** a été éliminé selon les conditions de Nargund¹¹¹ et la chaîne propyle a été installée comme décrit ci-dessus, donnant les alcools **1.114a** et **1.114b** avec des rendements respectifs de 59% et 66% sur

trois étapes. Enfin, une déshydroxylation réductrice effectuée sur **1.121a** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et de triéthylsilane, suivie de la déprotection de l'amine a donné les morpholines intermédiaires **1.122a** et **1.122b** avec un rendement global de 67% dans un rapport de 3:2 en faveur de **1.122a** (Figure 29). L'installation de la chaîne propyle a fourni les morpholines bicycliques pontées **1.113a** et **1.113b** avec des rendements respectifs de 76% et 78% sur les deux étapes.

Tous les composés synthétisés (**1.109-1.114**) ont été testés à deux doses (0,1 et 10 μM) sur le récepteur de la dopamine D2 en tant qu'agonistes et antagonistes, ainsi que sur le récepteur de la dopamine D4 en tant qu'agonistes. Les composés ont également été testés sur des microsomes humains pour les problèmes de stabilité métabolique énoncés précédemment (Figure 26). Malheureusement, tous les analogues morpholines pontées (**1.109-1.114**) se sont retrouvés être inactifs contre les récepteurs dopaminergiques D2 et D4. Cependant, il est important de noter que les quatre analogues 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane (**1.113,1.114**) ont conservé une stabilité microsomale acceptable, les exo-analogues **1.114a** et **1.113b** offrant une stabilité complète sur les microsomes humains.

1.4 Conclusion

Les morpholines au même titre que les pyrrolidines et les prolines, sont très répandues en chimie médicinale, spécialement dans les médicaments approuvés par la FDA. Les analogues contraints peuvent être obtenus par l'ajout de ponts éthano ou méthano qui vont rigidifier leurs structures. Ces changements structurels ont permis de moduler les propriétés de certains médicaments. C'est notamment le cas de la Saxagliptine, dans laquelle des interactions de Van der Waals intramoléculaires ayant lieu avec le méthylène du cyclopropyle, limitent sa cyclisation en dicétopipérazine, augmentant ainsi son temps de demi-vie. La présence du cyclopropane fusionné au sein des méthanoprolines permet aussi de moduler la conformation de la molécule de par l'aplatissement de son cycle pyrrolidine. Dans le cas des morpholines, l'ajout de contraintes permet de modifier les propriétés physicochimiques telles que la lipophilie, ou encore d'améliorer la sélectivité de certains médicaments. Malgré un engouement accru pour les morpholines pontées depuis le début des années 2000, les méthodes de synthèse des morpholines 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane sont très peu rapportées dans la littérature. Une nouvelle méthode de

synthèse de ces motifs polyfonctionnalisés en tant qu'analogues contraints de l'halopéridole a donc été développé dans nos laboratoires. Ce médicament est connu pour son activité sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D4, mais aussi pour ses problèmes de stabilité métabolique. Bien qu'aucun des isostères rapportés n'offre de profils favorables contre les récepteurs D2 ou D4, ces analogues contraints ont démontré une excellente stabilité microsomique comparé à leur analogue non contraint.

À l'image de ces différents exemples tirés de la littérature, ce manuscrit traitera du design d'azacycles contraints qui pourront trouver une utilité en chimie médicinale. Dans une première partie, la morpholine et la proline seront utilisées afin de former de nouvelles chimères complètement rigides inspirées des produits naturels de la famille des alcaloïdes de type loline (**A**- Figure 30). Par la suite, la pyrrolidine sera utilisée afin de former de nouveaux azabicycles contraints dont certaines propriétés pourront être modulées par l'introduction de modification dans le deuxième cycle fusionné (**B**- Figure 30). Enfin, de nouvelles prolines bicycliques contraintes seront synthétisées (**C**- Figure 30). Les comportements de ces nouveaux acides aminés seront étudiés à travers leur utilisation en tant qu'organocatalyseur dans différentes réactions. Il sera ainsi possible de les comparer aux méthanolprolines qui ont pu grandement impacter la chimie médicinale et organocatalytique suite à leurs introductions par Hanessian en 1997.

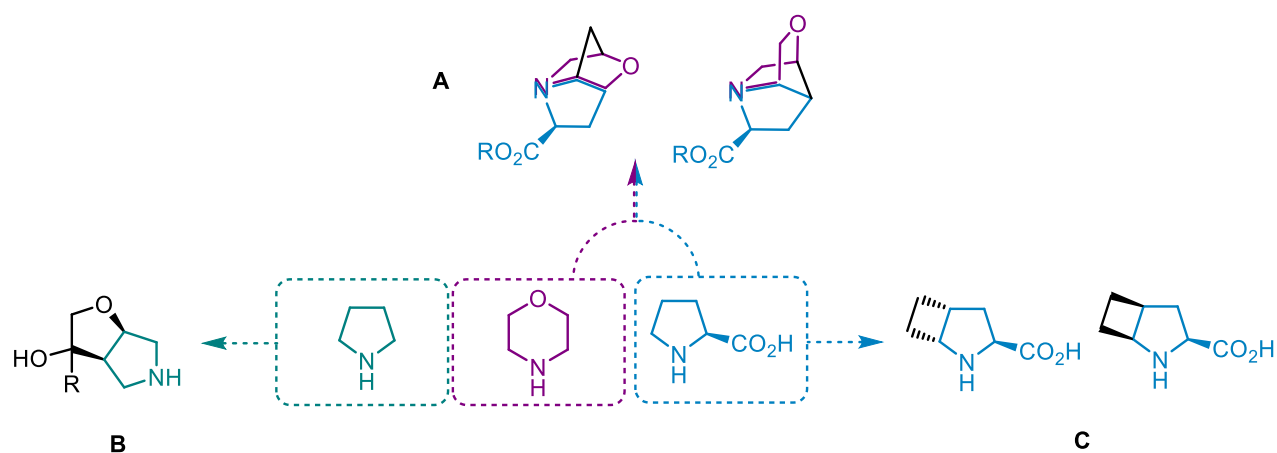


Figure 30. Vue d'ensemble des différents projets

Chapitre 2 – Système pyrrolidino morpholine ponté

L'introduction de contraintes dans des azahétérocycles saturés à six chaînons, à la conformation souple tel que la morpholine⁶⁵⁻⁶⁹, crée une topologie privilégiée dans laquelle l'orientation spatiale des paires d'électrons isolées sur les atomes d'azote et d'oxygène pourraient être optimales pour leur reconnaissance et interaction avec les récepteurs biologiques et les enzymes.⁷⁹ Afin de contraindre la conformation d'une morpholine, on peut créer un pont entre deux atomes de carbone du cycle comme montré dans le chapitre précédent (Figure 16). Cependant, la paire d'électrons sur l'atome d'azote peut toujours s'invertir via un changement d'hybridation¹¹²; l'incorporation d'un pont éthano peut alors apporter un second niveau de contrainte et mener à des structures tricycliques dont les paires d'électrons sont bien dirigées dans l'espace (Figure 31).

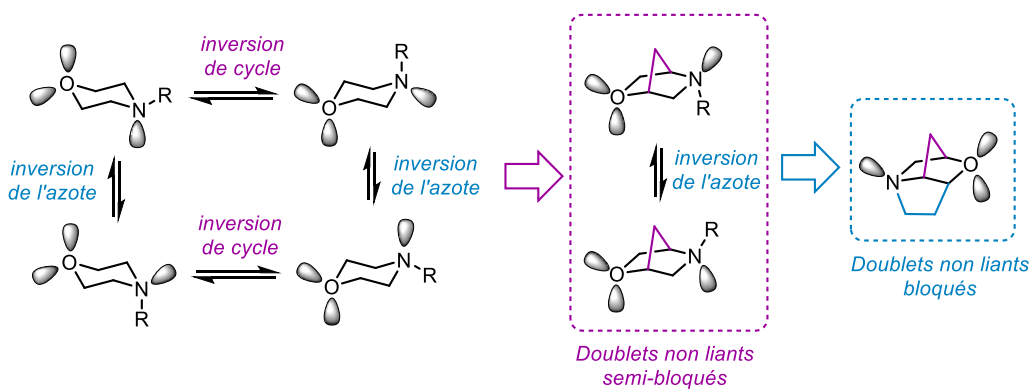


Figure 31. Flexibilité conformationnelle des morpholines et de leurs analogues bicycliques et tricycliques

1. Les alcaloïdes loline

Bien que ce type de structure soit très peu rapporté dans la littérature, elle est cependant présente dans divers produits naturels faisant tous partie d'une rare famille d'alcaloïdes (Figure 32). C'est le cas de la loline (**2.1**) et de la norloline (**2.2**) qui furent les premiers à être isolés du *Iolium temulentum* en 1892.^{113,114} La structure de la loline a été validée 80 ans plus tard par

Morehead par diffraction des rayons X.¹¹⁵ C'est aussi le cas de la N-acétyl norlooline (**2.3**) qui a été isolée dans le *fuestua arundinacea*¹¹⁶, du N-seneciolye norlooline (**2.5**),¹¹⁷ la lolidine (**2.6**),¹¹⁸ ou encore le N-formyle loline (**2.4**) qui est le membre de la famille des alcaloïdes loline le plus abondant.¹¹⁹

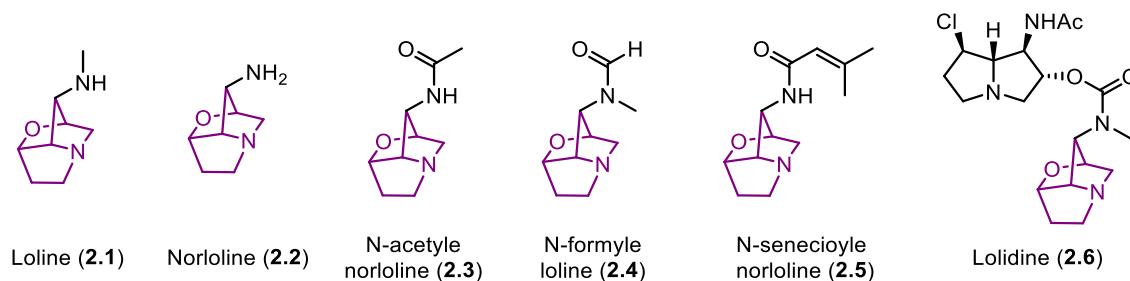


Figure 32. Structures des membres de la famille des alcaloïdes loline.

Les alcaloïdes loline sont réputés pour la chimioprotection qu'ils fournissent à leur plante hôte, en effet, ils sont toxiques pour les insectes et les pucerons, mais ont peu d'effets négatifs sur les mammifères.¹¹⁹ Ils peuvent aussi protéger leurs hôtes de stress environnementaux, tels que la sécheresse ou la compétition spéciale.

Ce type de structure tricyclique a aussi été utilisé en chimie médicinale. En effet, des dérivés de N-acylloline ont été synthétisés à partir de loline (**2.1**) et ont été testés sur trois lignées cellulaires tumorales humaines solides. Les dérivés des chaînes de 12 à 18 atomes de carbone (Figure 33 - **2.7-2.9**) ont présenté des cytotoxicités significatives (DE_{50} of 0.274 $\mu\text{g/ml}$) dans le carcinome du poumon humain A-549, le carcinome du sein humain MCF-7 et l'adénocarcinome du côlon humain HT-29.¹²⁰

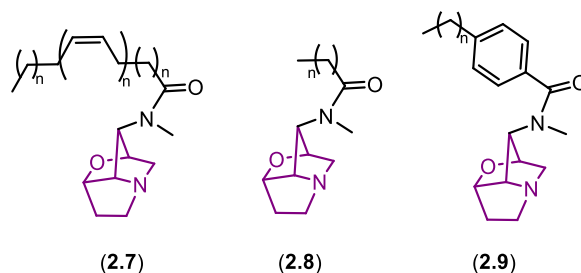


Figure 33. Structures génériques de dérivés de loline ayant des activités phytotoxiques et cytotoxiques

Une grande partie de ces dérivés (**2.7-2.9**) se sont retrouvés être significativement phytotoxiques contre la croissance de jeunes plants de luzerne et de ray-grass annuel, là où le groupe de dérivés de loline existant à l'état naturel qui ont été décrits précédemment (Figure 32 - **2.1-2.4**), ne présentent aucune phytotoxicité.^{121,122}

Parmi toutes les synthèses d'alcaloïde loline rapportées dans la littérature, plusieurs stratégies de cyclisation ont été adoptées dans le but de former la hexahydro-1H-1,6-époxyrrrolizidine. Celles-ci se regroupent en quatre catégories (Figure 34). Trauner¹²³ et Tufariello¹²⁴ ont obtenu les tricycles **2.15** et **2.17** par cyclisation de leurs pyrrolizidine **2.14** et **2.16** en utilisant l'alcool en position 2 comme nucléophile et le chlore en position 7 comme groupement partant. White¹²⁵ a adopté une stratégie similaire pour former **2.13**, mais cette fois en inversant la position du nucléophile et du groupement partant. Glass¹²⁶ et Wilson¹²⁷ ont quant à eux, utilisé une stratégie complètement différente passant par les bicycles 9-oxa-3-azabicyclo[4.2.1]nonane **2.19** et **2.21** et utilisant respectivement une ouverture d'époxyde intramoléculaire et une bromoamination intramoléculaire pour former **2.18** et **2.20**. Enfin Scheerer¹²⁸ utilise l'hexahydro-2H-furo[3,2-b]pyrrole **2.10** pour former **2.11** par déplacement intramoléculaire du mesylate par l'amine, une fois celle-ci déprotégée.

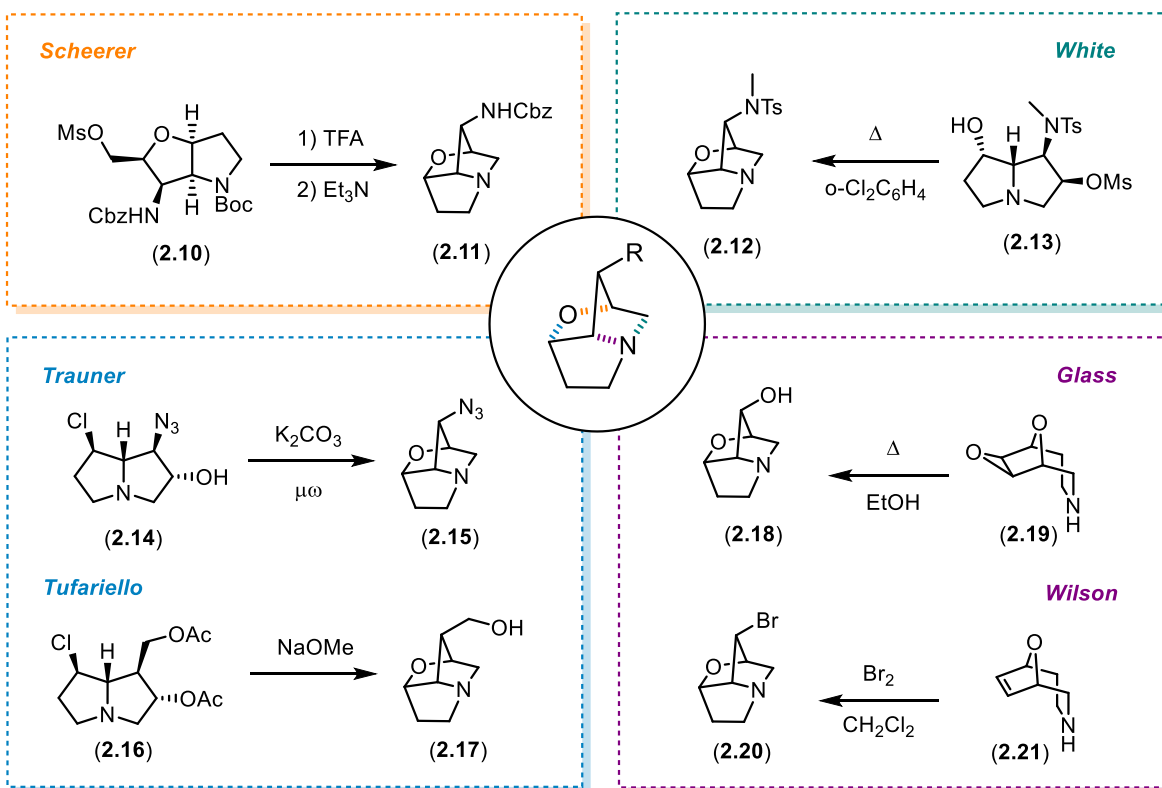


Figure 34. Méthodes de cyclisation du tricycle précurseur de la loline

1.5 Chimère morpholine-proline pontée

En nous inspirant de la structure de la loline, nous avons voulu créer des analogues fonctionnalisés à des positions encore jamais décrites dans la littérature. En effet, les chimères **2.22** et **2.23** provenant de la fusion des squelettes morpholine (**3**) et proline (**2**) (Figure 35), permettraient une diversification plus poussée ainsi que la génération de sels quaternaires ayant des effets pharmacologiques potentiels.¹²⁹

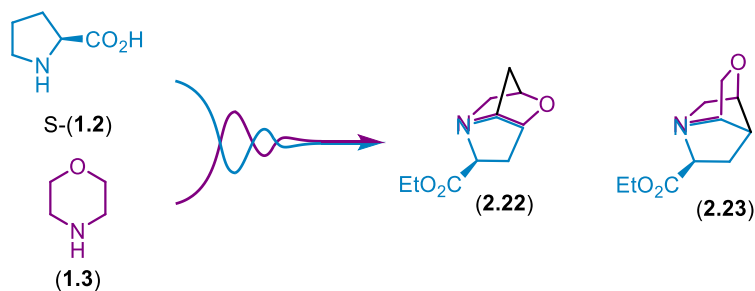


Figure 35. Structures des chimères morpholine-proline pontées

La contrainte de conformation imposée aux composés **A** et **B** orienterait les doublets d'électrons sur l'azote et l'oxygène dans des directions « Est-Ouest » et « Nord-Ouest » spatialement différentes, une caractéristique qui peut être utile dans le contexte de la conception peptidomimétique (Figure 36).^{130,131} La présence du groupe carboxyle comme point de fonctionnalisation permettrait de former plusieurs dérivés, de même que des chaînes alkyles en alpha de l'azote (R-A) qui pourrait combler de potentielles poches hydrophobes. L'atome d'oxygène et l'atome d'azote peuvent quant à eux faire des liaisons hydrogène avec différents acides aminés présents dans leur environnement, de même que la partie amine qui sous forme protonée peut aussi avoir des interactions de charge.

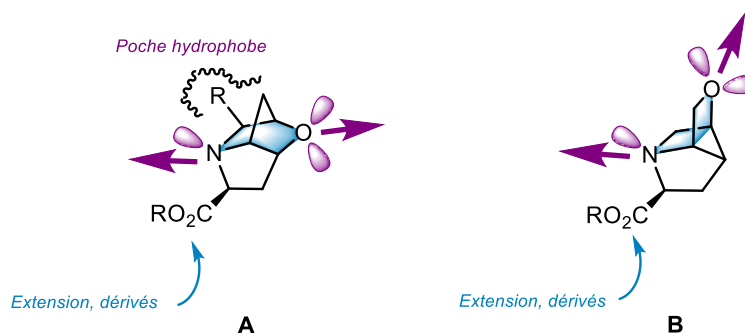


Figure 36. Orientation spatiale des paires d'électrons non liants des morpholines acides aminés

1.5.1 Précédentes morpholines acides aminés

C'est en 2016 que le concept de morpholines acides aminés contraintes a été rapporté pour la première fois par Hoffmann-La Roche.¹³² Dans leurs travaux, ils décrivent la synthèse de deux nouveaux acides aminés **2.28** et **2.33** qui sont obtenus en forme racémique (Figure 37). Leurs synthèses s'appuient essentiellement sur des halogénoaminations cyclisantes à partir de **2.24** et **2.29** qui permettent de former respectivement les pyrrolidines trisubstitués **2.25** et **2.30**. Une hydrolyse de l'acétate **2.25** et un changement de groupement fonctionnel donnent la prolinol **2.26** qui est ensuite tosylée et cyclisée une fois les éthers silylés déprotégés, pour former la morpholinol **2.27**. Dans le cas de **2.30**, une simple déprotection des deux éthers silylés permet de cycliser *in situ* pour former la morpholinol pontée **2.32**. Les deux acides aminés pontés **2.28** et

2.33 sont ensuite obtenus par des séquences d'oxydation et de déprotection des morpholinol **2.27** et **2.32**.

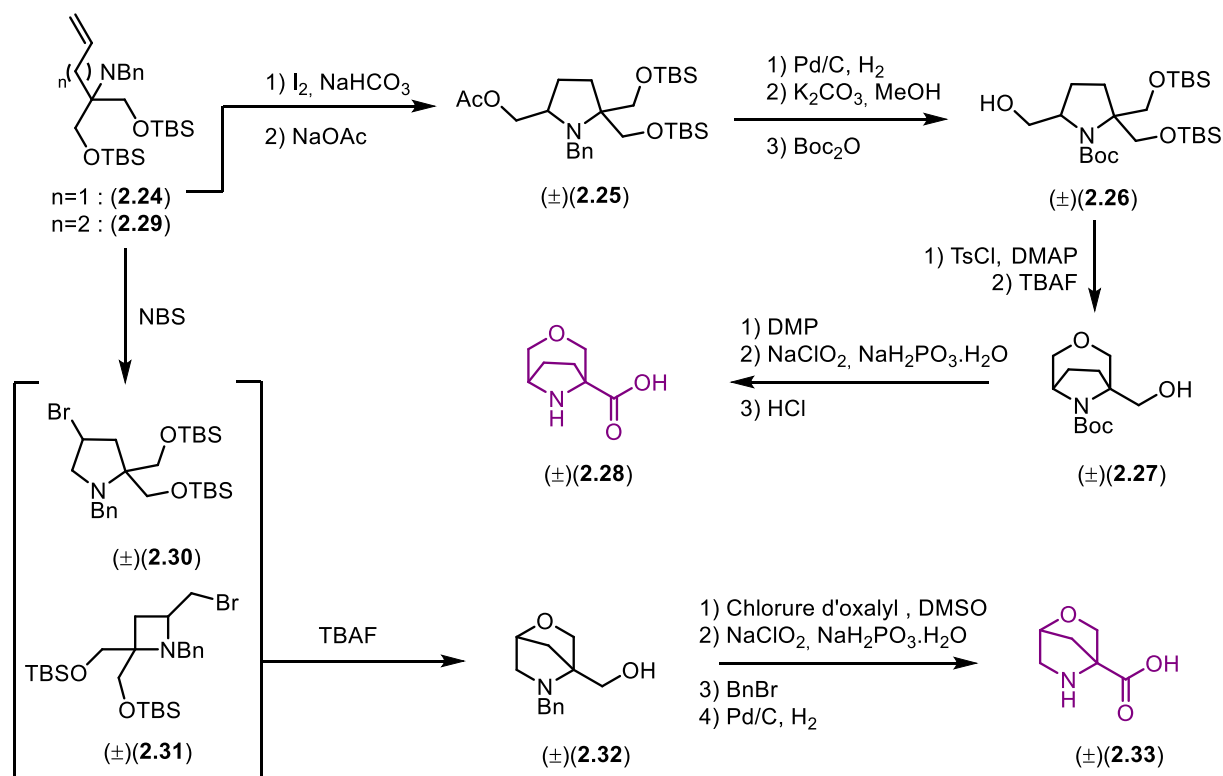


Figure 37. Voies de synthèse des morpholines acides aminés racémiques **2.28** et **2.33**

Un an plus tard, Hoffmann-La Roche montre une seconde fois leurs intérêts pour ces nouvelles structures en publiant une nouvelle voie de synthèse pour **2.33**, mais cette fois-ci de façon énantiosélective (Figure 38).¹³³ Leur synthèse commence par l'alkylation de l'hydroxyproline **2.34** avec du benzyle chlorométhyle éther (BOMCl) pour donner le mélange de diastéréoisomères **2.35**. En jouant sur l'ordre des réactions de déprotection et d'activation de l'alcool, les auteurs sont capables d'utiliser le groupement hydroxyle en position 4, soit comme un nucléophile (**2.37**) soit comme un groupement partant (**2.36**) ce qui leur permet après cyclisation et déprotection de former sélectivement soit (-)-**2.33** soit (+)-**2.33**.

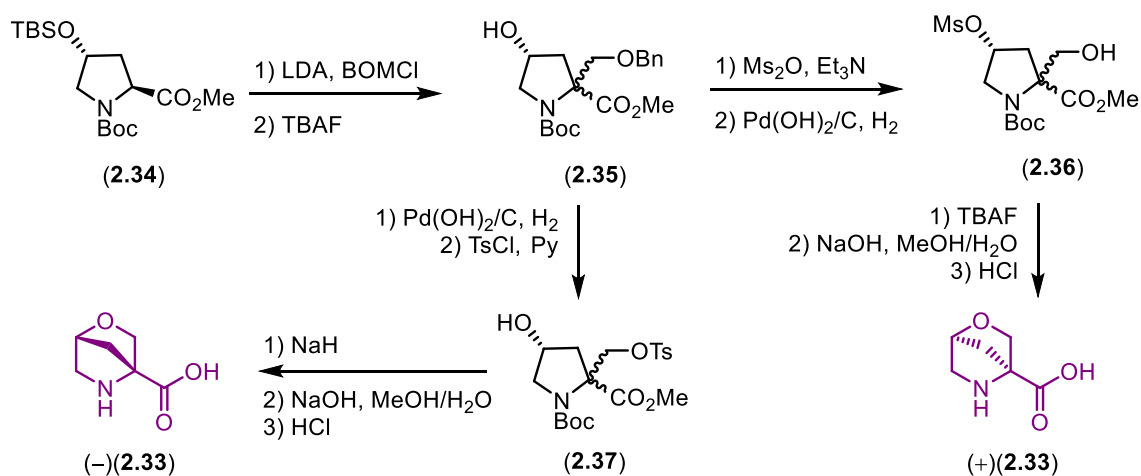


Figure 38. Voie de synthèse sélective des deux énantiomères de la morpholine acide aminé

2.33

Ils présentent aussi la synthèse d'une nouvelle morpholine acide aminé pontée racémique dans laquelle l'acide carboxylique n'est plus en jonction de pont (**2.40** - Figure 39). Leur synthèse commence par la pyrrolidine racémique **2.39** qui a été préparée à partir du pyrrole diester **2.38** en quatre étapes. Par la suite, la conversion de l'alcool secondaire en mésylate en tant que groupe partant ouvre la voie à une éthérisation intramoléculaire grâce à la déprotection ultérieure au TBAF des deux groupes TBS. Enfin une séquence d'oxydations et de déprotection leur fourni la morpholine acide aminé **2.40**.

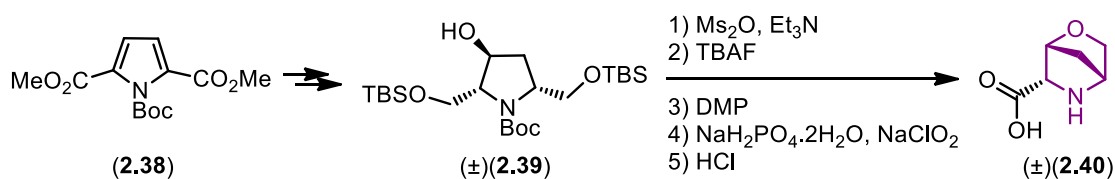


Figure 39. Voie de synthèse de la morpholine acide aminé (**2.40**)

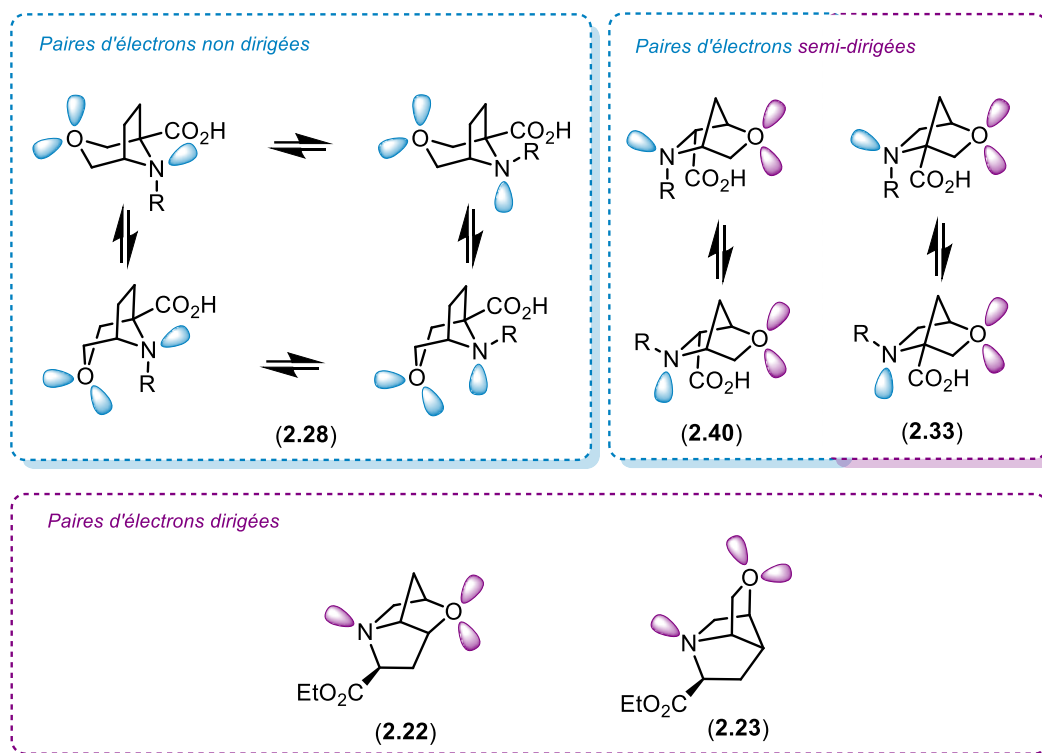


Figure 40. Flexibilité conformationnelle des morpholines acides aminés

Les morpholines acides aminés fusionnées sont très peu rapportées dans la littérature, à notre connaissance, les seuls exemples qui ont été décrits sont les composés **2.28**, **2.33** et **2.40**, tous synthétisés par Hoffmann-La Roche. Comparées aux morpholines acides aminés **2.22** et **2.23** que nous proposons, elles présentent certes l'avantage de pouvoir être fonctionnalisées au niveau de l'amine qui est secondaire, cependant comme le montre la Figure 40, nos morpholines ont l'avantage d'être complètement rigides, ce qui n'est pas le cas des morpholines acides aminés de Hoffmann-La Roche. Tout comme la tropine,¹³⁴ la morpholine **2.28** n'a pas une structure rigide, elle peut donc passer de la conformation chaise à bateau. Les morpholines **2.40** et **2.33** sont quant à elles semi-rigides à cause de l'inversion de l'azote¹¹² qui peut aussi avoir lieu pour **2.28**. Les composés **2.22** et **2.23** seraient donc les premières morpholines acides aminés complètement rigides, leur donnant une topologie privilégiée dans laquelle l'orientation spatiale des paires d'électrons et interactions sur les atomes d'azote et d'oxygène pourrait être essentielle pour leur reconnaissance par les récepteurs biologiques et les enzymes.

1.6 Synthèse

En vue d'obtenir les nouvelles chimères morpholine-proline pontées **2.22** et **2.23**, différentes méthodes de synthèse stéréocontrôlées ont été explorées. L'analyse rétrosynthétique (Figure 41) montre que les morpholines acides aminés pontées pourraient être obtenues par une substitution nucléophile de type 2 (S_N2) (**A**) à partir des intermédiaires (**B**), eux-mêmes pouvant être obtenus par homologation des lactones (**C**) par différentes méthodes (Figure 41). Ces lactones pourraient quant à elles, être obtenues en fonction de la sélectivité de la réaction de Baeyer-Villiger menée sur l'ester bicyclo[3:2:1]azaheptanone (**D**), lui-même facilement préparé à partir de l'énecarbamate (**E**).

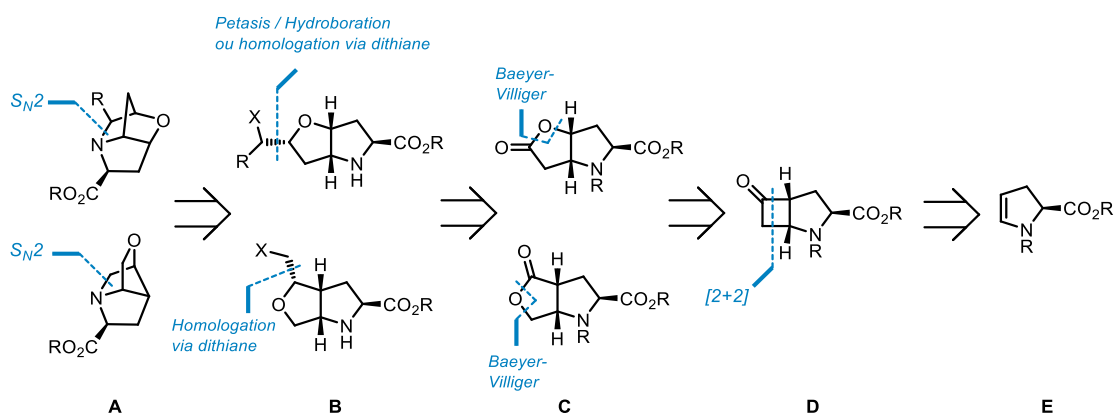


Figure 41. Analyse rétrosynthétique des morpholines acides aminés tricycliques

La synthèse commence avec la réduction de l'ester N-Boc pyroglutamique **2.40**, en utilisant du LiBHET_3 à -78°C , suivi d'un traitement avec du TFAA et de la DIPEA pour donner le produit d'élimination **2.41** (Figure 42). L'ène-carbamate **2.41** a ensuite été soumis à une cycloaddition dans les conditions de Correia et de ses collaborateurs¹³⁵ pour donner la dichlorocétone **2.42** avec une excellente diastéréosélectivité. Ce composé comporte différents points de fonctionnalisations, ce qui fait de lui un excellent motif de diversification (Annexe B). La dichlorocétone **2.42** est ensuite réduite en utilisant du Zn en milieu acide pour donner le bicyclo[3:2:1]azaheptanone éthyle ester **2.43** connu²⁶ avec un bon rendement. Enfin, la cétone **2.43** a été soumise à une oxydation de Baeyer-Villiger donnant un mélange 7:3 de lactones **2.44** et **2.45**.

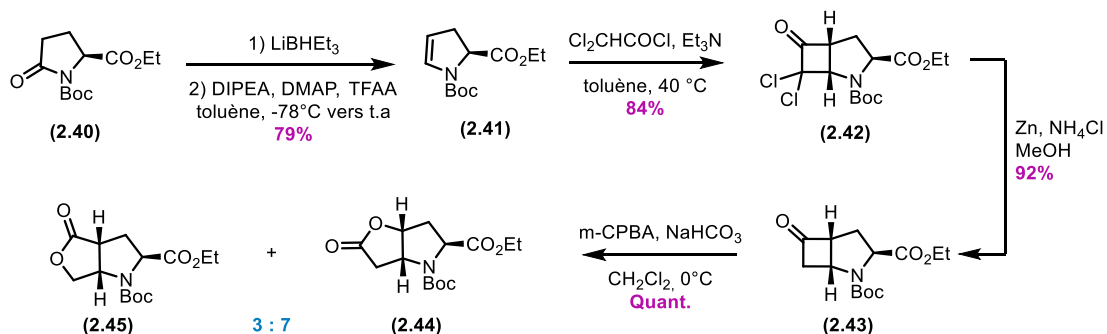


Figure 42. Voie de synthèse des lactones **2.44** et **2.45**

1.6.1 Sélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2]

Malgré le mécanisme de cycloaddition $[\pi 2_a + \pi 2_s]$ de cétones en oléfine proposé initialement par Woodward et Hoffmann, il est maintenant largement admis qu'un processus hautement asynchrone $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$, impliquant un processus dipolaire, pourrait fonctionner par mécanisme concerté ou par étapes.¹³⁶ Bien que la cycloaddition impliquant l'énecarbamate endocyclique **2.41** ait été effectuée dans un solvant non polaire (cyclohexane), il semble qu'un mécanisme par étape, faisant intervenir la formation d'intermédiaires zwitterioniques soit le plus probable.¹³⁷ L'interaction électrostatique interne entre l'énolate et la partie N-acyliminium pourrait aider à stabiliser l'état de transition et l'intermédiaire proposés dans un solvant non polaire (Figure 43). La stéréosélectivité observée pour le cycloadduit **2.42** est quant à elle, clairement expliquée par l'encombrement d'une face du éne-carbamate par l'ester éthylique et donc par l'approche orthogonale préférée du cétène sur l'autre face, moins encombrée.

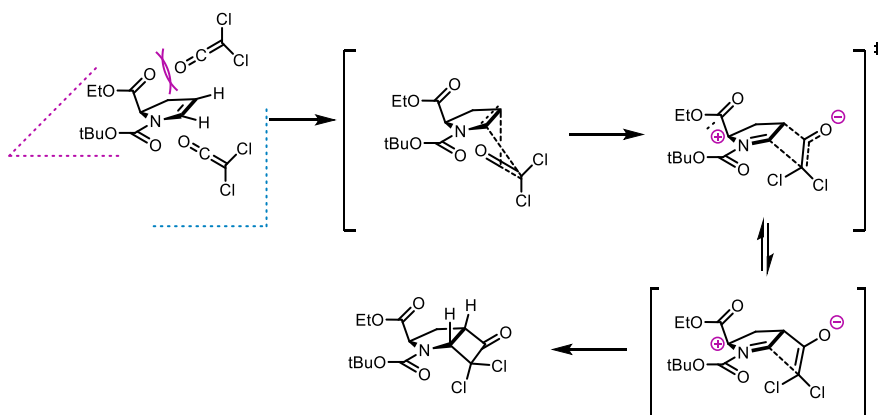
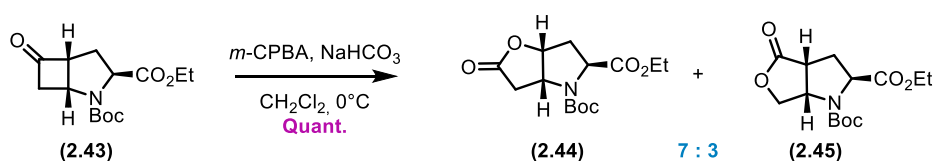


Figure 43. Mécanisme de cycloaddition [2 + 2] entre l'énecarbamate endocyclique et le dichlorocétène

1.6.2 Sélectivité de la réaction Baeyer-Villiger

La formation de la lactone **2.45** en tant qu'isomère minoritaire dans la réaction de Baeyer-Villiger sur la cétone **2.43**, est intéressante compte tenu des précédents travaux rapportés par Correia sur l'ester t-butylique¹³⁵ et la cétone **2.46**¹³⁸. La réaction de Baeyer-Villiger appliquée à la cétone **2.46** ne forme que la lactone attendue **2.47**, à ce même titre la cétone **2.43** ne devrait donner que l'isomère **2.44**.



Travaux de Correia

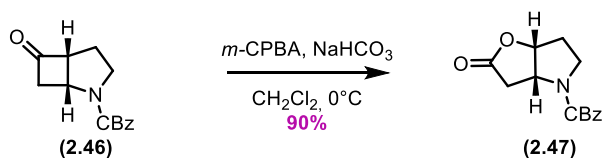


Figure 44. Comparaison des ratios obtenus lors des réactions de Baeyer-Villiger

En effet lorsqu'une charge positive se forme sur l'oxygène marqué en rouge après le départ de l'acide carboxylique (ArCOOH) dans l'intermédiaire **A** (Figure 45), le groupe le plus riche en électrons migre vers l'oxygène pour le stabiliser. Le carbone secondaire C5 est naturellement plus riche en électrons que le carbone primaire C7, ce qui devrait expliquer la formation exclusive de l'isomère **2.44**.

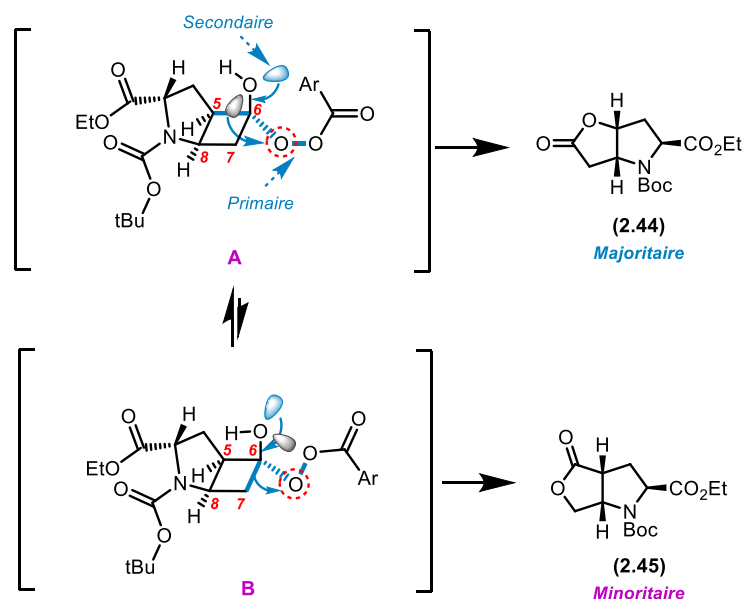


Figure 45. Sélectivité de la réaction de Baeyer-Villiger en considérant l'intermédiaire de Criegee

Il est aussi important de noter qu'un alignement spécifique est nécessaire pour que le réarrangement puisse se faire. Le groupe migrant doit être antipériplanaire à la liaison O-O du groupe partant (effet stéréoelectronique primaire) et antipériplanaire à un doublet d'électrons de l'oxygène de l'alcool (effet stéréoelectronique secondaire)¹³⁹. Cependant, l'alignement parfait avec des effets stéréoelectroniques favorables dans les deux intermédiaires **A** et **B** ne permettent pas d'expliquer la différence de sélectivité en présence de l'ester éthylique (Figure 45).

Nous avons donc voulu regarder si la présence d'un ester pouvait avoir un effet sur la densité électronique des carbones C₇ et C₅, et donc modifier la sélectivité, pour pousser à former aussi l'isomère minoritaire **2.45**. Pour ce faire, nous avons regardé les variations des déplacements chimiques en RMN du carbone 13 (¹³C) des composés **2.46** et **2.43** qui pourraient refléter certains effets électroniques dans l'intermédiaire de Criegee (Figure 46). Aux vues des déplacements chimiques identiques des carbones C₇ des deux bicycles **2.46** et **2.43**, l'ester ne semble pas avoir d'effet sur la densité électronique à cette position. On peut cependant observer que le carbone C₅ en présence de l'ester, est légèrement plus faible en électron, avec un léger blindage de 1.9 ppm, ce qui pourrait expliquer la formation du sous-produit **2.45**.

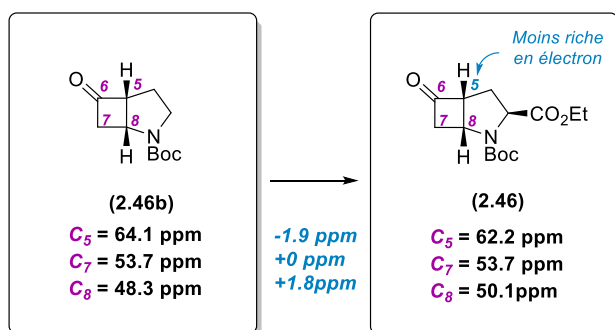


Figure 46. Sélectivité de la réaction de Baeyer-Villiger en considérant la densité électronique des carbones C5 et C7

1.6.3 Voie de Petasis

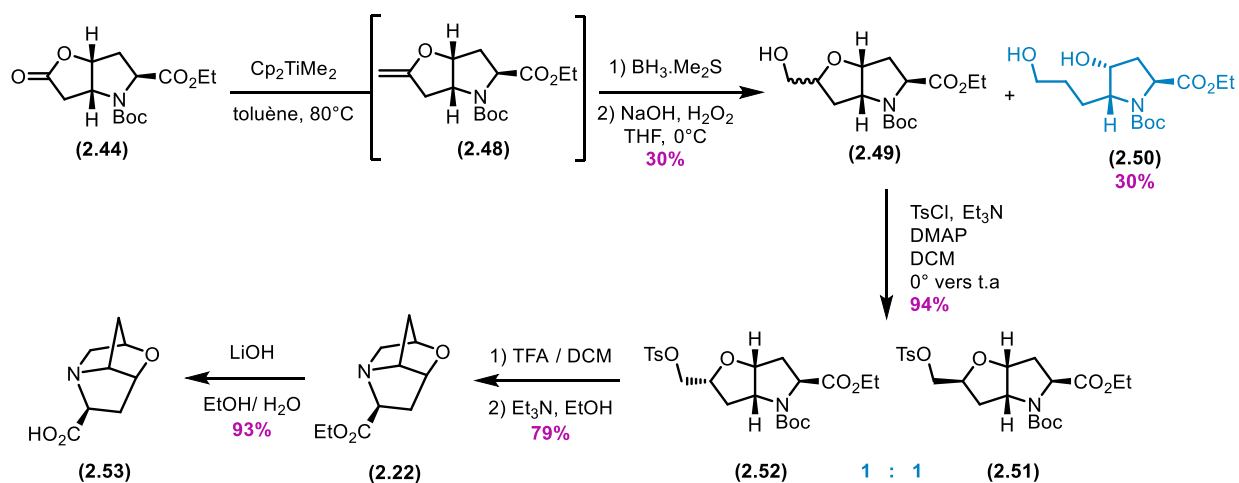


Figure 47. Voie de synthèse de **2.22** par methylation de Petasis

La synthèse continue avec la lactone **2.44** qui est soumise à une méthylation de Petasis,¹⁴⁰ pour donner l'énol éther exo **2.48**. Même si des systèmes similaires ont été décrits comme stables et purifiables sur silice,^{141,142} nous n'avons pas pu isoler **2.48** sans observer de dégradations importantes. L'énol éther **2.48** a donc été engagé dans l'étape suivante après un simple traitement au pentane pour faire précipiter la majorité des oxydes de titane formé au cours de la réaction de méthylation. L'hydroboration du composé intermédiaire **2.48** avec $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ nous donne le mélange d'alcools non séparables **2.49**, qui s'avère être à un ratio 1 : 1 au vu des résultats obtenus après la formation des tosylates correspondants **2.51** et **2.52**. Cette faible diastéréosélectivité peut s'expliquer par la taille de BH_3 qui lui permet aussi bien d'approcher la

face concave ou convexe de l'énol éther **2.48**. Il a été essayé d'utiliser un borane plus encombré, tel que le 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonane), cependant, nous n'avons obtenu qu'un mélange complexe non exploitable. Un autre problème pour cette étape d'hydroboration est la formation du sous-produit **2.50** à hauteur de 30%.

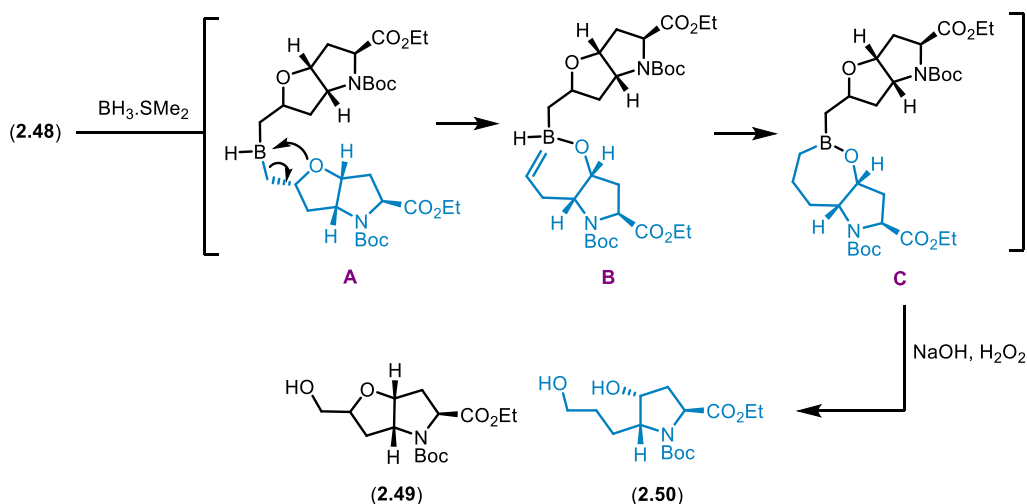


Figure 48. Mécanisme de formation du diol **2.50** lors de la réaction d'hydroboration

L'hydroboration d'énol éther est connue pour être extrêmement sensible à la présence d'acide de Lewis qui peuvent catalyser une élimination de l'organoborane intermédiaire.¹⁴³⁻¹⁴⁷ Dans notre cas, les sels de titane encore présents dans le milieu réactionnel pourraient jouer ce rôle, une seconde possibilité serait que le bore joue le rôle d'acide de Lewis (Figure 48). L'activation de l'oxygène du cycle tétrahydrofurane par le borane (**A** - Figure 48), pourrait conduire à une syn-élimination concertée pour former la chaîne allyle (**B** - Figure 48), qui à son tour peut être complexée par l'hydrure de borane pour donner le cycle à 7 chaînons **C**, qui une fois oxydé nous donnerait le diol **2.50**.

Malgré les problèmes rencontrés aux étapes précédentes, le carbamate **2.52** une fois déprotégé a pu déplacer le tosylate pour donner la morpholine tricyclique **2.22** avec un bon rendement. L'ester a ensuite été hydrolysé et passé sur résine acide (Dowex 50 H⁺) pour donner l'acide aminé libre **2.53**, dont la structure a été prouvée par rayons X (Figure 49).

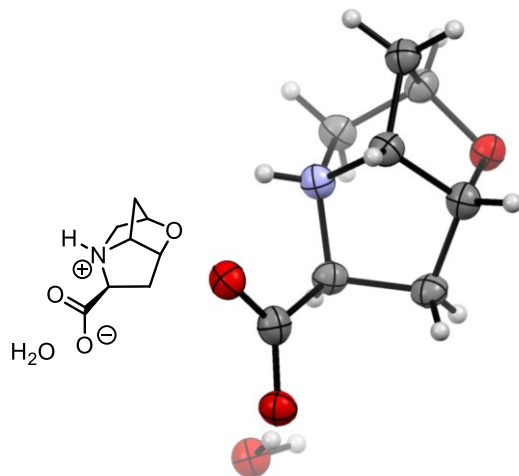


Figure 49. Représentation ORTEP de (**2.53**) (hydraté)

À cause des problèmes de répétabilité encourus lors des étapes de méthylation et d'hydroboration, ainsi qu'au faible rendement global de 10% dû à des problèmes de sélectivité ou à la formation de sous-produits, nous avons décidé de développer une voie plus fiable faisant intervenir la chimie des dithianes.

1.6.4 Voie alternative : dithianes

Cette nouvelle synthèse commence par la formation *in situ* du lithiodithiane qui est additionné sur la lactone **2.44** pour donner la lactole **2.54** correspondante avec un rendement modéré de 63% (Figure 50). En essayant d'optimiser cette étape, nous nous sommes rendus compte que la réaction n'allait jamais à l'achèvement et que plus la réaction se prolongeait plus le produit de départ se dégradait. Nous avons donc décidé de stopper la réaction au bout de 2h après le retour à température ambiante pour pouvoir recycler le produit de départ **2.47** à hauteur de 30%, tout en conservant le même rendement. La lactole **2.54** a ensuite été désoxygénée via l'ion oxacarbénium pour donner le dithiane **2.55** comme produit principal, s'expliquant par l'approche de l'hydruire de triéthylsilane par la face convexe, la moins encombrée (Figure 51). Des traces de l'isomère minoritaire ont été observées par RMN mais le produit n'a pas pu être isolé. Le produit d'élimination **2.56** se forme aussi à hauteur de 20%.

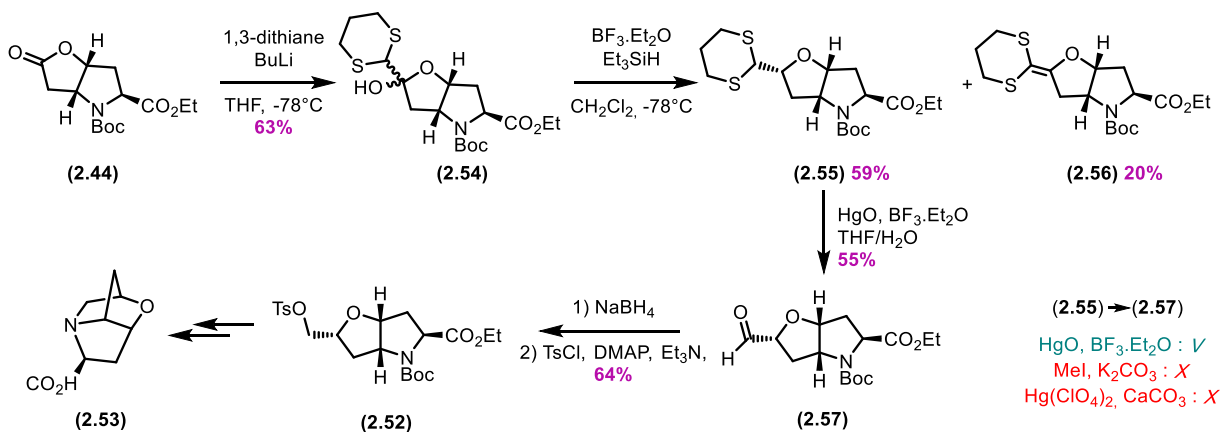


Figure 50. Voie de synthèse de **2.22** par addition de dithiane

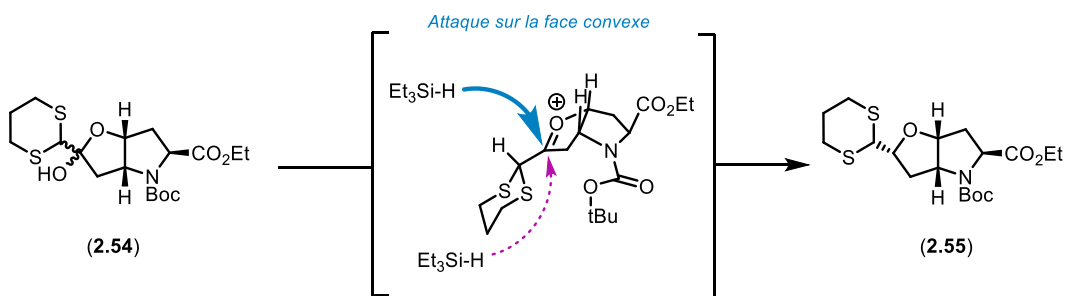


Figure 51. Sélectivité de la réaction de désoxygénation de la lactole **2.54**

Par la suite, différentes conditions de réduction du dithiane **2.55** ont été essayées (Figure 50), malheureusement sans succès, le produit de départ étant récupéré à chaque fois. Seul le traitement avec HgO et BF₃.Et₂O a conduit à la formation de l'aldéhyde **2.57** avec un rendement moyen. Enfin après réduction au NaBH₄ et tosylation, nous obtenons le même tosylate **2.52** que dans la première voie de synthèse (Figure 47). La morpholine acide aminé **2.53** a ensuite été obtenue dans les mêmes conditions que présentées précédemment (Figure 47). Le rendement global de cette voie de synthèse est de 10% ce qui est équivalent à la voie de synthèse précédente, cependant la voie des dithianes est parfaitement répétable, contrairement à la voie de méthylation de Petasis (Figure 47).

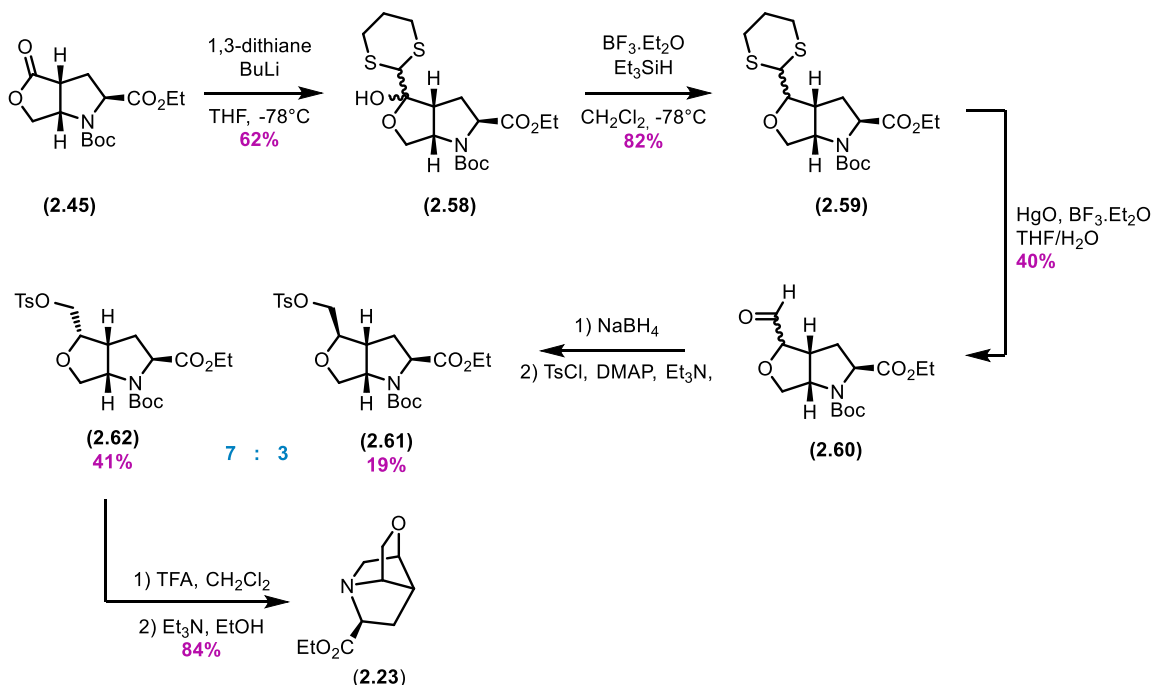


Figure 52. Voie de synthèse de la morpholine acide aminé **2.23**

En partant du régiomère minoritaire de la Bayer-Villiger **2.45**, il est possible de suivre les mêmes séquences réactionnelles qui ont été effectuées précédemment sur la lactone **2.47** pour synthétiser la morpholine acide aminé tricyclique **2.23**. On peut noter cependant quelques différences lors de la réaction de désoxygénation, où un mélange de diastéréoisomères inséparables est obtenu (**2.59**- Figure 50). Aux vues du ratio obtenu pour les tosylates **2.62** et **2.61**, il semblerait que la diastéréosélectivité de cette étape de désoxygénation soit plus faible pour **2.58** que pour **2.55**. On peut noter cependant que seulement des traces du produit d'élimination ont été observées lors de cette réaction. Nous avons réussi à synthétiser la chimère morpholine-proline **2.23** avec un rendement global de 7%, sa structure a pu être prouvée par RMN 2D.

1.6.5 Fonctionnalisation

Afin d'introduire une fonctionnalité supplémentaire dans la morpholine pontée **2.53**, nous avons envisagé d'ajouter un substituant à proximité de l'atome d'azote tertiaire. La fonction aldéhyde présente sur le composé intermédiaire **2.57** pourrait servir de point de fonctionnalisation par addition de différents nucléophiles. Afin d'illustrer cette possibilité, MeMgCl a été ajouté en

présence de $\text{LaCl}_3 \cdot \text{LiCl}$ ¹⁴⁸ sur l'aldéhyde en question **2.57** pour donner un mélange d'alcools **2.63** inséparables. La diastéréosélectivité de cette réaction peut être appréciée après tosylation des alcools **2.63** avec un ratio de 9 :2 pour les tosylates **2.65** et **2.64**. On a notamment pu remarquer par suivi chromatographique (Figure 53), que cette réaction de tosylation était relativement lente (30h), et qu'elle était plus rapide pour l'alcool de configuration (*S*) que pour l'alcool de configuration (*R*). D'autres tentatives de fonctionnalisation de la chimère morpholine proline pontée **2.53** ont été menées, mais sans succès (Annexe C).

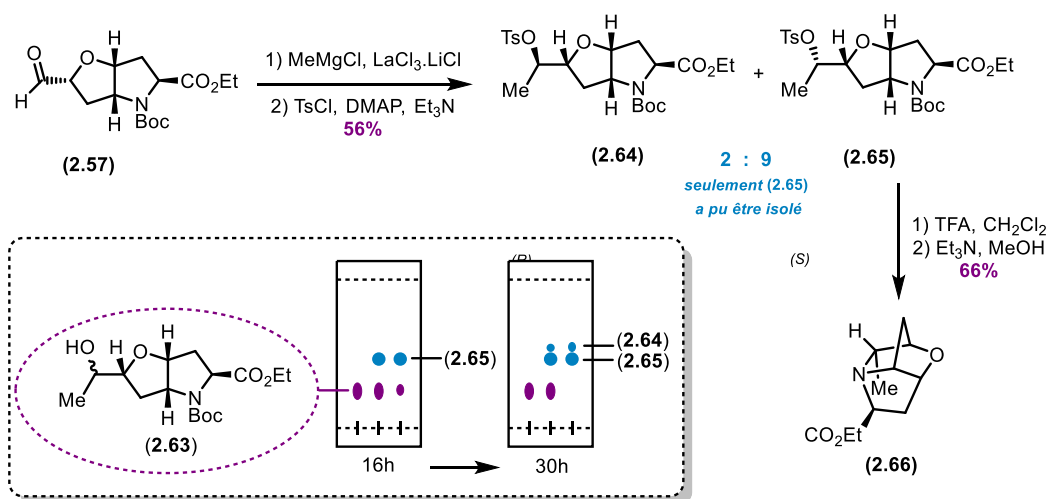


Figure 53. Voie de synthèse de la morpholine fonctionnalisée **2.66**

La formation des deux diastéréoisomère lors de la réaction pourrait être rationalisée par divers modèles.¹⁴⁹ Aux vues des conditions expérimentales, on pourrait naturellement penser à un modèle faisant intervenir une chélation des deux atomes d'oxygène du cycle furane et de l'aldéhyde avec un métal (La ou Mg) (**A**- Figure 54),^{150,151} cependant le produit issu de ce modèle n'est pas le produit majoritairement observé. Il est alors probable que la diastéréosélectivité en faveur du composé **2.65** puisse être expliquée par une chélation du métal avec l'aldéhyde et le groupement Boc (**B**- Figure 54), où le nucléophile viendrait ensuite attaquer du côté le moins encombré. Des sélectivités similaires ont par ailleurs été rapportées dans la littérature pour des substrats similaires aux nôtres.¹⁵²

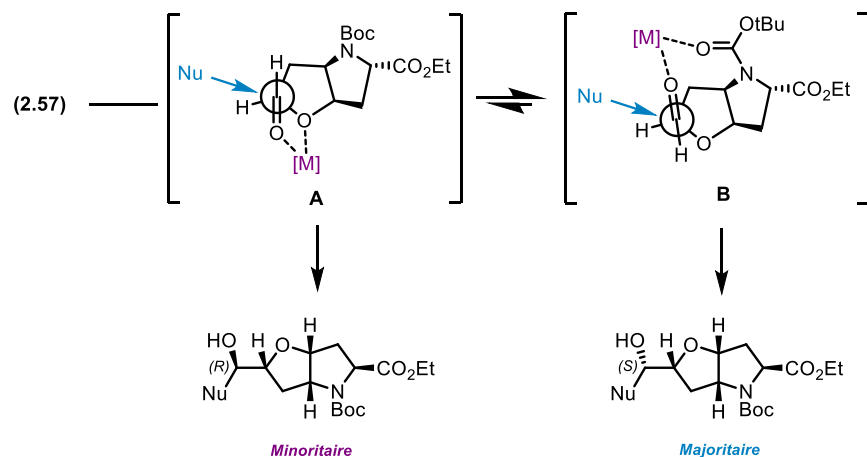


Figure 54. Sélectivité de la réaction de Grignard sur l'aldéhyde **2.57**

Le tosylate **2.65** est ensuite exposé aux conditions de cyclisation usuelles (Figure 53), pour former la morpholine aminoester **2.66** dont la structure a été prouvée par RMN 2D (Figure 55). En effet, les taches de corrélations présentes sur le spectre NOESY nous montrent que le groupement méthyle est proche spatialement des protons H_b, H_d ce qui prouve que le méthyle est en position endocyclique.

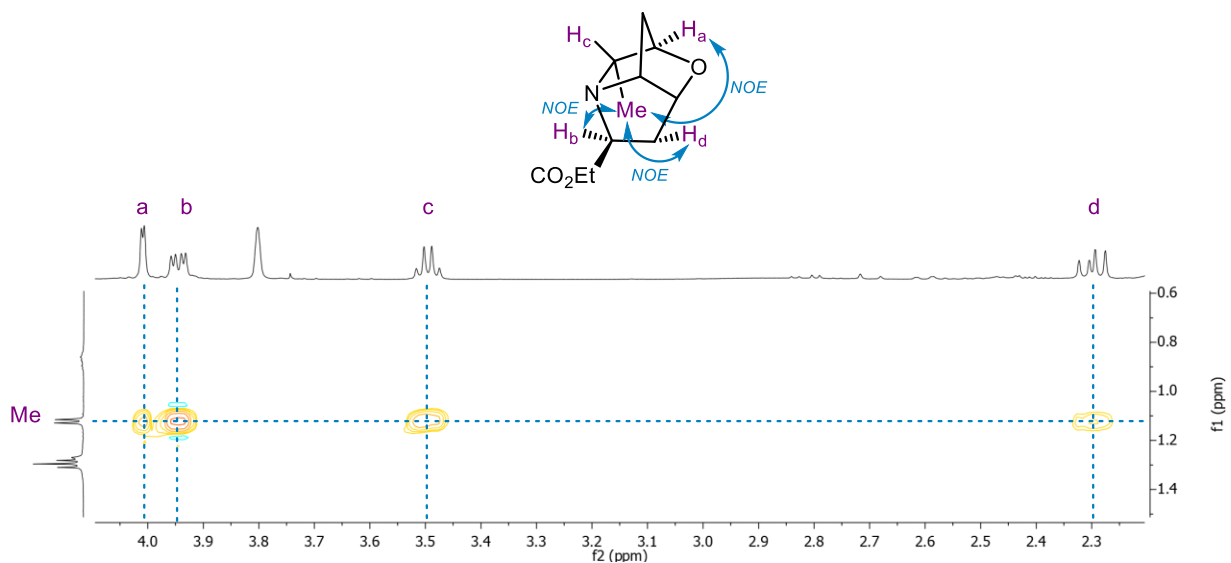


Figure 55. Validation de structure pour **2.66** par RMN 2D NOESY

1.7 Étude de la basicité par DFT

Nombreux médicaments actuellement sur le marché contiennent un ou plusieurs atomes d'azote basiques,² car ils contribuent en grande partie aux propriétés moléculaires pertinentes. En effet, la protonation ou non des atomes d'azote basiques dans l'environnement biologique peut non seulement être critique pour la puissance de liaison à la cible, mais affecte également des propriétés telles que la lipophilicité ou encore la perméabilité des membranes.¹⁵³ Afin de comparer les basicités relatives des atomes d'azote tertiaires des chimères morpholine-proline pontées **2.22** et **2.23**, le Dr. Gilles Berger a effectué une analyse par DFT en utilisant la N-méthyl morpholine 2,5-bicyclique **2.67** comme référence. Contrairement aux morpholines **2.22** et **2.23**, dont l'unique paire d'électrons sur l'azote est fixée spatialement par l'introduction d'une contrainte supplémentaire, le groupe N-méthyle de la morpholine pontée **2.67** peut adopter une position équatoriale ou axiale avec des différences d'énergies inférieures à 1 kcal.mol⁻¹ entre les deux conformères, ce qui se situe dans la limite d'erreur du calcul (Figure 56).

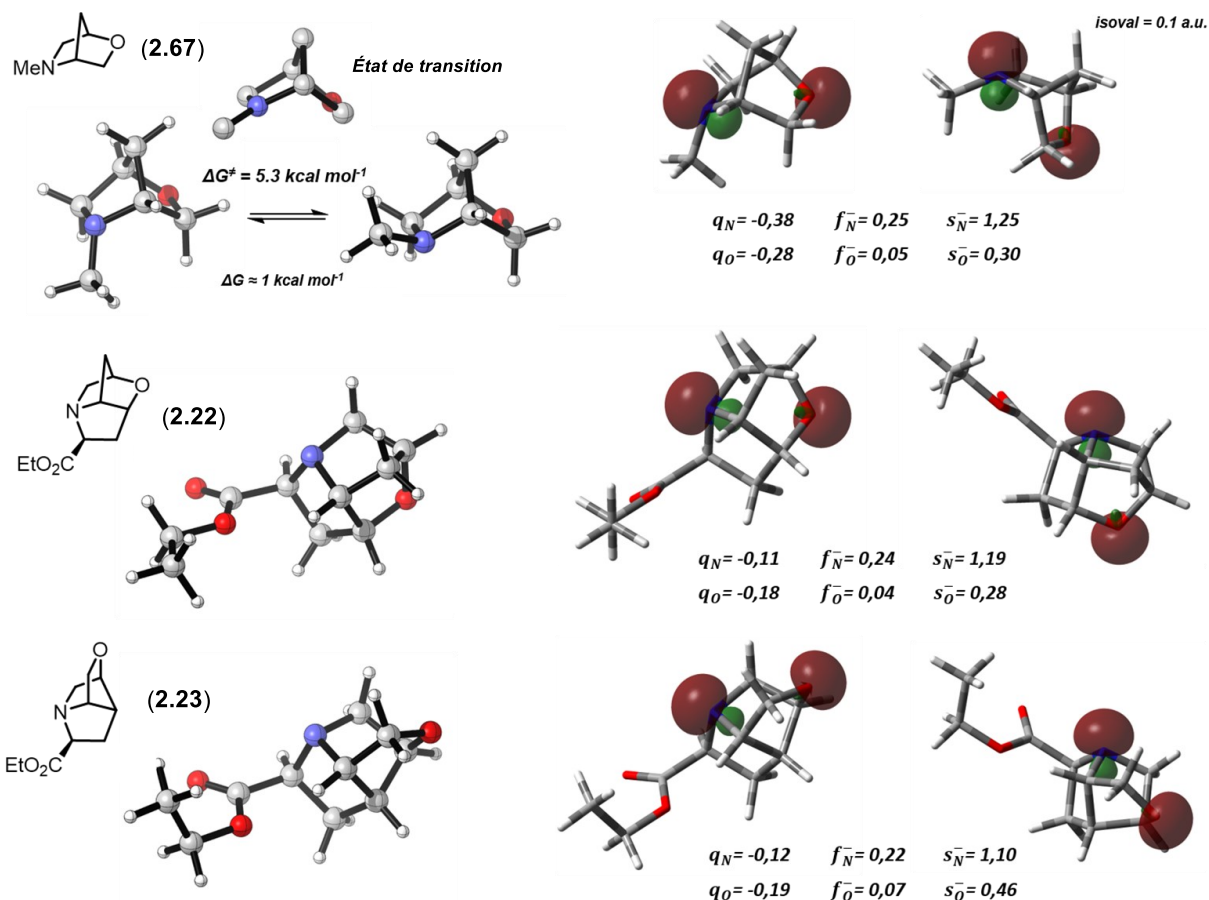


Figure 56. Géométries optimisées par DFT et indices de réactivité

Les charges atomiques, les indices de Fukui et la mollesse locale ont été calculés en tant qu'indicateurs de la basicité des sites N et O (Figure 56).^{154,155} Une charge (q) plus négative ainsi que des valeurs positives plus élevées pour f - et s - devraient indiquer une basicité plus élevée, les fonctions de Fukui et la douceur locale étant de meilleurs indicateurs que les charges atomiques. Comme prévu, l'azote est largement plus basique que l'oxygène. Il existe une petite différence entre les trois composés lors de la comparaison des atomes d'azote, la basicité diminuant dans l'ordre **2.67**, **2.22** et **2.23**, à la fois à partir des indices de Fukui et des molleses locales. Ces descripteurs de réactivité sont entièrement basés sur des effets électroniques, reflétant la tendance de l'atome d'azote à partager sa paire d'électrons avec un accepteur, ils ne prennent donc pas en compte les effets stériques.

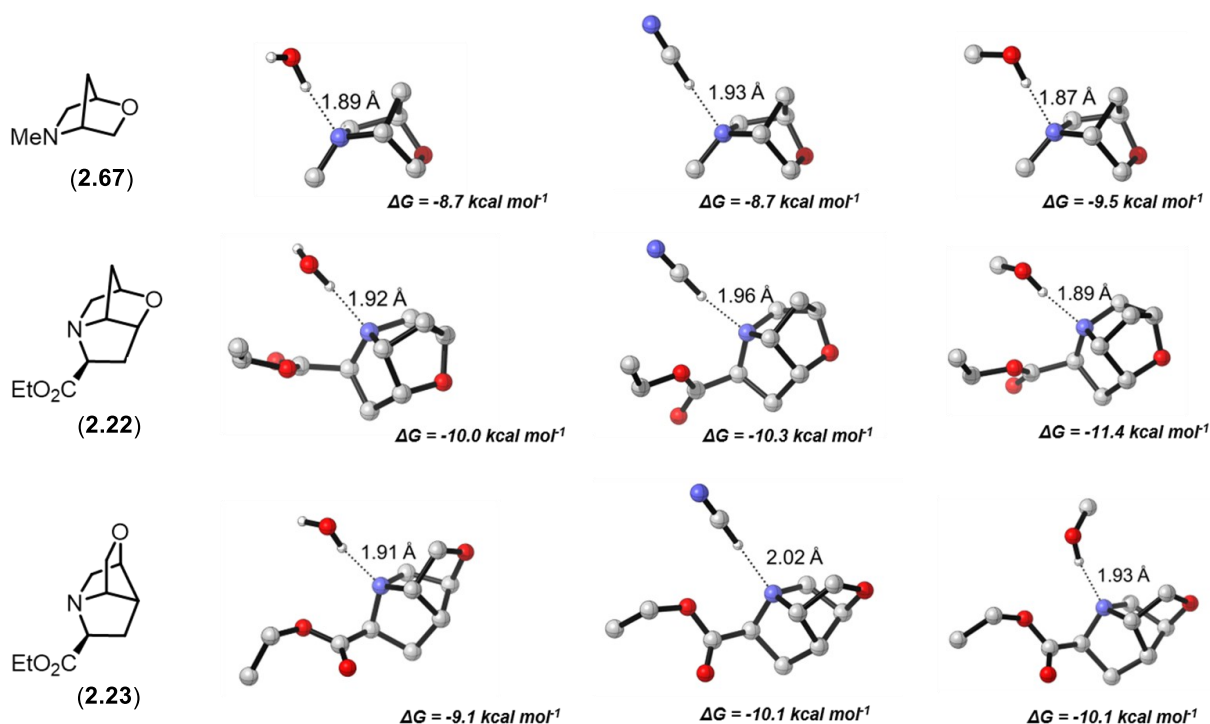


Figure 57. Correction contrebalancée des énergies d'interaction avec l'eau, l'acide cyanhydrique et le méthanol par l'intermédiaire de liaisons hydrogène

Afin d'inclure les effets stériques et d'estimer à la fois la basicité et la force des donneurs de liaisons hydrogène, nous avons calculé les énergies d'interaction avec l'eau, l'acide cyanhydrique

et le méthanol (Figure 57). Compte tenu de la longueur des liaisons hydrogène, les calculs suggèrent que les forces de la liaison hydrogène diminuent dans l'ordre **2.67**, **2.22** et **2.23**, conformément au classement des basicités. Si nous considérons les énergies d'interaction, qui prennent également en compte les interactions de Van der Waals avec d'autres parties des molécules, le classement passe à **2.22** > **2.23** > **2.67**, mais cela est très probablement dû à des interactions stabilisatrices supplémentaires de l'ester éthylique, abaissant les énergies libres de la formation de liaison H pour **2.22** et **2.23**. Par conséquent, à titre d'estimation qualitative, les longueurs des liaisons hydrogène et les basicités de l'atome d'azote décrivent mieux les interactions avec les accepteurs externes.

1.8 Conclusion

Nous avons rapporté différentes voies de synthèse pour l'obtention des premières chimères morpholine-proline ayant une structure tridimensionnelle complètement rigide. La première s'appuyant sur une homologation de lactone via réaction de méthylation de Petasis et hydroboration de l'éther d'énol exocyclique formé. La seconde sur une homologation de lactone *via* la chimie des dithianes. Ces synthèses offrent la possibilité d'obtenir rapidement un large éventail d'analogues fonctionnalisés en alpha de l'azote tertiaire ou au niveau du groupement ester, grâce à des intermédiaires fonctionnalisables en milieu et fin de synthèse. Une étude DFT a aussi été menée par Dr. Gilles Berger, qui nous a permis de comparer la basicité de nos nouvelles chimères, qui se sont avérées avoir une basicité légèrement inférieure à la simple morpholine 2,5 pontée. La rigidité de ces structures a été rendue possible par l'introduction d'une contrainte supplémentaire aux morpholines 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane connues, elle permet notamment aux doublets d'électrons des atomes d'azote et d'oxygène d'être parfaitement orientés dans l'espace, dans une orientation relative «Est-Ouest» ou «Nord-Ouest», qui pourrait s'avérer utile pour la conception de peptidomimétique.

Chapitre 3 – nouvelles pyrrolidines oxabicycliques

1.9 Les cyclopentan[c]pyrroles

Les cyclopentan[c]pyrroles substitués en position 4 sont très répandus dans la littérature (Figure 58) (Basée sur une recherche SciFinder⁷⁰ effectuée le 18 juin 2020 où la substitution a été bloquée à toutes les positions, à l'exception de l'azote et de la position 4). Ils sont notamment connus pour leurs propriétés analgésiques.

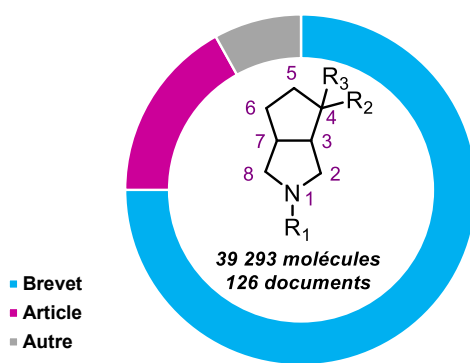


Figure 58. Structure générale des cyclopenta[c]pyrroles

En effet en 1996 Ortho Pharmaceutical¹⁵⁶ furent les premiers à breveter une série de 4-arylcyclopentan[c]pyrroles (**3.1** - Figure 59), étant rapportés comme de puissants analgésiques. Leur diversification reposait sur la cétone intermédiaire **3.6** qui pouvait être obtenue par cycloaddition 1,3-dipolaire entre la cyclopentadione **3.5** et l'ylures d'azométhine formé *in situ* (Figure 60). La cétone pouvait ensuite être fonctionnalisée par addition de divers organolithiens.

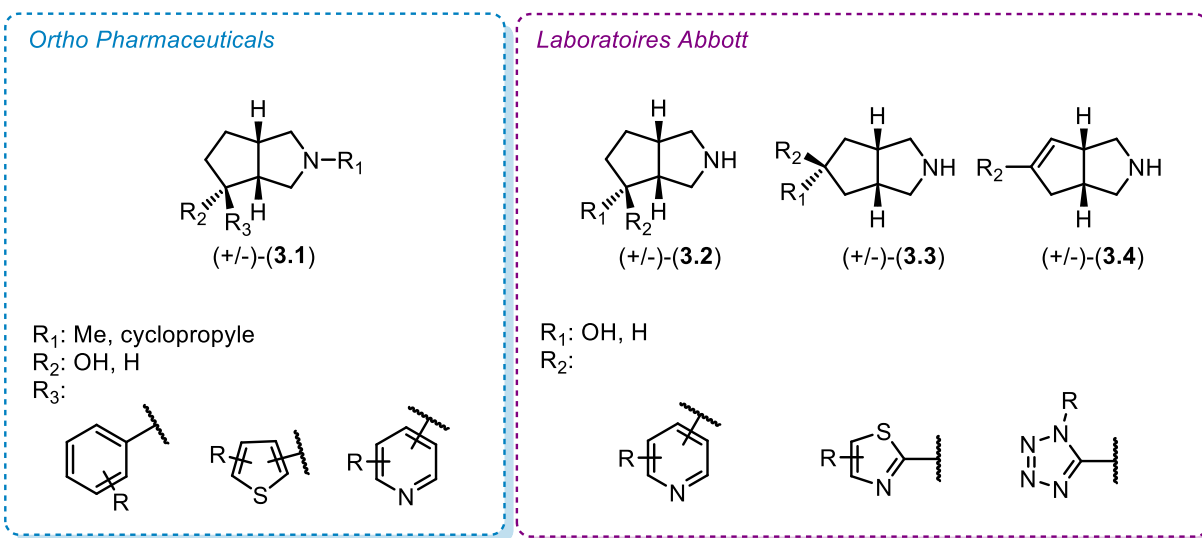


Figure 59. Cyclopenta[c]pyrroles brevetés comme analgésiques.

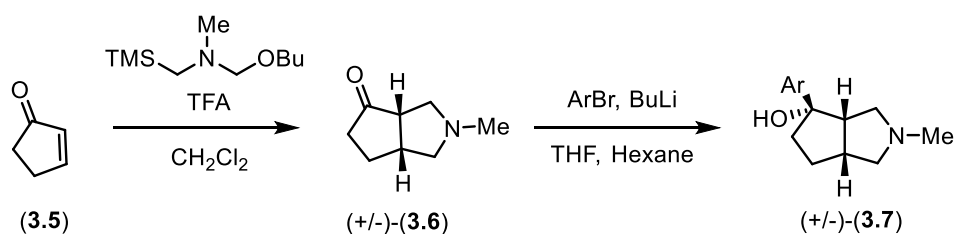


Figure 60. Synthèse de la pyrrolidine bicyclique **3.7**

Cette même stratégie de synthèse a été utilisée 8 ans plus tard par les laboratoires Abbott¹⁵⁷ pour de nouveaux 4-arylcyclopenta[c]pyrroles (**3.2**) et 5-arylcyclopenta[c]pyrroles (**3.3-3.4**). Ces nouveaux ligands nicotiniques azabicycliques se sont trouvés être de nouveaux agents agissant sur le système nerveux central, utiles pour traiter la douleur ou d'autres troubles associés avec le système cholinergique.

De nouveaux 4-aminocyclopenta[c]pyrrolidines bloqueurs des canaux Ca^{2+} de type N ont été rapportés par Beebe.¹⁵⁸ Le composé **3.8** (Figure 61) démontre une sélectivité vis-à-vis des canaux calciques de type L, ce qui confère à ce composé, une activité analgésique dans les modèles de douleur nociceptive et inflammatoire, sans affecter la fonction hémodynamique ou la coordination motrice. La molécule **3.8** représente donc une solution prometteuse pour le traitement de la douleur. Des problèmes de solubilités pour **3.8** ont cependant poussé Beebe¹⁵⁹

à découvrir de nouveaux bloqueurs puissants, présentant une biodisponibilité orale accrue. C'est le cas du composé **3.9**.¹⁵⁹

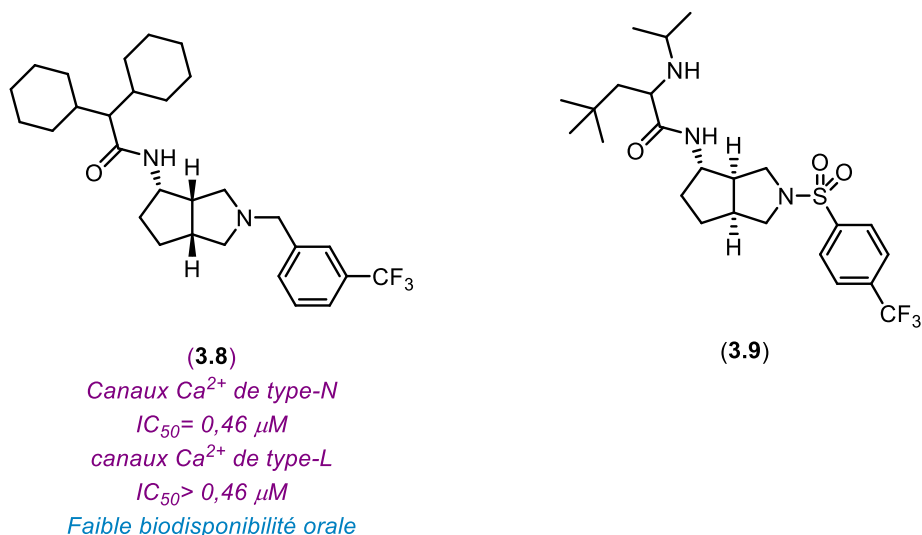


Figure 61. 4-Aminocyclopenta[c]pyrrolidines comme bloqueurs sélectifs des canaux calciques de type-N

La synthèse énantiosélective des 4-aminocyclopentapyrrolidines **3.8** et **3.9** a par ailleurs été rendue possible par la chimie du N-tert-Butyl sulfinamide chiral (Figure 62). En effet, une fois la sulfinamide condensée sur la cétone racémique **3.10**, les deux diastéréoisomères **3.11** formés peuvent être séparés par chromatographie sur silice.

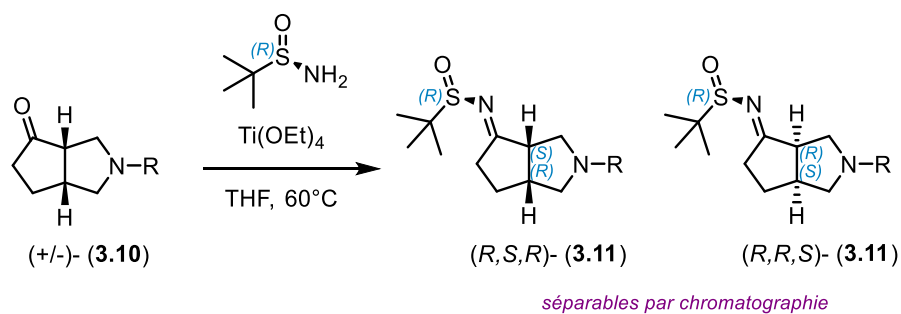


Figure 62. Résolution via la chimie du N-tert-butyl sulfinamide chiral

Lors d'un projet sur les ligands nicotiques α -7 (travaux non publiés), les chercheurs de Servier ont travaillé sur des structures similaires à celle présentée précédemment (**3.1-3.3** - Figure 59). Ces composés ont été testés sur des récepteurs nicotiques α 7 humains clonés sur ovocytes de

xénope. Par une étude structure-activité (RSA), ils ont remarqué que le déplacement du phényl et de l'alcool de la position 5 (**3.12**) vers la position 4 (**3.13**) permettait d'obtenir des ligands nicotiques α -7 plus efficaces (Figure 63). Malgré ces résultats encourageants, S 51259-1 (**3.13**) n'a pas été retenu pour d'autres phases de test à cause de problèmes d'inhibition hERG.

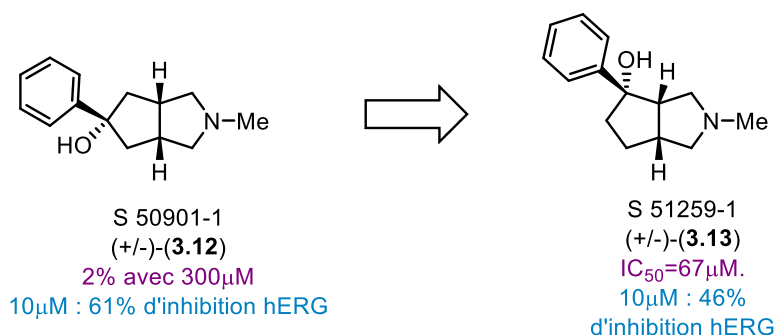


Figure 63. Ligands nicotiques développés par Servier

1.10 Problèmes liés à hERG

hERG (the human Ether-à-go-go-Related Gene) est un gène qui code pour une protéine appelée Kv11.1, la sous-unité alpha d'un canal ionique de potassium. Ce canal ionique (parfois simplement désigné par «hERG») est mieux connu pour sa contribution à l'activité électrique du cœur et sa capacité à coordonner les battements de ce dernier. Certains médicaments peuvent inhiber hERG, allongeant l'intervalle QT (intervalle entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T sur un électrocardiogramme) et pouvant conduire à une irrégularité fatale du rythme cardiaque (une tachyarythmie ventriculaire appelée torsades de pointes) (Figure 64). Les connaissances acquises grâce aux structures cristallines d'autres canaux potassiques ont notamment permis de mieux comprendre le blocage des canaux hERG.¹⁶⁰ Cette toxicité est très répandue dans les médicaments, comme l'indique l'analyse d'une base de données sur la surveillance des médicaments gérée par l'Organisation mondiale de la santé.¹⁶¹ L'inhibition de hERG est désormais une anti-cible dans le développement de nouveaux médicaments, lors des tests d'innocuité précliniques, les problèmes liés à hERG sont souvent à l'origine de leur échec thérapeutique.

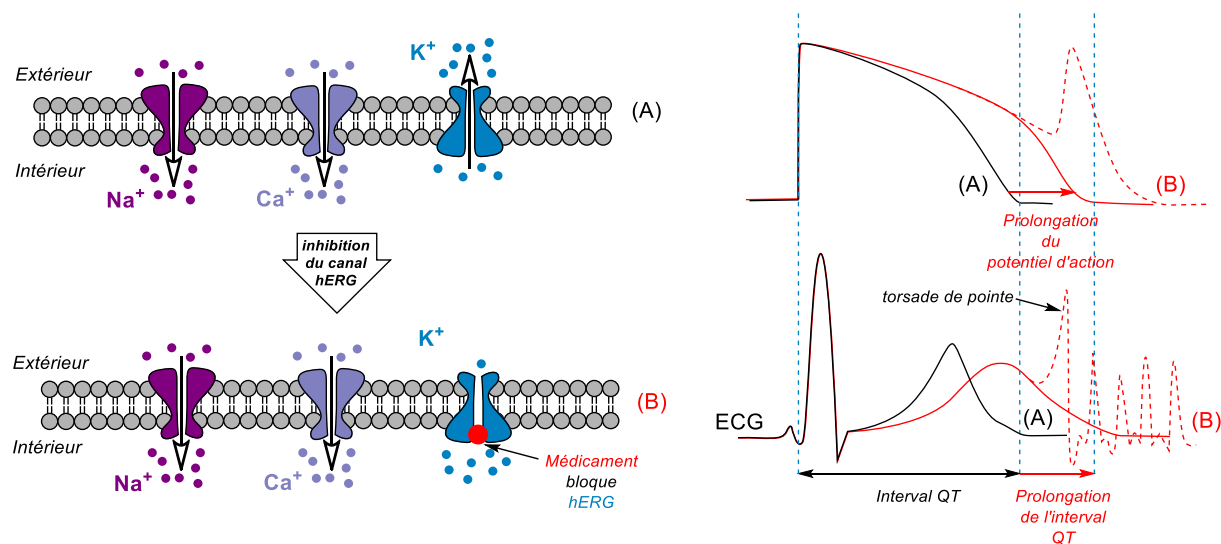


Figure 64. Inhibition du canal ionique hERG et son influence sur les battements de cœur (traces d'électrocardiogramme et du potentiel d'action cardiaque)¹⁶²

1.10.1 Inhibition hERG et lipophilicité

Une analyse statistique a révélé une corrélation entre le Log P et le blocage du canal hERG,¹⁶³ en effet les bloqueurs forts et modérés ont tendance à se retrouver dans la région lipophile. Cette étude est notamment conforme aux résultats précédemment rapportés dans la littérature,^{164,165} dans lesquelles différentes modifications chimiques simples telles que l'ajout d'un groupe hydroxyle, l'introduction d'un azote sp^2 ou l'ajout de substituant sur des amides aromatiques, peuvent significativement réduire les affinités d'un médicament avec le canal hERG. Ces différents concepts ont permis de pallier les problèmes de blocage de hERG pour les composés **3.14**, **3.16** et **3.18** (Figure 65).

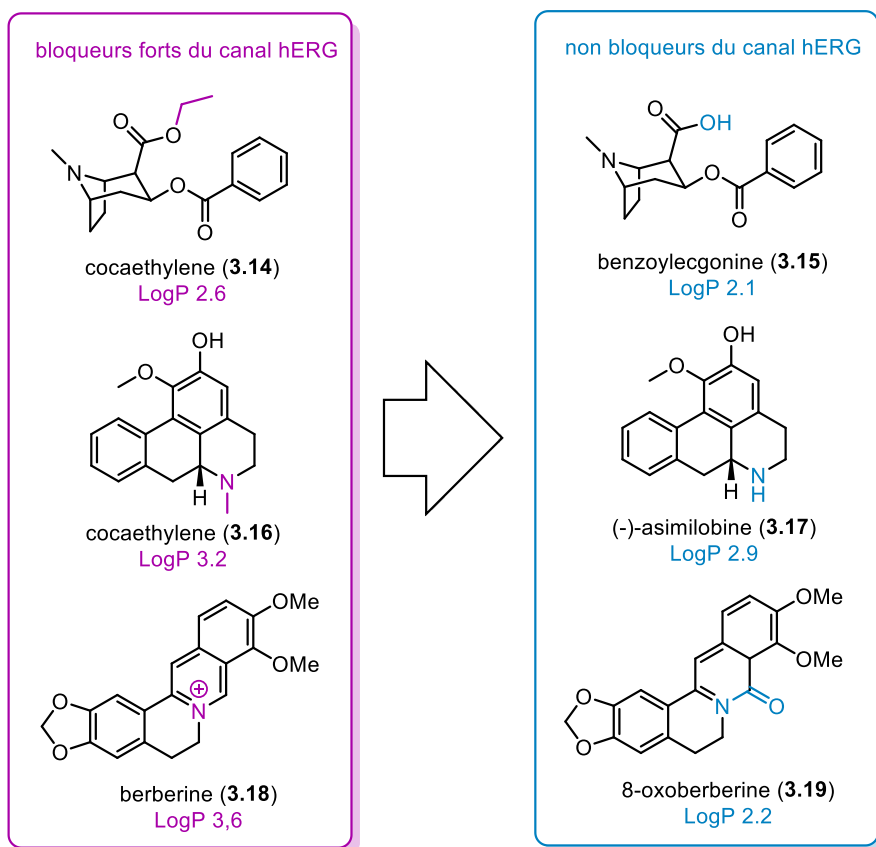


Figure 65. Modulation du LogP et des fonctions chimiques pour pallier le blocage de hERG.¹⁶⁵

La lipophilie étant directement liée aux problèmes de blocage des canaux hERG, nous avons voulu diminuer celle-ci en modifiant la structure de S51259-1 (**3.13**). La nouvelle cible **3.20** dont un carbone a été remplacé par un atome d'oxygène devrait avoir une lipophilie inférieure à **3.13**, des calculs effectués sur Chemdraw appuient cette hypothèse, avec une diminution significative du LogP de 0,2. Cette variation du LogP devrait réduire, voire éliminer l'affinité de **3.20** avec les canaux hERG (Figure 66)

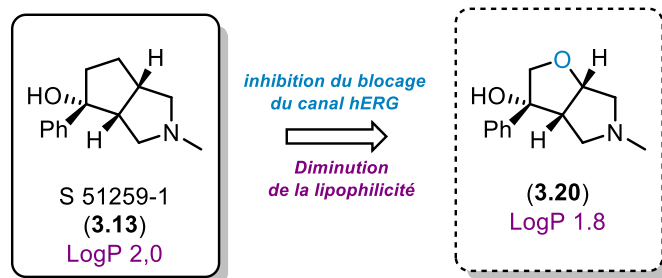


Figure 66. Cible logP hERG

Ce type de structure n'étant pas rapporté dans la littérature au commencement du projet, nous avons exploré différentes voies de synthèse afin de pouvoir obtenir le composé **3.20** et de tester son inhibition hERG.

1.11 Synthèse

1.11.1 Voie de synthèse basée sur une cycloaddition 1,3-dipolaire

La première stratégie de synthèse (Figure 67) repose sur une approche similaire à celle développée par Ortho Pharmaceutical Corporation¹⁵⁶ pour leurs bicycles non oxygénés **3.7**, qui faisait intervenir une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (Figure 60). Le composé cible **A** pourrait être obtenu par addition de Grignard sur la cétone **B**, elle-même obtenue par oxydation et cycloaddition 1,3-dipolaire, entre un ylure d'azométhine et l'éther d'énol **C**. L'éther d'énol est quant à lui décrit¹⁶⁶ et peut être obtenu à partir de la lactone **D** par réduction et élimination. Tout l'intérêt de cette synthèse repose sur la capacité de l'alcool encombré **C** à induire de l'énantiosélectivité lors de la réaction de cycloaddition **E**.

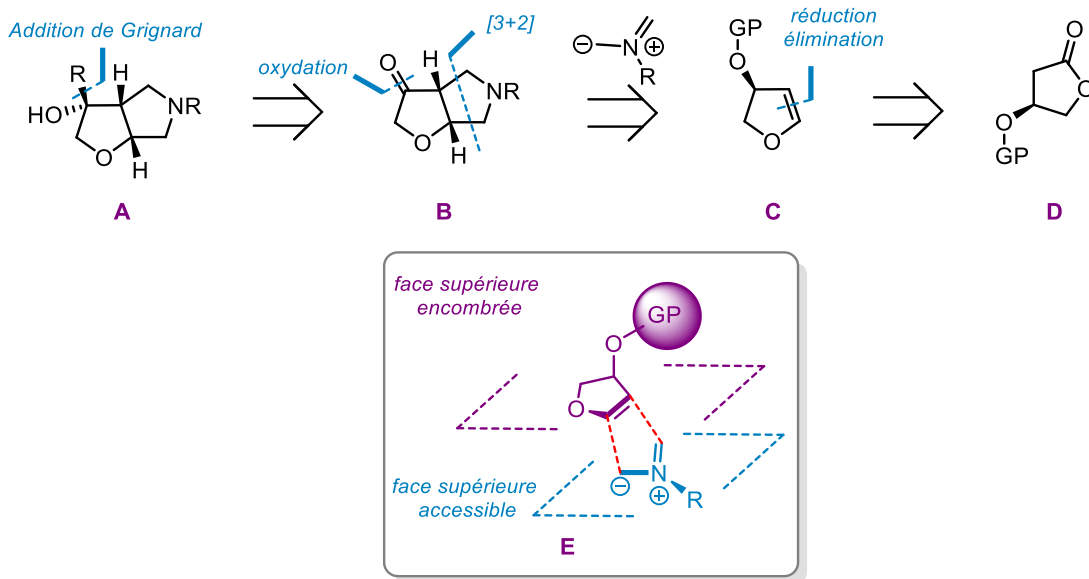


Figure 67. Analyse rétrosynthétique basée sur une cycloaddition [3+2]

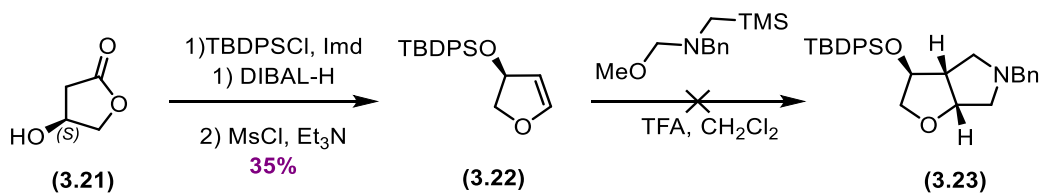


Figure 68. Voie de synthèse du bicyclic **3.23**

La synthèse commence par une protection de l'alcool énantiopur **3.21** qui est protégé par un groupe protecteur encombrant (TBDPs), la lactone peut ensuite être réduite en lactole par l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H), qui est par la suite méstylé et éliminé pour donner le composé **3.22** connu¹⁶⁶ (Figure 68). Par la suite, l'ylure d'azométhine formé *in situ*, est soumis à une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'éther d'énol **3.22**. Malheureusement, aucune trace du bicyclique **3.23** n'a été observée, ni de son homologue alcool libre, qui aurait pu se former compte tenu des conditions acides de la réaction.

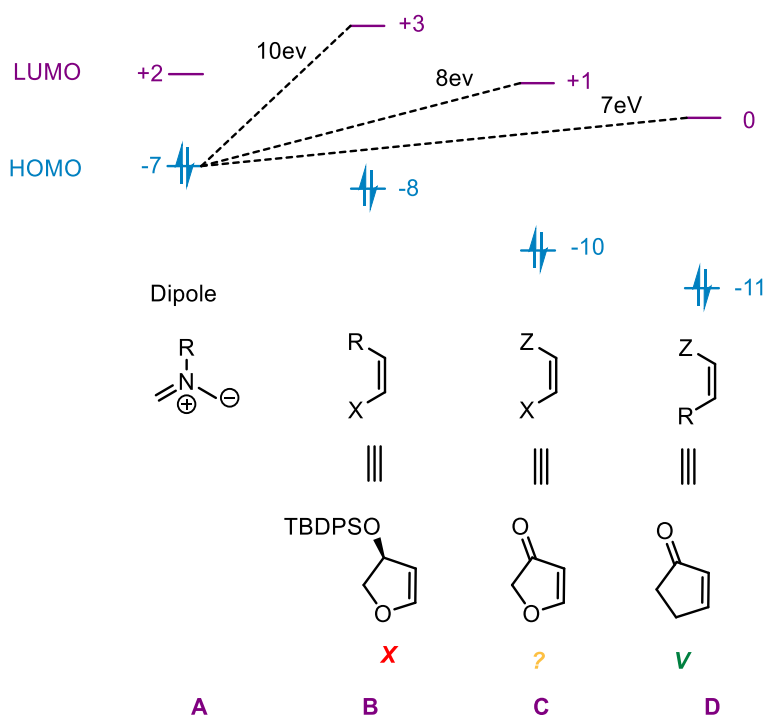


Figure 69. Comparaison et interaction des orbitales frontières de l'ylure d'azométhine et des différents systèmes π

En terme de théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO), l'ylure d'azométhine est considéré comme riche en électrons, l'interaction orbitalaire déterminante impliquerait donc la

HOMO de l'ylure d'azométhine **A** avec la LUMO du système π (Figure 69).¹⁶⁷ Cela peut expliquer que la réaction fonctionne pour Beebe¹⁵⁸ avec l'alcène pauvre en électrons **D**, mais pas dans notre cas avec l'éther d'énol riche en électrons **B**. Le remplacement de l'alcool protégé par un groupement attracteur tel qu'une cétone, pourrait stabiliser la LUMO du système π (**C**) et lui permettre de réagir avec la HOMO de l'ylure (les valeurs présentes dans la Figure 69 sont des approximations inspirées de la littérature,¹⁶⁷ elles sont présentées à seul titre comparatif).

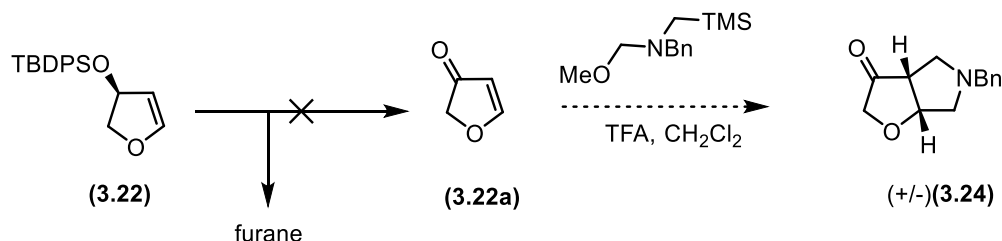


Figure 70. Voie de synthèse du bicyclic **3.24**

En considérant cela, nous avons tenté de synthétiser la cétone **3.22b** pour essayer la cyclisation 1,3-dipolaire et obtenir le bicyclic **3.24** (Figure 70). Cependant, lors de la déprotection de **3.22** nous n'avons observé que la formation du furane, dû à l'élimination de l'alcool pour retrouver son aromaticité.

Deux autres voies de synthèse de la cétone **3.22a** ont été rapportées dans la littérature,^{168,169} cependant la cétone est très volatile, de même que ses intermédiaires de synthèse. En raison de la complexité des manipulations que l'utilisation de produits aussi volatils pourrait entraîner, cette stratégie n'a pas été poursuivie.

1.11.2 Voie de synthèse basée sur des ouvertures d'époxydes

Ainsi, pour synthétiser la tetrahydro-2H-furo[2,3-c]pyrrol-3(3aH)-one (**A**), une approche différente a été développée (Figure 71). La cétone finale **A** serait générée à partir d'une oxydation et d'une ouverture d'époxyde de l'époxyde **B** correspondant, précédemment obtenu de l'époxydation et de l'inversion de configuration de l'alcool **C** par réaction de Mitsunobu. L'alcène **C** serait quant à lui préparé par addition de Grignard sur l'époxyde méso **D**, synthétisé en 3 étapes à partir de la diallylamine disponible dans le commerce, en faisant intervenir des réactions de métathèse cyclisante et d'époxydation.

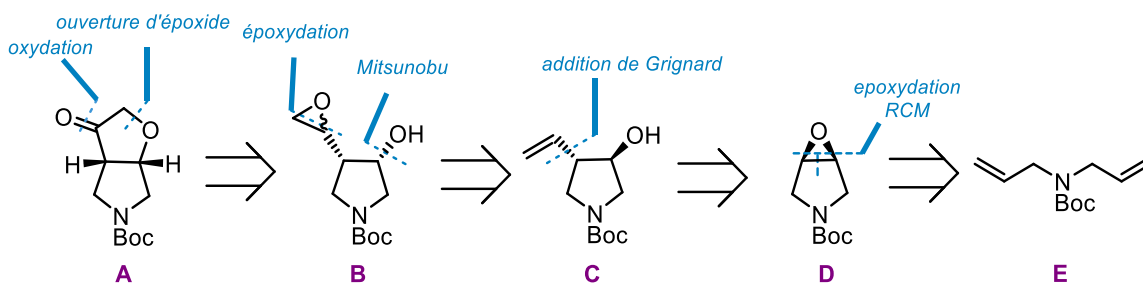


Figure 71. Analyse rétrosynthétique basée sur des ouvertures d'époxydes

Avec cette rétrosynthèse en main, nous avons commencé la synthèse en protégeant la diallylamine **3.25** puis en réalisant une métathèse par fermeture de cycle pour obtenir dihydropyrrole **3.26** avec un rendement de 93% sur deux étapes (Figure 72). L'alcène **3.26** a été transformé en l'époxyde **3.27** correspondant avec un rendement de 77% en utilisant du *m*-CPBA.¹⁷⁰ Ensuite, l'ouverture d'époxyde meso par addition de Grignard a conduit à un mélange racémique *cis* / *trans* (1: 3) d'alcool **3.28** et **3.29** non séparables (rendement de 63%). Pour l'étape suivante, une réaction de Mitsunobu a été effectuée sur le mélange d'alcools, donnant l'ester de benzoate souhaité **3.30** comme produit majoritaire avec un rendement de 75% (quantitatif en considérant le ratio de départ), qui a ensuite été hydrolysé pour donner l'alcool *cis* **3.29** voulu. Après une époxydation de Prilezhaev, nous obtenons un mélange d'époxydes **3.31** et **3.32**, dans laquelle *m*-CPBA pourrait être dirigé par l'alcool (Figure 72), ainsi la formation du produit majoritaire **3.31** pourrait s'expliquer par une minimisation des tensions allyliques A_{1,3} qui amènerait ce dernier à venir réagir sur une face préférentiellement.

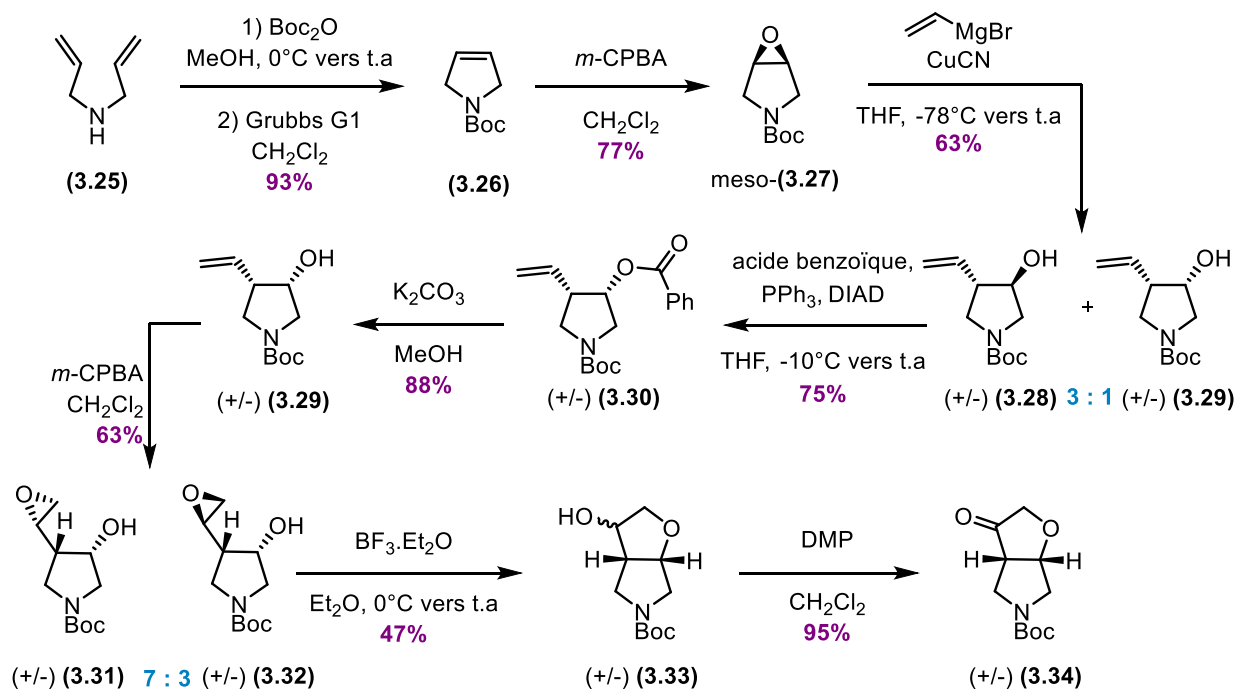


Figure 72. Voie de synthèse de la cétone bicyclique **3.34** basée sur des ouvertures d'époxydes.

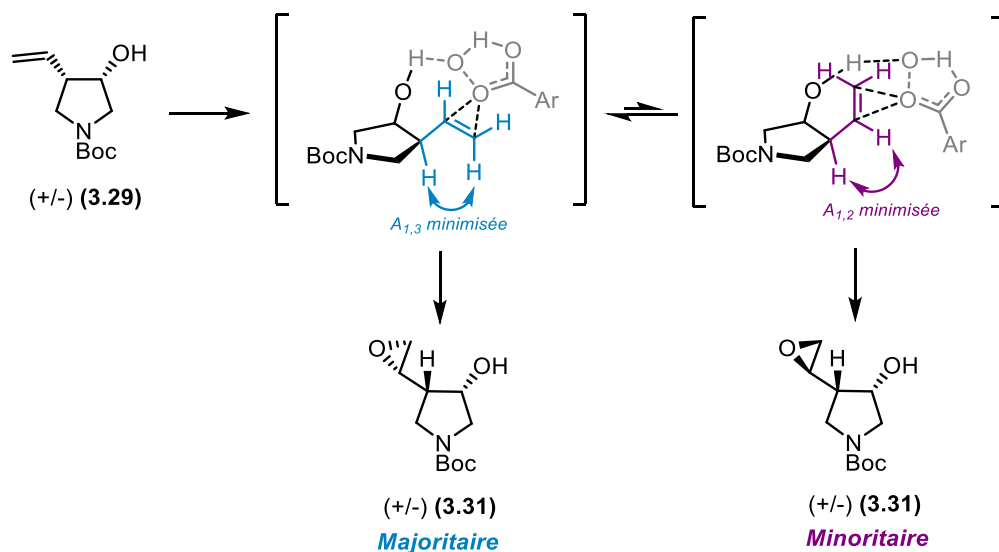


Figure 73. Sélectivité de l'époxydation dirigée

L'étape de cyclisation a ensuite été réalisée sur le mélange d'époxydes **3.31** / **3.32** car la configuration de l'alcool **3.33** nous importait peu. L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis nous a permis de former le produit cyclisé **3.33** avec un rendement de 47%. Ce faible rendement est dû à une réaction parasite de déprotection du Boc, en effet nous avons récupéré 35% de

l'amine non cyclisée correspondante. Enfin, l'alcool **3.33** a été oxydé avec le periodinane de Dess-Martin pour nous donner la cétone bicyclique **3.34** avec un rendement quantitatif. La cétone fonctionnalisable a été obtenue en 8 étapes avec un rendement total de 8%. Par la suite, la cétone bicyclique a été fonctionnalisée par addition du chlorure de phénylmagnésium pour former l'alcool benzylique endo **3.35** uniquement avec un rendement de 64% (Figure 74). Enfin, la réduction du groupement Boc nous permet d'obtenir avec un bon rendement le produit final **3.20**, dont la structure a été vérifiée par rayons X (Figure 75).

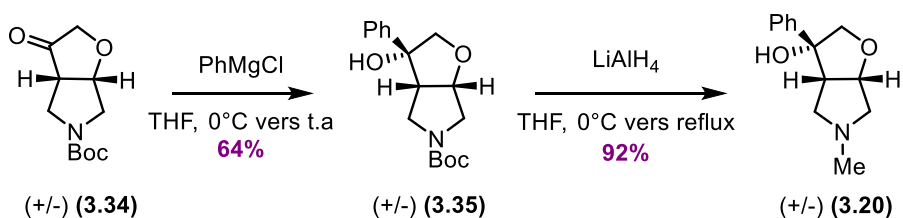


Figure 74. Synthèse de l'analogue oxygéné **3.20** par fonctionnalisation de la cétone **3.34**

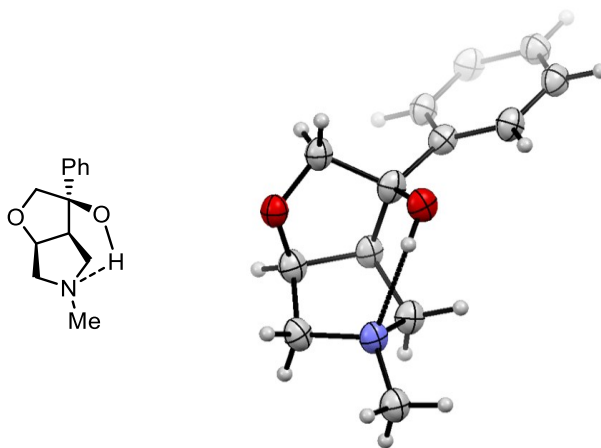


Figure 75. Représentation ORTEP de **3.20**

En novembre 2018, alors que nous étions aux étapes de fonctionnalisation de la cétone **3.34**, les chercheurs de Hoffmann-La Roche ont déposé un brevet¹⁷¹ sur des composés antibactériens dans lequel ils utilisaient la pyrrolidine oxabicyclique **3.34** comme intermédiaire dans la synthèse du composé pyrido [2,3-b] indole **3.36** (Figure 76). La synthèse du produit racémique, soit le *tert*-butyl (3*aR*,6*aR*)-3-oxohexahydro-5H-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (**3.35**) n'a cependant pas

été rapportée. C'est en juin 2019 que Enanta Pharmaceuticals,¹⁷² brevete un inhibiteur isoxazole de FXR (*Farnesoid X Receptor*) et de TGR5 (*Takeda G Protein-coupled Receptor 5*) (**3.37** - Figure 76), dont le motif furo[2,3-c]pyrrole a été préparé par la même stratégie d'ouverture d'époxydes que nous avons présenté précédemment.

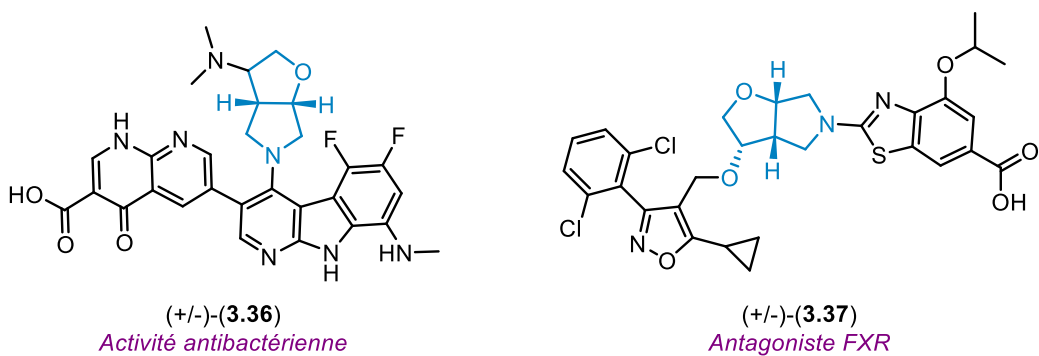


Figure 76. Composés bioactifs contenant le motif oxabicyclique.

Malheureusement, ces travaux sont sortis au moment où nous voulions partager nos travaux avec la communauté scientifique. Nous nous sommes donc penchés sur une autre voie de synthèse pour des problèmes évidents d'innovation.

1.11.3 Voie de synthèse basée sur une cyclisation à l'or

La nouvelle voie de synthèse part à nouveau de l'époxyde **D**, nous avons cependant conçu un chemin d'accès différent (Figure 77). En effet, la cétone serait synthétisée en utilisant une cyclisation catalysée à l'or^{173,174} avec l'alcyne **B** en présence d'un agent oxydant. L'alcool *cis* serait quant à lui dérivé de l'alcool **C** après réaction de Mitsunobu lui-même issu d'une addition d'organolithien sur l'époxyde de départ **D**.

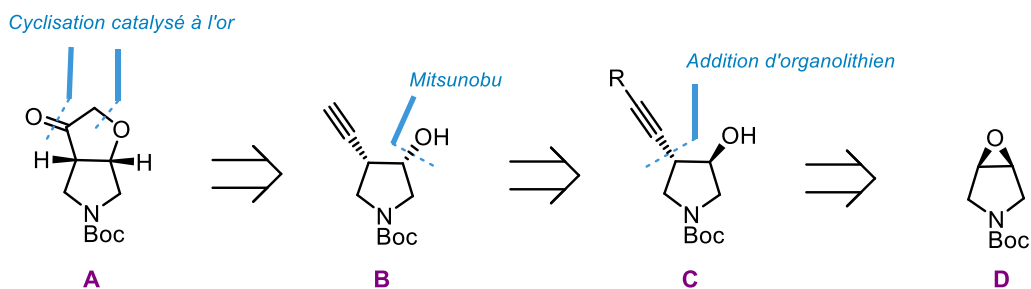


Figure 77. Analyse rétrosynthétique basée sur une cyclisation catalysée à l'or

Avec cette analyse rétrosynthétique en main, Claire Montagnon, une étudiante française à Montréal pour son stage de fin d'études, a été la première à travailler cette nouvelle approche qui commence par l'ouverture diastéréosélective de l'époxyde **3.27** par l'addition nucléophile du lithium (triméthylsilyl) éthyne) préparé *in situ*. La configuration de l'alcool **3.38** ainsi formé est inversée par réaction de Mitsunobu, l'hydrolyse nous permet par la suite de se débarrasser de l'ester benzoïque et du groupement -TMS pour donner l'alcool **3.39** connu¹⁷⁰. L'étape de cyclisation a ensuite été réalisée dans les conditions optimisées de Zhang^{173,174} pour nous donner la cétone bicyclique **3.34** avec un rendement faible de 35%.

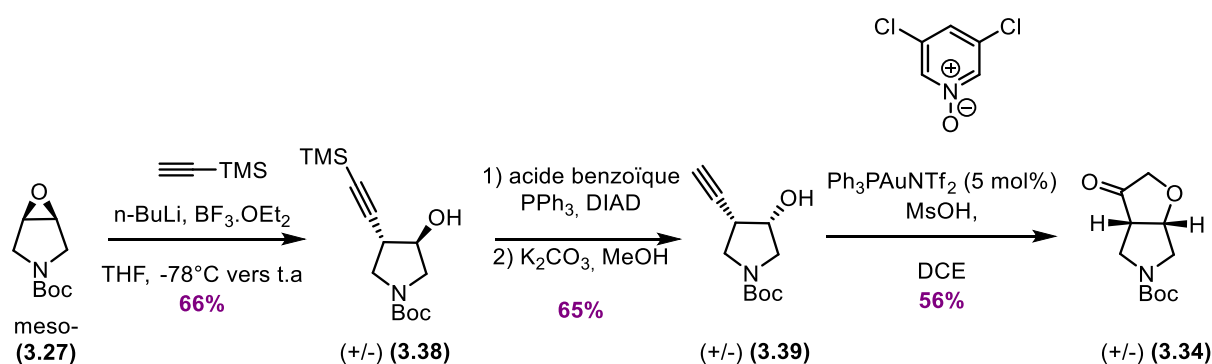


Figure 78. Voie de synthèse de **3.34** basée sur une cyclisation catalysée à l'or

Cette étape requiert l'utilisation d'un complexe d'or qui va pouvoir venir se complexer à l'alcyne, et subir une attaque nucléophile de la N-oxde pyridine, utilisé ici comme agent oxydant (**A** - Figure 79). Par la suite, la charge négative développée sur le métal peut se délocaliser dans l'énoï de pyridinium pour relarguer de la pyridine (**B** - Figure 79) et former le carbène métallique α -oxo (**C** - Figure 79). L'insertion intramolécule de l'alcool dans le carbène nous donne ensuite la cétone bicyclique **3.34** attendue. Cette réaction est finalement une alternative aux carbènes α -oxo métalliques, générés à partir de catalyseur de ruthénium et d' α -diazocétone qui sont dangereuses et potentiellement explosives.¹⁷⁵

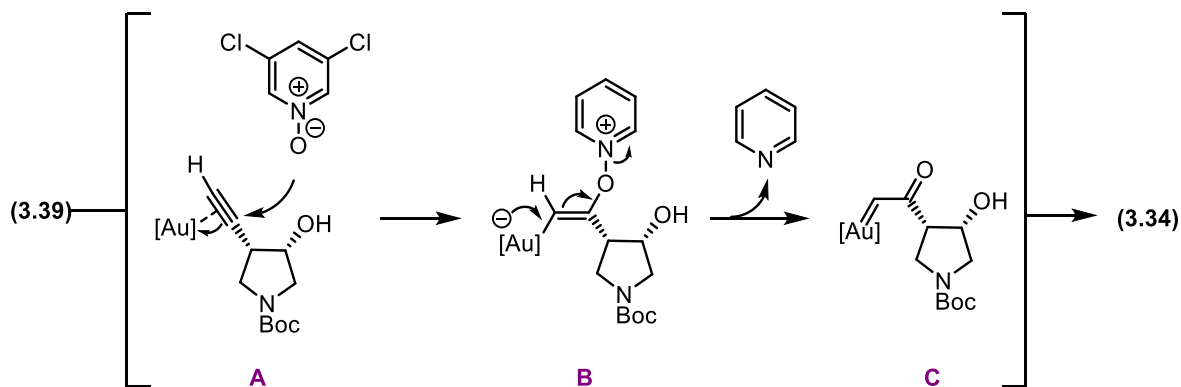
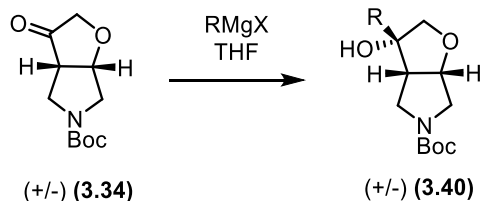


Figure 79. Mécanisme de formation du carbène métallique en présence de N-oxypyridine

Malgré le faible rendement de la cyclisation, cette voie de synthèse est plus courte et plus efficace que la précédente, avec seulement 7 étapes et un meilleur rendement global de 11%.

1.11.4 Fonctionnalisations supplémentaires

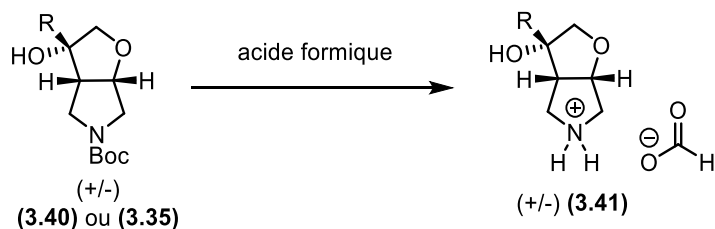
Dans le but de diversifier ce motif très peu rapporté dans la littérature, des fonctionnalisations supplémentaires de la cétone **3.34** ont été effectuées (Tableau 3). Les meilleurs résultats ont été obtenus pour les additions de méthyle et benzyle Grignard avec des rendements respectifs de 79% pour **3.40a** et 54% pour **3.40c**. Des rendements plus faibles ont été obtenus pour les réactifs de Grignard plus complexes (**3.40d-e**). Dans ces cas, une dégradation plus importante de la cétone a été observée et des traces de produit de départ ont été récupérées. L'addition du 3,5-diméthoxybenzyle de Grignard n'a quant à elle, pas permis d'obtenir le produit souhaité **3.40f**. On a pu noter que les additions nucléophiles étaient hautement diastéréosélectives en raison de l'induction fournie par la géométrie concave du bicyclic. La stéréochimie des produits ainsi formés a pu être prouvée par des expériences NOESY.



Composé	R	X	Temps (h)	Rendement (%)
3.40a	Méthyle	Cl	4	79
3.40b	4-Méthoxyphényle	Br	24	23
3.40c	Benzyle	Cl	18	54
3.40d	3-Méthoxybenzyle	Br	5	7
3.40e	4-Trifluorométhoxybenzyle	Br	5	12
3.40f	3,5-Diméthoxybenzyle	Br	5	0

Tableau 3. Additions de Grignards sur la cétone (**3.34**)

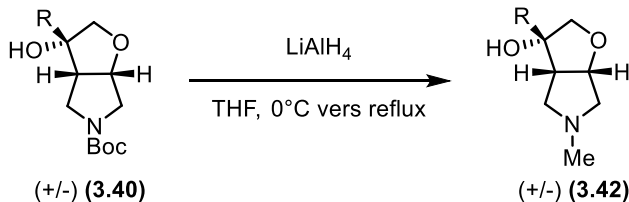
Les produits avec les groupements méthyle **3.40a**, phényle **3.35** et benzyle **3.40c** ont été traités avec de l'acide formique pour donner les sels de formiate d'ammonium **3.41a-c** correspondants avec un excellent rendement, comme indiqué dans le Tableau 4.



Composé	R	Rendement (%)
3.41a	Phényle	90
3.41b	Méthyle	91
3.41c	Benzyle	97

Tableau 4. Déprotection des N-Boc pyrrolidines à l'aide d'acide formique

La réduction des pyrrolidines N-Boc **3.40c-e** en utilisant LiAlH₄ a reflux nous a donné les pyrrolidines N-méthyle correspondantes **3.42a-c** (Tableau 5). Les produits ont été obtenus avec un bon rendement et sans aucune érosion des centres stéréogènes.



Composé	R	Rendement (%)
3.42a	Benzyle	88
3.42b	3-Méthoxybenzyle	79
3.42c	4-Trifluorométhoxybenzyle	78

Tableau 5. Réduction des N-Boc pyrrolidine à l'aide de LiAlH₄

1.11.5 Obtention du produit énantiopur

Les stratégies développées précédemment ne permettraient pas l'accès au composé final **3.20** énantiopur. En effet, lors de l'étape d'ouverture de l'époxyde **3.27**, le nucléophile ne peut pas différencier les deux faces différentes en raison de la structure méso du substrat. Dans la littérature, les travaux d'Oguni¹⁷⁶ et plus récemment de Tae Cho¹⁷⁷ font état d'ouvertures énantiosélectives d'époxydes méso, utilisant des amino-alcools chiraux, des bases de Schiff chirales et des sels comme base de Lewis. Cependant, dans le cas de cycles à cinq chaînons, l'énantiosélectivité est fortement diminuée. Nous avons donc tenté d'obtenir des bicycles énantiopurs par d'autres stratégies.

1.11.5.1 Mitsunobu et acides carboxyliques chiraux

La première fut d'utiliser différents acides carboxyliques chiraux lors de la réaction de Mitsunobu sur les pyrrolidinol **3.43**, afin de former des diastéréoisomères ayant des propriétés physico-chimiques différentes. Cependant, dans tous les cas essayés, les deux diastéréoisomères formés **3.44** et **3.45** n'étaient pas séparables par chromatographie classique (Figure 80).

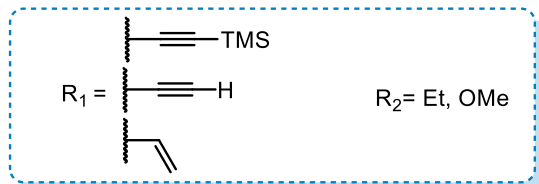
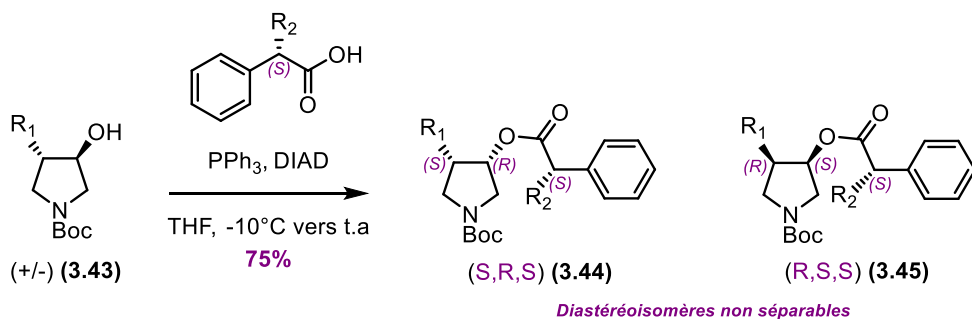


Figure 80. Formation de diastéréoisomères par utilisation d'acides chiraux

1.11.5.2 *Candida antarctica* lipase

Dans la littérature, la fraction B de *Candida antarctica* lipase (CAL-B), également appelée Novozyme, est une enzyme connue pour avoir une haute efficacité catalytique lors de résolutions cinétiques de réactions d'hydrolyse et d'acylation.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Le mécanisme d'acétylation et de désacétylation fait intervenir la triade catalytique Asp187, His224 et Ser105 ainsi que le trou oxyanion, lui-même formé par les protons amides de Thr40 et de Gln106 ainsi que le proton de l'alcool situé sur la chaîne latérale de Thr40.¹⁸¹

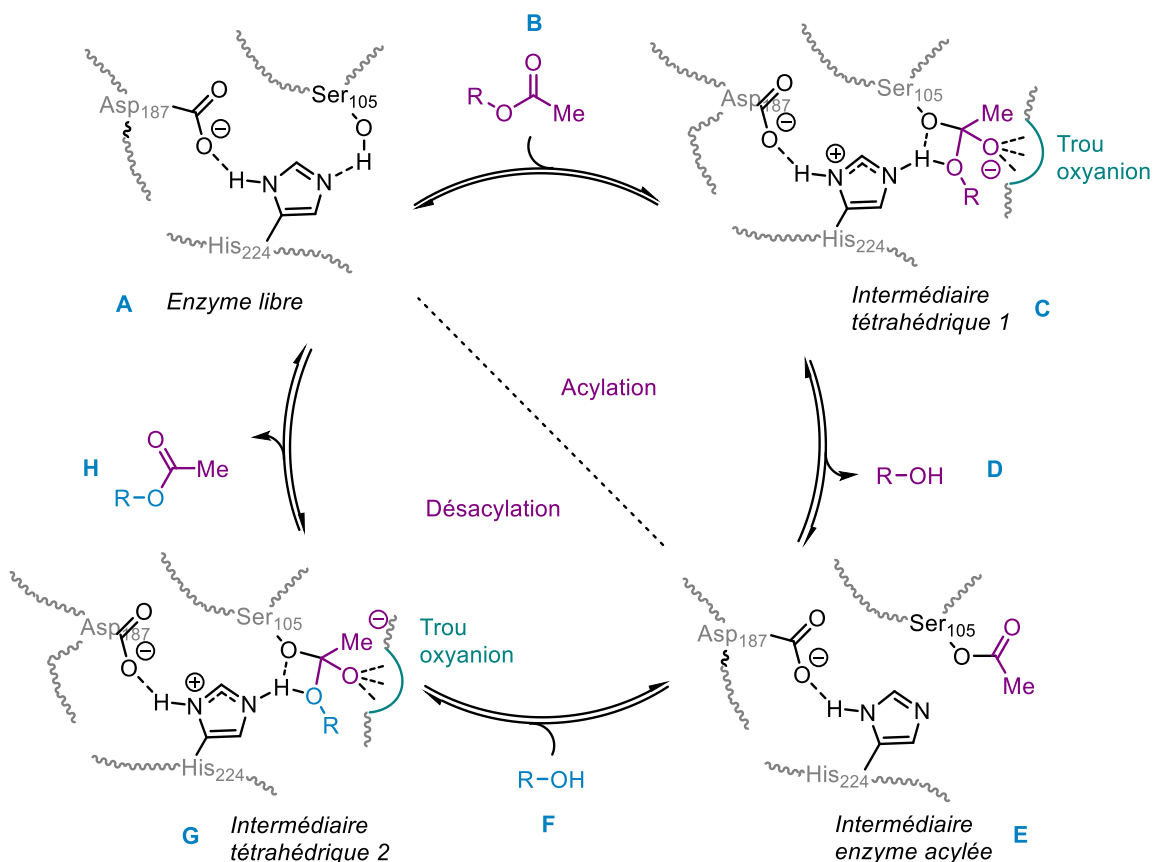


Figure 81. Mécanisme catalytique de CAL-B, montrant les étapes d'acylation et de désacylation

Dans le cycle catalytique, le premier substrat **B** est dans un premier temps complexé de manière réversible à l'enzyme libre **A** (Figure 81). Après un positionnement correct du substrat, une attaque nucléophile de Ser105 sur le groupe carbonyle du substrat se produit et un premier intermédiaire tétraédrique est formé **C**. La charge négative formée au sein de cet intermédiaire est stabilisée par une triple interaction de liaison hydrogène avec le trou oxyanion, tandis que la charge positive sur His224 est stabilisée par une interaction avec Asp187. Le proton de His224 est ensuite transféré à l'alcool qui est libéré de l'enzyme (**D**). Il en résulte la formation de l'intermédiaire d'enzyme acylé **E**, qui va être désacylé par le substrat nucléophile entrant **F**. Un second intermédiaire tétraédrique **G** est alors formé par attaque du nucléophile sur le groupe carbonyle de l'enzyme acyle. La charge portée par l'alcoolate se rabat pour régénérer l'enzyme libre **A** et l'alcool acétylé **H**.

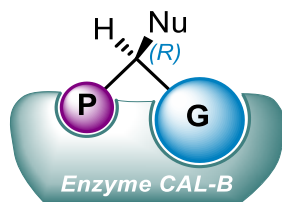


Figure 82. Représentation schématique de la règle de Kazlauskas¹⁸²

La CAL-B démontre de très hauts degrés d'énantiosélectivité lors de dédoublement cinétique de mélanges racémiques, que ce soit lors d'étapes d'acylation ou de désacylation. Cette sélectivité est attribuée au site actif profond de l'enzyme et à la forme bien définie de la poche de liaison du substrat. Lorsque le groupement interagissant avec la Ser105 est directement lié au centre chiral, les lois de Kazlauskas permettent de prédire l'énantiopréférence des lipases en fonction de la taille relative des substituants, l'énantiomère (*R*) réagissant préférentiellement avec l'enzyme (Figure 82)¹⁸².

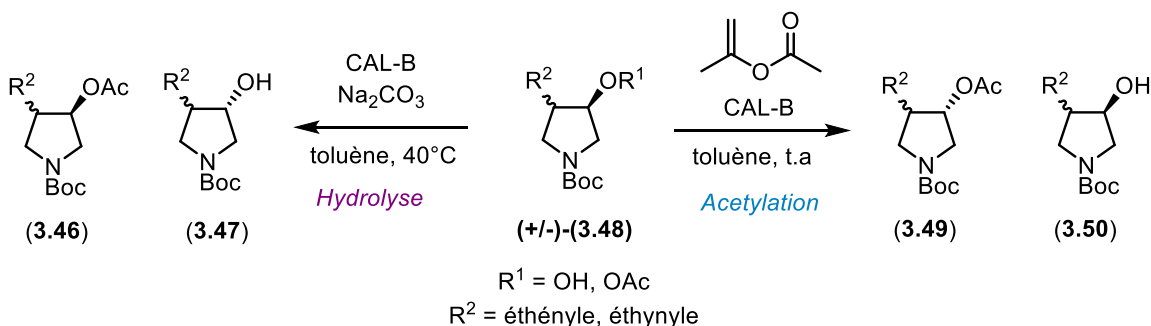
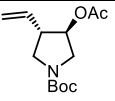
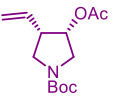
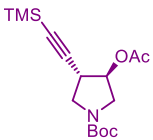
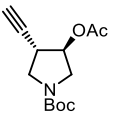
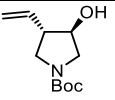
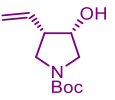
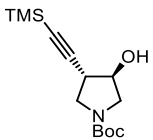
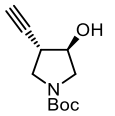


Figure 83. Voie d'obtention des pyrrolidinol énantiopurs par catalyse enzymatique

Dans notre cas, les tests enzymatiques ont été effectués sur des intermédiaires d'alcools *cis* / *trans* et les acétates correspondant **3.48**, en utilisant CAL-B, immobilisé sur une résine acrylique comme catalyseur de la résolution (Figure 83). Les alcools ont été traités avec du CAL-B et de l'acétate d'isopropényle comme agent acétylant, pour donner les acétates énantiioenrichis **3.49** et les alcools restant **3.50**. Les acétates quant à eux, ont été hydrolysés avec du CAL-B et carbonate de sodium à 40°C pour donner les alcools énantiioenrichis **3.47** et les acétates restant **3.46**) Compte tenu de certains problèmes de séparation pour les composés présentant un des groupements TMS ou acétyle par HPLC chirale, les excès énantiomériques (ee) de ces composés

ont été déterminés sous leur forme alcyne libre et/ou alcool libre suite à une hydrolyse préalable (K_2CO_3 , MeOH).

Les excès énantiomériques des substrats de départ qui ont été récupérés (ee_s), les excès énantiomériques des produits formés (ee_p) ainsi que les conversions pour les différentes réactions enzymatiques sont rapportées dans le Tableau 6. Aux vues des résultats obtenus pour les réactions enzymatiques, les vinyles *cis* semblent être mieux différenciés par l'enzyme que les isomères *trans*, que ce soit pour les réactions d'hydrolyse (Tableau 6 - entrée 2 contre entrée 1) ou d'acétylation (Tableau 6 - entrée 6 contre entrée 5). En effet de bons excès énantiomériques, allant de 95% à 99% ont été obtenus pour les différents énantiomères du *cis*-vinyle. D'une certaine façon, l'enzyme présente une certaine diastéréosélectivité en plus de son enantioselectivité, comme en discute les travaux de Riant.¹⁸³ Outre cette diastéréosélectivité, le composé vinyl *cis* semble mieux résister aux conditions d'acétylation, ce qui n'est pas le cas de son congénère *trans* **3.28** qui est en proie à d'importantes dégradations dans ces mêmes conditions (Tableau 6 – entrée 5). Concernant les alcynes, seuls les isomères *trans* ont pu être séparés par HPLC chiral. Il semblerait que la présence du groupement TMS ait une grande influence sur la cinétique de réaction générale, particulièrement dans le cas des réactions d'acétylation, où seulement 3% de conversion ont été observés, contre 41% en absence de groupement TMS. Par ailleurs, la gêne stérique occasionnée par le groupement TMS semble aussi avoir une incidence sur l'efficacité de l'enzyme. En effet, en présence du groupement TMS de bons ee supérieurs à 99% sont obtenus (Tableau 6 - entrée 3) contre 17% dans le cas de l'alcyne vrai (Tableau 6 - entrée 4).

Entrée	Substrat	Base	Temps ^c	e.e. _s ⁽¹⁾ (%) Yield (%)	e.e. _p ⁽²⁾ (%) Yield (%)	C (%) ⁽³⁾
1	 (+/-) 3.51a	Na ₂ CO ₃	39h	75 (40)	33 (>100)	70
2	 (+/-) 3.51b	Na ₂ CO ₃	39 h	97(70)	96 (78)	50
3	 (+/-) 3.51c	Na ₂ CO ₃	39 h	70 (69)	> 99 (46)	41
4	 (+/-) 3.51d	Na ₂ CO ₃	39 h	76 (34)	17 (>100)	82
5	 (+/-) 3.28	–	24 h	69 (51)	73 (50)	49
6	 (+/-) 3.29	–	24 h	99 (83)	95 (99)	51
7	 (+/-) 3.38	–	48 h	3 (>100)	> 99 (14)	3
8	 (+/-) 3.52	–	24 h	51 (98)	71 (97)	41

(1): excès énantiomérique du substrat qui a été récupéré

(2) excès énantiomérique du produit

(3) Conversion: C = $ee_s / (ee_p + ee_s)$

Tableau 6. Réaction de désacylation et acylation catalysée par CAL-B

Suite à cette étude enzymatique préliminaire effectuée sur petites quantités de substrats (40mg), les différents intermédiaires présents dans les deux différentes voies de synthèses ont été obtenus de façon énantiométrique. La cétone **3.34** a par la suite pu être obtenue à plus grande échelle de façon énantiopure en utilisant les deux différentes voies de synthèse précédemment présentées et en partant des conditions optimisées pour les étapes enzymatiques (entrée 3 et 6, Tableau 6). Concernant la voie impliquant la cyclisation à l'or, la synthèse commence avec l'hydrolyse enzymatique de l'acétyle **3.51b** (Figure 84). Les conditions ont été légèrement modifiées avec un temps de réaction plus long, ce qui nous a permis d'obtenir les composés (-)-**3.38** et (+)-**3.51** avec des excès énantiomériques supérieurs à 99%. Par la suite l'alcool *cis* (+)-**3.39** a pu être obtenu et sa stéréochimie absolue a pu être déterminée par une analyse de diffraction des rayons X de son monocristal. La cétone (-)-**3.34** est ensuite obtenue et s'avère être identique à la cétone obtenue par la deuxième voie de synthèse, compte tenu de leurs pouvoirs rotatoires identiques. En extrapolant, il a été possible de déterminer la stéréochimie absolue de tous les composés issus des deux voies de synthèse. Il s'avère que ce sont les composés de stéréochimie (*S*) qui sont les mieux reconnus par l'enzyme pour l'acétylation et l'hydrolyse, et non les (*R*) comme le suggérait notre extrapolation à partir de la règle de Kazlauskas¹⁸²

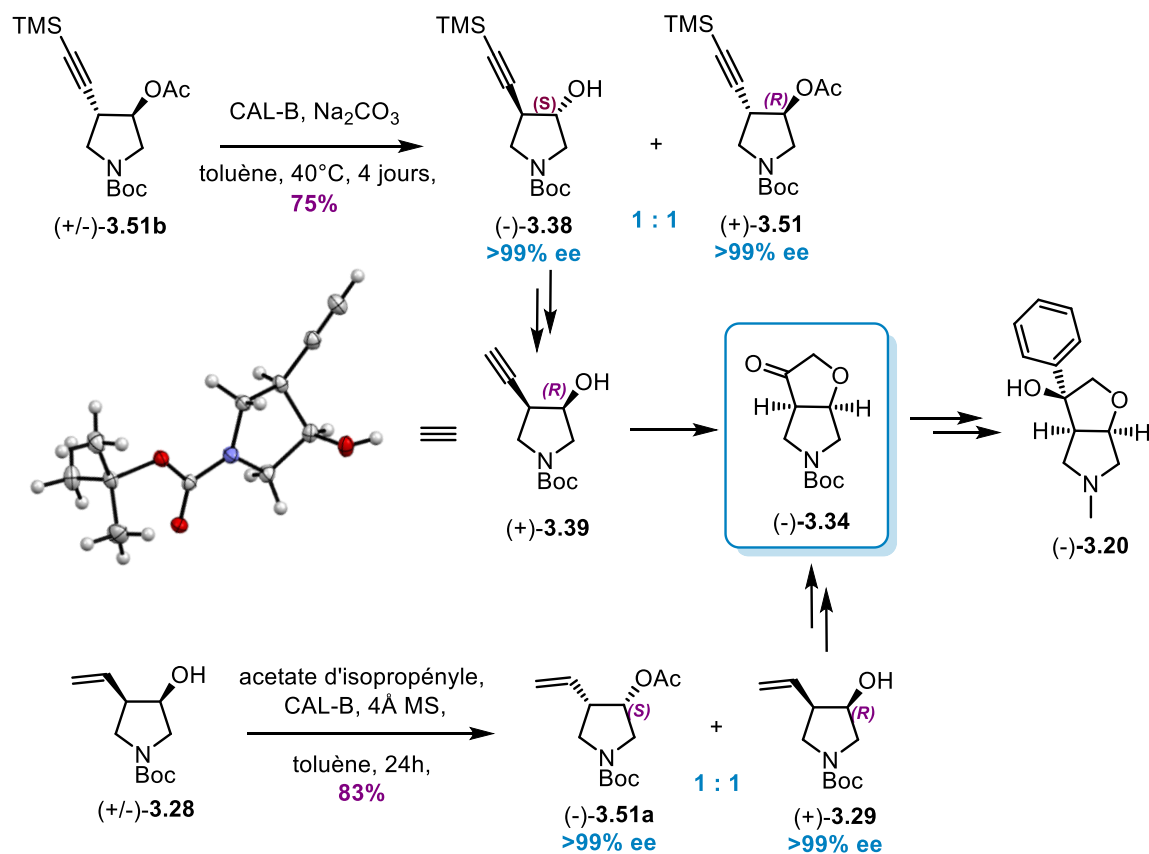


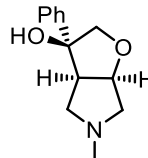
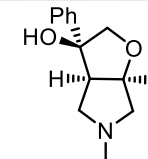
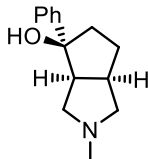
Figure 84. Voies d'obtention de l'analogue oxygéné énantio pur (-)-3.20

1.12 Résultats biologiques

Le potentiel effet inhibiteur des différents bicycles ont été testé sur le canal du gène apparenté à l'éther-à-go-go humain (hERG). Le dofétilide a été utilisé ici comme témoin positif, afin de garantir la bonne qualité du test, les résultats détaillés et protocoles utilisés par Pharmaron étant présents en annexe D. Le système de classement généralement utilisé pour indiquer la puissance inhibitrice d'un composé sur le canal hERG est répertorié comme suit:

- Faible: $IC_{50} > 10 \mu M$;
- Modéré: $1 \mu M < IC_{50} < 10 \mu M$;
- Élevé: $IC_{50} < 1 \mu M$.

Composés	IC_{50} hERG (μM)	Inhibition à 30 μM
----------	----------------------------	-------------------------

 (+/-)- 3.20	> 30 ⁽¹⁾	38.37%
 (-)- 3.20	> 30 ⁽¹⁾	25.24%
 S 51259-1 (+/-)- 3.13	31,098	/
Dofétilide	0.015 ⁽²⁾	/

(1) La valeur ">30" est rapportée si l'IC₅₀ était supérieur à 30 µM ou si l'inhibition maximale à 30 µM était inférieure à 50%.

(2) L'IC₅₀ du contrôle positif, le Dofétilide, est conforme aux rapports de la littérature et présente une cohérence entre les différents lots d'expériences, suggérant que cette étude s'est déroulée dans des conditions appropriées et que les résultats sont fiables.

Tableau 7. Résultats biologiques des tests d'inhibition hERG pour les composés 3.13 et 3.20

Sur la base des résultats et des critères décrits dans le tableau ci-dessus, le nouvel analogue oxygéné **3.20**, que ce soit sous sa forme racémique ou énantiopure ne présente pas de problème d'inhibition du canal hERG, avec des IC₅₀ supérieurs à 30 µM (Tableau 7). Même si le composé de départ **3.13** ne semble pas présenter de problème d'inhibition hERG contrairement à ce qu'avait avancé SERVIER (section 1.9, Figure 63), on peut néanmoins observer une nette diminution de l'inhibition hERG en présence de l'atome d'oxygène, ce qui est en accord avec la corrélation entre logD et inhibition hERG précédemment discuté (section 1.10.1).

1.13 Conclusion

De nouveaux analogues oxygénés des cyclopenta[c]pyrroles ont été préparés afin d'obtenir des composés moins lipophiles et donc de pallier les problèmes d'inhibition hERG. Les furo[2,3-c]pyrroles correspondants ont été préparés premièrement par une synthèse faisant intervenir deux séquences d'ouverture d'époxyde. Des travaux récemment brevetés par Enantra pharmaceutical où une voie de synthèse racémique similaire a été utilisée nous ont poussés à développer une seconde voie de synthèse plus courte et plus efficace, reposant sur une

cyclisation catalysée à l'or. Différents furo[2,3-c]pyrroles fonctionnalisés ont rapidement été obtenus à partir de la cétone intermédiaire via addition de Grignard puis réduction du N-carbamate en N-Me. Au même titre que les produits brevetés par Enanta pharmaceutical, les produits issus de nos deux voies de synthèse sont obtenus sous forme racémique en raison d'une ouverture non sélective de l'époxyde *méso* de départ. Afin de pallier ce problème et d'obtenir des composés énanti enrichis, une étape de résolution enzymatique sur des intermédiaires avancés au sein des deux voies de synthèse a été développée. L'analogue oxygéné énantiopur de S-51259-1 (ligand nicotinique α -7 présentant des problèmes d'inhibition hERG selon Servier) a été obtenu, et testé sur hERG. Même si le composé S-51259 s'est avéré n'être qu'un faible inhibiteur de hERG, le nouvel analogue oxygéné présente une puissance inhibitrice encore plus faible.

Chapitre 4 – Catalyse de systèmes acides aminés azabicycliques dans des réactions de Hajos-Parrish

La catalyse asymétrique représente toujours l'un des défis majeurs de la chimie organique moderne. Bien que pendant de nombreuses années, la catalyse asymétrique ait été liée à l'utilisation de complexes métalliques, l'utilisation de catalyseurs purement organiques s'est avérée être un outil efficace supplémentaire pour la synthèse de motifs chiraux. Ce concept d'organocatalyse a subi un grand essor depuis le début des années 2000, et demeure à l'heure actuelle un domaine très rapporté dans la littérature (Figure 85) (Basée sur une recherche SciFinder⁷⁰ effectuée le 09 décembre 2019 où le terme «organocatalyse» a été recherché dans les titres ou les résumés).

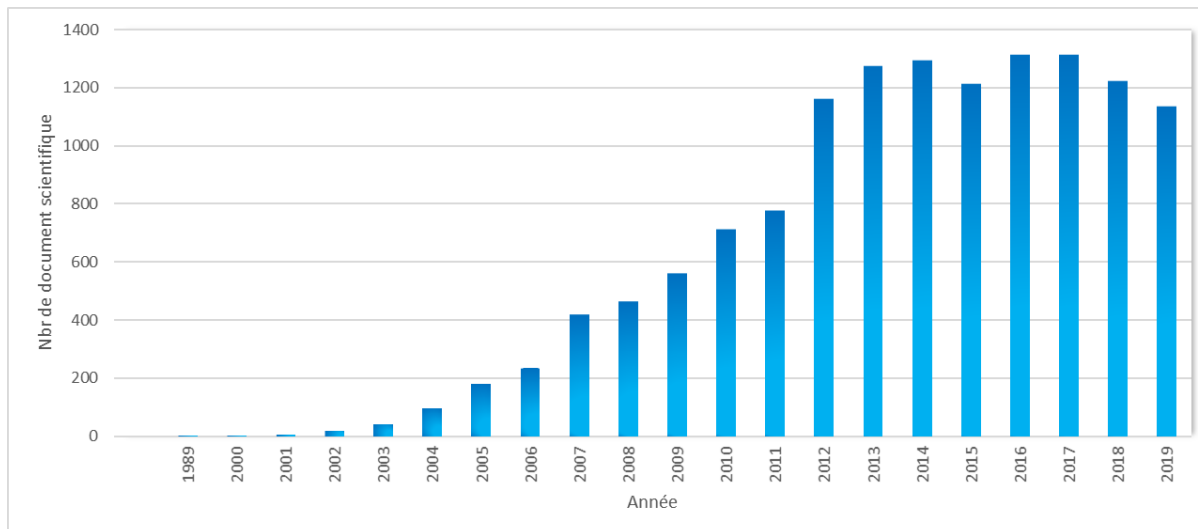


Figure 85. Nombre de publications utilisant le terme «organocatalyse»

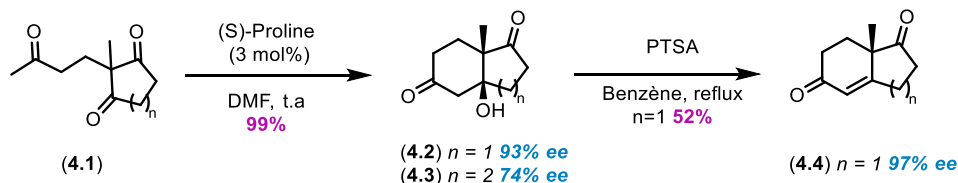
Alors qu'une partie de ces organocatalyseurs ont largement été utilisés comme acides ou bases de Brønsted chiraux,¹⁸⁴ l'utilisation d'azacycle chiraux comme moyen d'activation de composé carbonyles via la formation d'iminium ou d'énamine intermédiaires a aussi connu une croissance phénoménale.^{185,186} Une molécule remarquable, la proline¹⁸⁷ est devenue un élément crucial dans plusieurs transformations asymétriques, telles que les réactions aldol, Mannich et Michael.

Notre attention sera portée sur l'utilisation de prolines et dérivés lors de la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (HPESW) qui fait intervenir un intermédiaire type énamine.

1.14 Réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (HPESW)

Une des premières et plus marquantes réactions énantiosélectives organocatalysées a été proposée au début des années 70 par des chercheurs de deux groupes indépendants, Hajos et Parrish chez Hoffmann-La Roche,^{188,189} et Eder, Sauer, et Wiechert chez Schering AG.¹⁹⁰ Cette dernière permet de former des composés bicycliques de façon hautement sélective à partir de réaction d'aldolisation intramoléculaire utilisant la tricétone prochirale **4.1** et la L-proline comme organocatalyseur (Figure 86). Les tétrahydroindanediones **4.4** et octahydronaphtalènediones **4.5**, sont alors obtenus par une étape supplémentaire de déshydratation catalysée à l'acide, ou peuvent être obtenus directement dans les conditions de Eder, Sauer et Wiechert, en utilisant une combinaison de proline et de HClO₄.¹⁹⁰

Hajos et Parrish



Eder, Sauer, et Wiechert

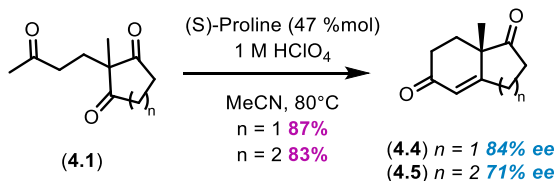


Figure 86. Réaction de Hajos et Parrish, Eder, Sauer, Wiechert

Les noyaux tétrahydroindanediones **4.4** et octahydronaphtalènediones **4.5** obtenus portant une fonctionnalité en position α -cétolique sont des éléments de base précieux pour la synthèse asymétrique de molécules complexes telles que le taxol (**4.6**),¹⁹¹ les stéroïdes, et les terpénoïdes **4.7** à **4.21** (Figure 87).¹⁹²⁻¹⁹⁹

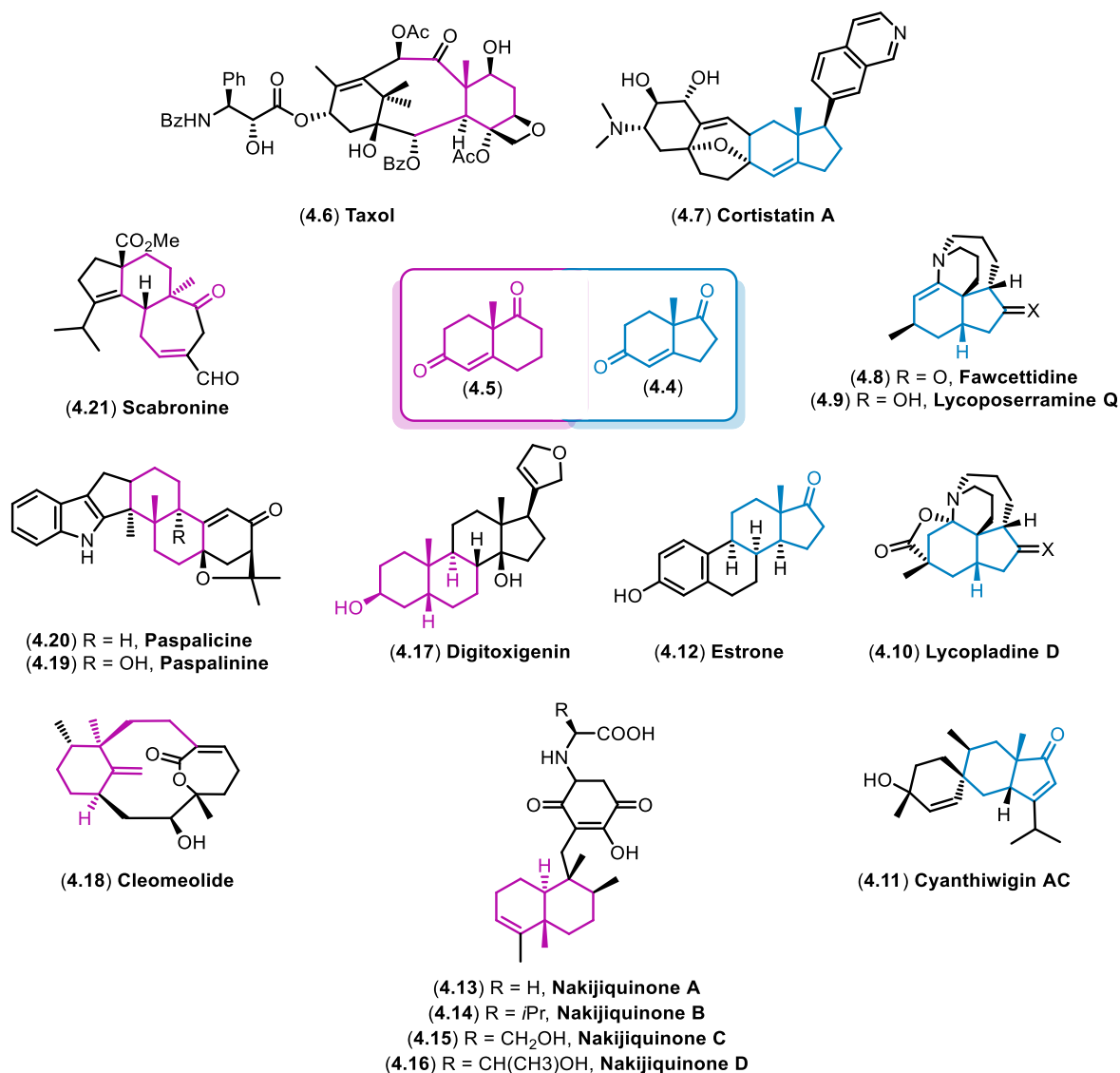


Figure 87. Quelques molécules naturelles synthétisées en utilisant la cétone d'Hajos-Wiechert ou de Wieland-Miescher

1.14.1 Mécanisme et sélectivité

Dans leurs travaux novateurs, Hajos et Parrish ont premièrement proposé un mécanisme qui impliquait la formation d'une énamine protonée et d'un cycle oxazolidone (Figure 88 - B). Cependant, des expérimentations avec de l'eau marquée aux isotopes, n'ont montré aucune incorporation d'atomes d'¹⁸O dans le produit final, rendant caduque cette proposition. Leur proposition alternative reposait sur l'attaque d'un éther d'énol exocyclique sur une carbinolamine pour déplacer directement le catalyseur par un mécanisme de type S_N2 (Figure 88 - A).²⁰⁰ Ce n'est

qu'en 2004 que List²⁰¹ démontra par une contre étude que les expériences à l'eau marquée qu'avaient mené Hajos et Parrish étaient erronées, prouvant ainsi la formation d'une énamine dans l'intermédiaire réactionnel. Par la suite en 1986,²⁰² Agami a suggéré un mécanisme mettant en jeu deux unités de proline. La première interviendrait lors de la formation de l'énamine, alors que la seconde servirait de médiation pour le transfert de proton lors de la réaction (Figure 88 - C). Cette proposition s'est également révélée erronée, suite à l'étude cinétique menée par Houk et List, dans laquelle aucun effet non linéaire n'a été observé, prouvant ainsi que la cinétique était de premier ordre, et donc qu'elle ne pouvait impliquer qu'une seule unité de proline.²⁰³ Un autre mécanisme proposé par Swaniathan en 1999, va à l'encontre de ce qui a été proposé précédemment, avec un mécanisme hétérogène, où la réaction se produirait à la surface du cristal de proline (Figure 88 - E).²⁰⁴ Parmi toutes ces propositions, il fallut attendre le début des années 2000 pour que Houk et List mettent fin au débat avec leur modèle faisant intervenir une énamine et l'acide carboxylique comme groupement de guidage (Figure 88 - D).^{205,206} Leur étude approfondie du mécanisme fut par ailleurs, considérée comme un point de repère dans l'examen rationnel des transformations organiques stéréosélectives par des méthodes théoriques.

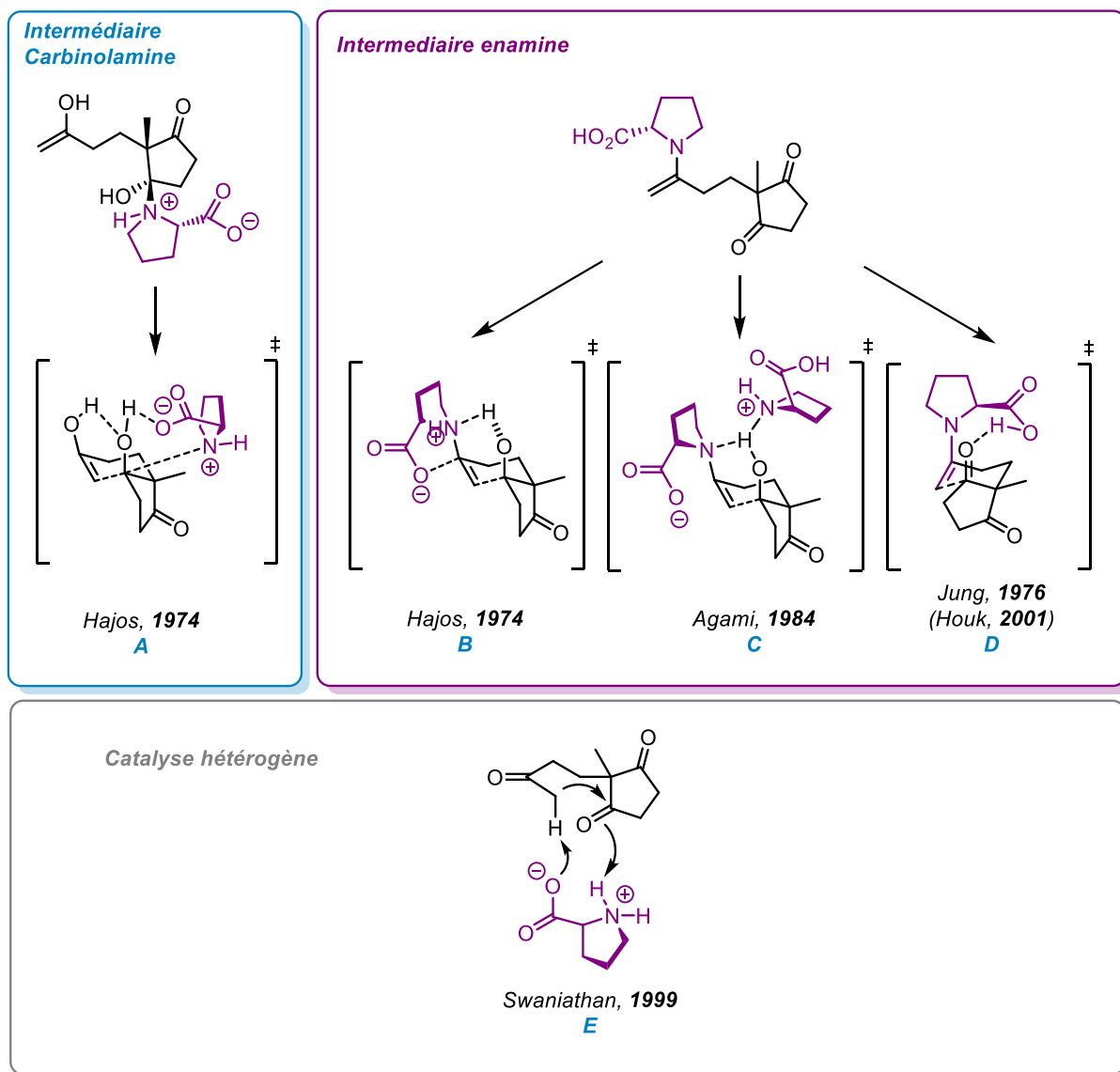


Figure 88. Mécanismes proposés de la réaction de Hajos-Parrish

Lors de leur étude mécanistique à l'aide du niveau de théorie B3LYP / 6-31G,²⁰⁵ Houk et ses collègues ont mis en avant deux états de transition chaise de type Zimmerman-Traxler possibles : Le *syn* et le *anti*, qui font référence à l'orientation de l'énamine par rapport à l'acide carboxylique. L'état de transition *anti* conduirait à la formation du produit observé expérimentalement, tandis que l'état de transition *syn* mènerait à la formation du produit minoritaire. La différence de 3,4 kcal.mol⁻¹ en faveur de l'état de transition *anti* correspond assez bien à la stéréosélectivité observée expérimentalement de 95% ee (2,2 kcal.mol⁻¹). Une étude ultérieure impliquant cette

de telles distorsions ne sont pas nécessaires dans l'état de transition *anti* dans lequel il existe une grande distance entre l'acide carboxylique et l'alkoolate en développement.

L'interaction électrostatique $\delta^+ \text{NCH} \cdots \text{O}\delta^-$, quant à elle, existe à la fois dans l'état de transition *syn* et *anti*. Cependant, la distance est beaucoup plus courte dans l'état de transition *anti* que dans l'état de transition *syn* (2,4 Å vs 3.4 Å), ce qui la rend plus forte dans l'état de transition *anti*. La magnitude absolue de l'interaction $\delta^+ \text{NCH} \cdots \text{O}\delta^-$ est également supérieure dans l'état de transition *anti* que dans le *syn*, en raison de la charge positive plus importante sur l'iminium au développement bien plus avancé.

1.14.24,5-Méthanoprolines

Afin d'avoir une mise en évidence de l'importance de l'interaction électrostatique entre le proton en alpha de l'azote et l'alkoxyde en développement, Hanessian et Houk ont étudié la réaction de HPESW cette fois-ci catalysée par les 4,5-méthanoprolines **4.22** et **4.23** (Figure 90).²⁰⁷ En effet, ces analogues contraints de la proline, qui furent synthétisés pour la première fois par Hanessian,¹⁴ présentent la particularité dans le cas de l'analogue *cis*, de ne pas avoir le proton en alpha de l'azote qui est censé stabiliser l'alkoxyde en développement.

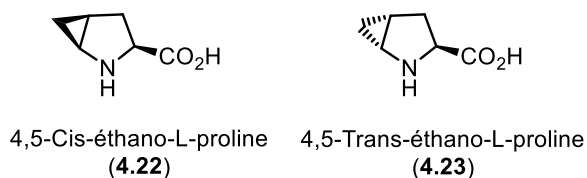


Figure 90. Structures des 4,5-méthanoprolines **4.22** et **4.23**

Dans cette étude de la réaction de HPESW, la *cis*-4,5-méthanoprolines a présenté une stéréosélectivité et une réactivité similaires à celles de la proline, tandis que la *trans*-4,5-méthanoprolines a présenté des sélectivités et rendements inférieurs. Les bicyclo[3.1.0]hexanes sont connus pour favoriser la conformation bateau vis-à-vis de la chaise, et ce en raison d'interactions de torsion due au cyclopropane condensé.²⁰⁸ Les structures optimisées des énamines de la *cis* et *trans*-méthanoprolines de départ, ont révélé que les méthanoprolines adoptent toutes deux une conformation bateau. La répulsion stérique du groupement acide carboxylique avec le méthylène du cyclopropane dans le cas de la *cis*-méthanoprolines, conduit à

un atome d'azote plutôt planaire ($\chi_N = -10^\circ$), répulsion qui n'est pas présente dans la *trans*-méthanoproline, et qui conduit à une amine fortement pyramidale ($\chi_N = 46^\circ$). Ces différences conformationnelles calculées par Houk (**B** et **C** - Figure 91), sont notamment en accord avec la structure RX de la *cis*-méthanoproline **A**, qui se trouve être planaire (RMSD= 0,09 Å).

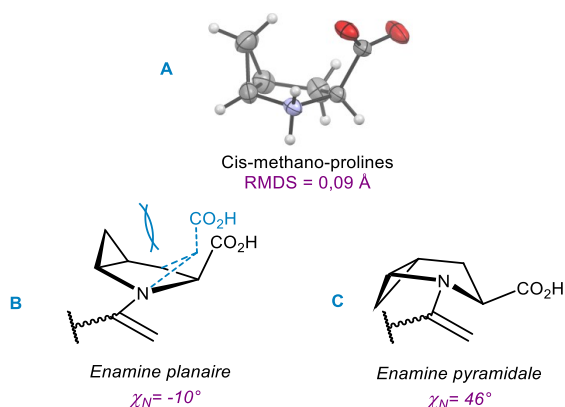


Figure 91. Planéité des méthanoprolines et facteurs de pyramidalisation²⁰⁷ des énamines associées

La stéréosélectivité des réactions de HPESW catalysées par ces méthanoprolines est dictée par la préférence conformationnelle native des dérivés de la proline. Dans le cas de la *cis*-méthanoproline, l'énamine plane ($\chi_N = -10^\circ$) permet une transition facile vers l'iminium plan ($\chi_N = -3^\circ$) dans l'état de transition *anti*, alors que le passage vers l'iminium pyramidalisé ($\chi_N = 13^\circ$) de l'état de transition *syn*-, nécessiterait une distorsion géométrique importante (**A** - Figure 92). Dans le cas de la *trans*-méthanoproline, l'énamine naturellement pyramidalisée ($\chi_N = 46^\circ$) nécessite une distorsion géométrique moindre pour atteindre l'iminium pyramidalisé ($\chi_N = 12^\circ$) de l'état de transition *syn*- que pour atteindre l'iminium plan ($\chi_N = 0^\circ$) de l'état de transition *anti* (**B** - Figure 92). En dépit de ce biais de conformation, la *trans*-méthanoproline reste *anti*-sélective, en raison d'un iminium plus plan et d'une stabilisation plus importante de l'alkoxyde par le proton en alpha de l'azote dans l'état de transition *anti*. Il est intéressant de noter qu'en absence d'interaction $\delta^+ \text{NCH} \cdots \text{O}\delta^-$ dans le cas de la *cis*-méthanoproline, c'est le proton méthylénique du cyclopropane qui vient stabiliser l'alkoxyde en développement. Cette interaction électrostatique $\delta^+ \text{CH} \cdots \text{O}\delta^-$, existe à la fois dans l'état de transition *syn*- et *anti*-, cependant la distance est beaucoup plus courte dans l'état de transition *anti*- que dans l'état de transition *syn*- (2,97 Å vs 3.49 Å)

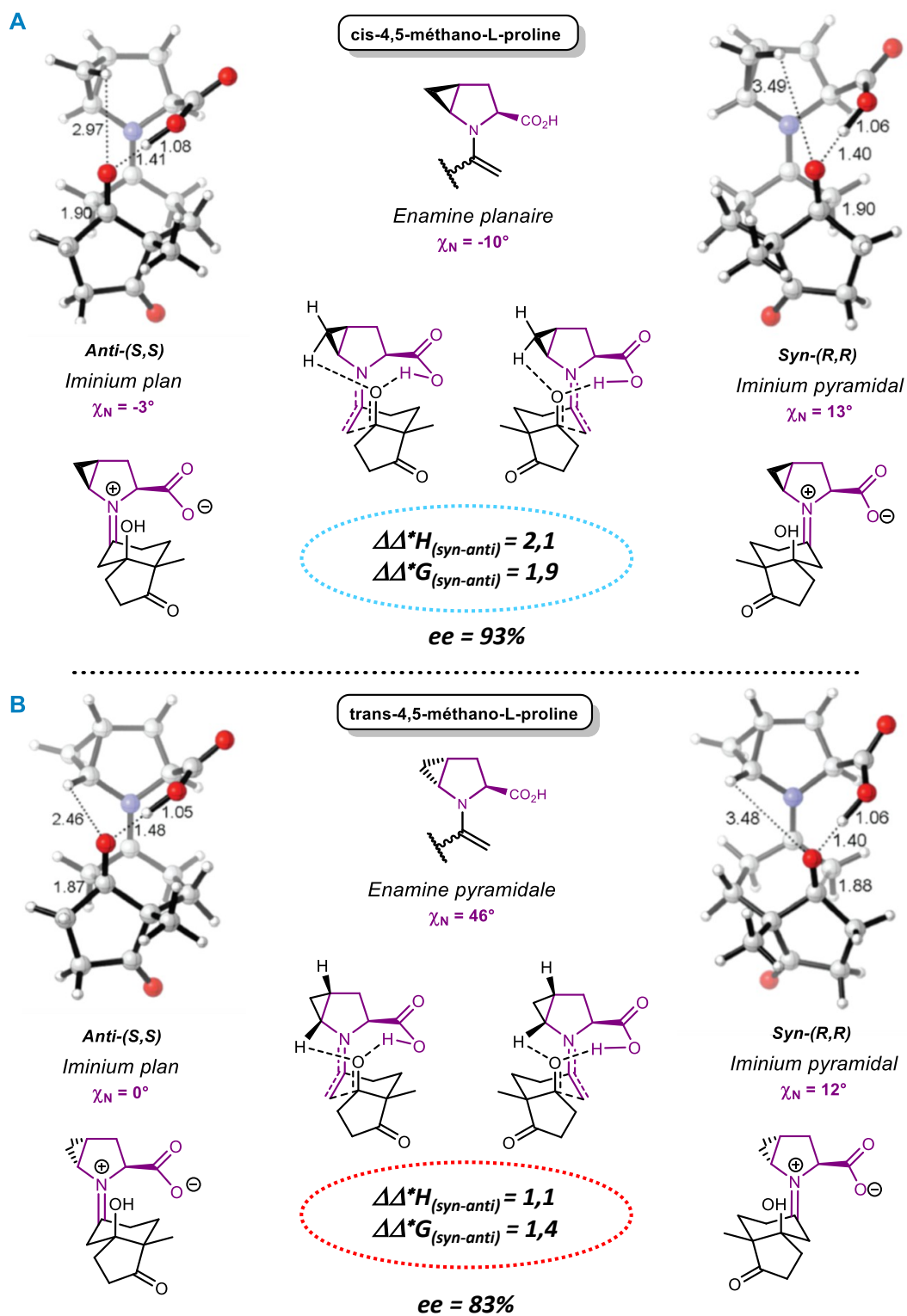


Figure 92. Les structures de transition *anti* et *syn* calculées des réactions de HPESW catalysées par les 4,5-méthano-prolines *cis* et *trans*.²⁰⁷

1.15 Objectif et prédiction

Les différences de capacité catalytique observées pour les deux dérivés méthanolprolines lors de la réaction de HPESW, ont été attribuées aux changements de conformations des différents catalyseurs, suite à l'introduction de contraintes au sein de leur structure. Au vu de ces résultats, nous avons voulu voir l'impact que pourrait avoir une contrainte conformationnelle amoindrie. Dans ce but, nous avons voulu synthétiser de nouveaux dérivés contraints de proline, les 4,5-éthanoprolines.

1.15.1 Étude Conformationnelle préliminaire

Les éthanoprolines qui possèdent un noyau 2-aza-bicyclo[3.2.0]heptane peuvent théoriquement adopter deux conformations, la chaise et le bateau (Figure 93) (l'acide carboxylique n'est pas représenté par souci de clarté et les pointillés représentent les axes de pliage). Le proton H_1 qui est en position pseudo axiale dans la conformation chaise (**B** - Figure 93), peut présenter une interaction non-stabilisante avec le proton H_2 du cyclobutane qui serait trop proximal, à cela pourrait s'ajouter une tension $A^{1,2}$ avec les liens C-C adjacents (bleu). Ces interactions déstabilisantes ne sembleraient pas être présentes dans la conformation bateau (**A** - Figure 93), car le proton H_1 passerait en position pseudo équatoriale. La conformation bateau serait alors le conformère le plus favorisé. Cette hypothèse serait en concordance avec les récents résultats rapportés par Carreira et Müller sur les motifs bicyclo[3.2.0]heptanes.²⁰⁹

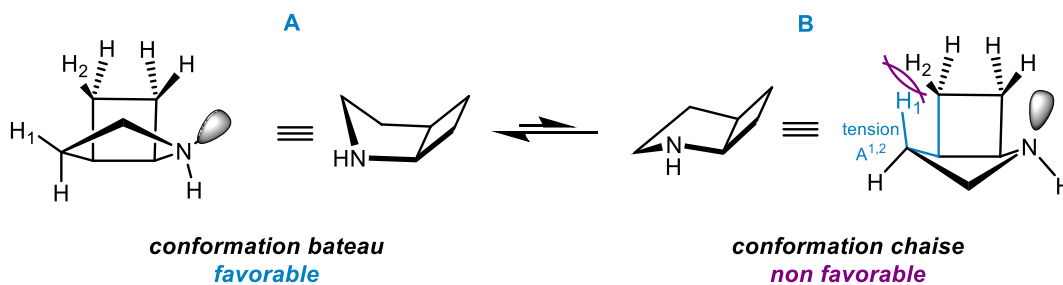


Figure 93. Conformations des 2-aza-bicyclo[3.2.0]heptanes

Les bicyclo[3.1.0]hexanes sont aussi, bien connus pour adopter une conformation bateau à l'instar de la conformation chaise²⁰⁸. Leur différence réside dans la contrainte conformationnelle, qui devrait être moindre au sein des éthanoprolines en raison de la différence de taille du cycle

condensé à la pyrrolidine, ce qui les rendrait plus modulables. Dans le but de comparer l'éventuelle répulsion au sein des différents analogues, entre le cycle condensé et l'acide carboxylique porté par l'atome de carbone C2, des modèles simplifiés **4.24** et **4.25** ont été modélisés sur Chem3D (Figure 94). Au sein du composé **4.24** le proton endo du groupement méthyle est relativement éloigné des 2 protons endo du cyclobutane ce qui n'est pas le cas dans le composé **4.25** (3,1/3.0 Å vs 1,6 Å). Le cyclobutane semble donc imposer une contrainte inférieure à celle imposée par le cyclopropane au sein des modèles.

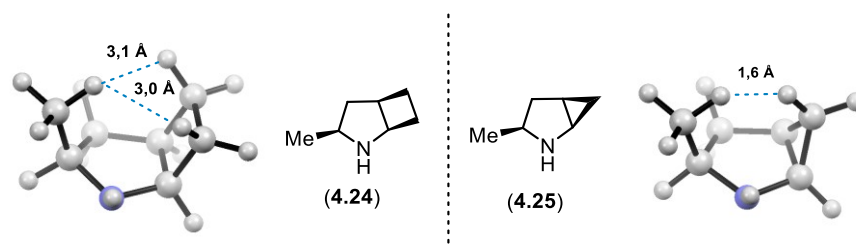


Figure 94. Répulsions intramoléculaires au sein des modèles **4.24** et **4.25**

Aux vues des hypothèses appliquées aux modèles simplifiés, les éthanoprolines **4.26** et **4.27** devraient avoir une conformation bateau beaucoup plus prononcée que les méthanoprolines **4.22** et **4.23** (Figure 95). La planéité du cycle pyrrolidine induit par la répulsion entre l'acide carboxylique et le méthylène du cyclopropane dans le cas de la *cis*-méthanoproline **4.22**, ne devrait pas être aussi prononcé dans le cas de la *cis*-éthanoproline **4.26**, et ce dû aux protons du cyclobutane moins proximaux. Les analogues *trans* et *cis* éthano **4.27** et **4.26** devraient donc présenter de faibles différences conformationnelles, contrairement aux méthanoprolines, ou l'analogue *cis* **4.22** semble être plus aplati que son congénère *trans* **4.23**.

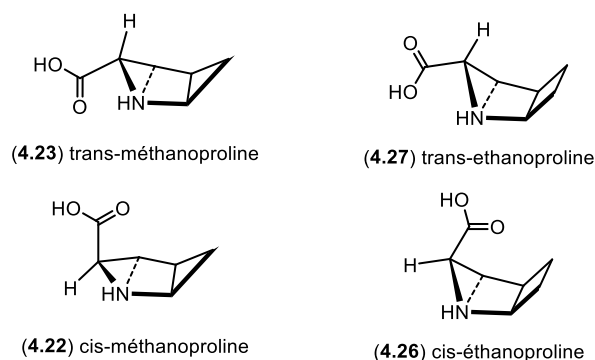


Figure 95. Conformations des éthanoprolines et méthanoprolines

1.15.2 Impact sur la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (HPESW)

Selon Houk²⁰⁷, la stéréosélectivité des réactions de HPESW catalysées par les méthanolprolines était dictée par la préférence conformationnelle native des catalyseurs. De la même façon, la préférence conformationnelle des éthanoproline devrait régir la stéréosélectivité de la réaction. Les meilleurs ee étaient obtenus pour la *cis*-méthanolproline **4.22** qui présentait une énamine plane, qui demandait une distorsion géométrique minimale pour atteindre l'iminium plan présent dans l'état de transition *anti*-(*S,S*), et qui donne accès au produit majoritaire. Au contraire de plus faibles ee ont été obtenus dans le cas de la *trans*-méthanolproline **4.23**, qui présentait une énamine pyramidale, la distorsion géométrique étant plus importante pour passer à l'iminium plan de l'état de transition *anti*-(*S,S*) que pour passer à l'iminium légèrement pyramidal présent dans l'état de transition *syn*-(*R,R*).

En transposant cette analyse simplifiée (qui ne prend en compte que la conformation des dérivés de proline) aux cas des éthanoproline **4.26** et **4.27**, ces dernières devraient avoir une efficacité réduite due à leur conformation bateau plus prononcée qui devrait mener à une énamine pyramidale. Les différences entre éthanoproline *cis* **4.26** et *trans* **4.27** devraient être moins prononcées que dans le cas des méthanolproline à cause de répulsion moins prononcée entre l'acide carboxylique et le cyclobutane dans le cas de la *cis*-éthanoproline **4.26**.

Cependant dans le cas de la *cis*-éthanoproline **4.26**, la présence d'un cyclobutane plus encombrant, vis-à-vis du cyclopropane, pourrait induire des répulsions stériques avec la cétone réactive au sein de l'état de transition, ce qui pourrait influencer négativement son efficacité.

1.16 Synthèse

La synthèse des 4,5-éthanolproline **4.26** et **4.27** commence avec réduction au borohydrure de sodium de la cétone **2.43**, suivi par une tosylation des alcools générés pour donner un mélange de tosylates **4.28** avec un rendement de 90% (Figure 96). La sélectivité n'est pas utile pour le reste de la synthèse, car le centre stéréogène formé va par la suite disparaître. Il est néanmoins observable que la géométrie de la molécule rend difficile l'attaque de l'hydrure sur sa face concave, ce qui explique le rapport 7: 2 en faveur du tosylate du côté de la face inférieure. Le déplacement du tosylate **4.28** avec du thioacétate de potassium conduit au thioester **4.29** qui est

soumis à une hydrolyse en présence de nickel de Raney²¹⁰ pour fournir l'aminoester protégé **4.30** avec un bon rendement. L'ester peut être totalement épimérisé en présence de LDA pour obtenir le congénère *cis* **4.31** qui peut être hydrolysé en conditions douces pour donner l'acide carboxylique **4.32** dont la structure a pu être confirmée grâce à une analyse de diffraction des rayons X d'un monocristal. L'amine est ensuite déprotégée avec de l'acide formique et passée à travers une résine acide pour fournir la *cis*-éthanoproline **4.26** avec un rendement de 60% sur 3 étapes. La même séquence a été utilisée sur le congénère *trans* **4.30** pour obtenir la *trans*-éthanoproline **4.27**.

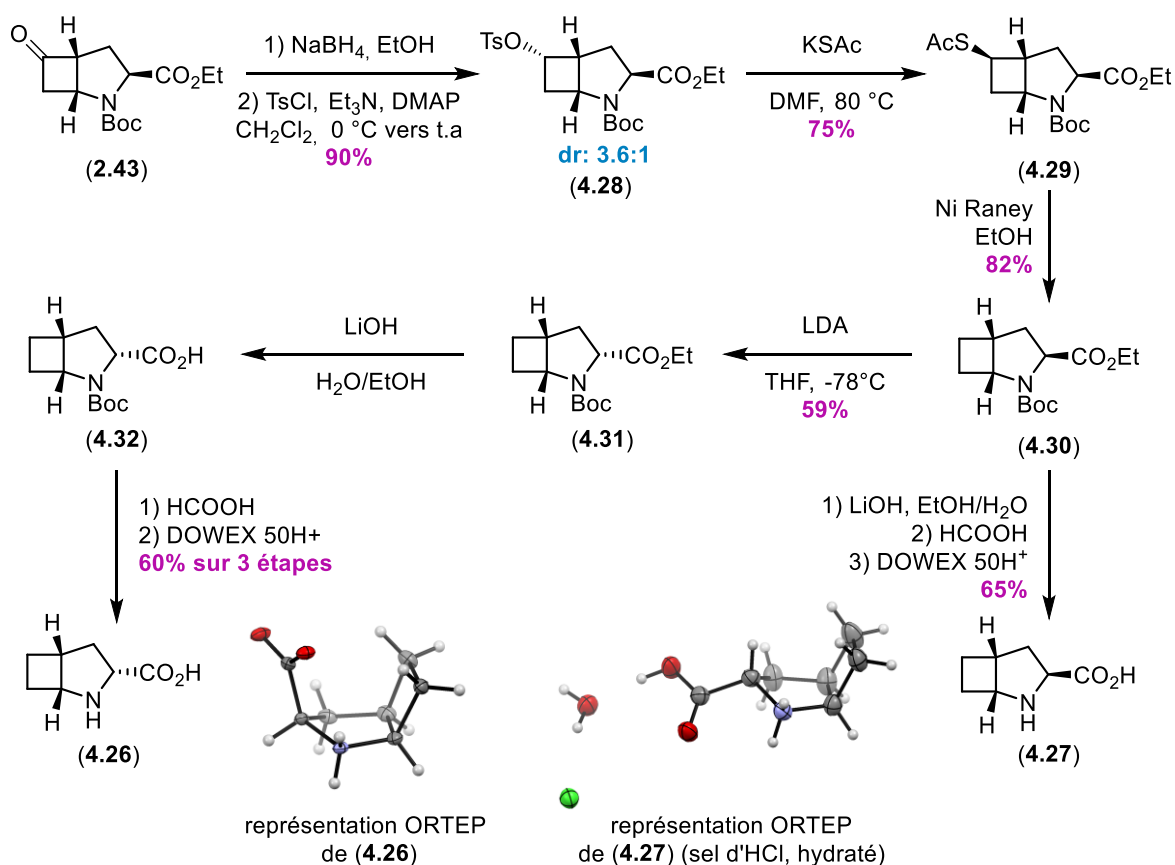


Figure 96. Voie de synthèse des *cis* et *trans*-éthanoprolines

Afin de pouvoir comparer les différents analogues de proline lors des réactions de Michael et de HPESW, les méthano-*cis* et *trans* précédemment rapportées par Hanessian,¹⁴ ont été synthétisées (Figure 97). La synthèse de la *cis*-méthano-L-proline **4.22** commence par une cyclopropanation de Simon-Smith sur l'ène-carbamate **2.41**. L'utilisation de ClCH₂²¹¹ nous

permet d'éviter la déprotection de l'amine, qui avait lieu lors de l'utilisation de CH_2I_2 ¹⁶ et d'obtenir une meilleure diastéréosélectivité pour la formation du bicycle **4.33**. L'ester est ensuite hydrolysé et l'amine déprotégée à l'acide formique, pour donner l'acide aminé libre **4.22** après passage sur résine acide DOWEX 50H⁺. La *trans*-méthanoproline est quant à elle synthétisée dans les conditions de Wang.²¹¹ La suite réactionnelle est similaire à la précédente, à l'exception qu'elle est menée sur l'analogue prolinol protégé **4.34**, qui permet d'avoir une sélectivité inverse lors de la réaction de Simmon-Smith. En effet dans le cas du ène-carbamate **2.41** l'ester éthylique jouait le rôle de groupement directeur (**A** - Figure 98), alors qu'ici, l'alcool protégé permet d'encombrer stériquement la face supérieure de la pyrrolidine (**B** - Figure 98). L'alcool libre **4.37** est obtenu en présence de TBAF, qui est ensuite oxydé au Ruthénium III et periodate de sodium pour donner l'acide carboxylique **4.38**. Enfin, la *trans*-méthano-L-proline **4.23** est obtenue après déprotection de l'amine et passage sur résine acide DOWEX 50H⁺, et sa structure a été prouvée pour la première fois par une structure Rayon X (Figure 97).

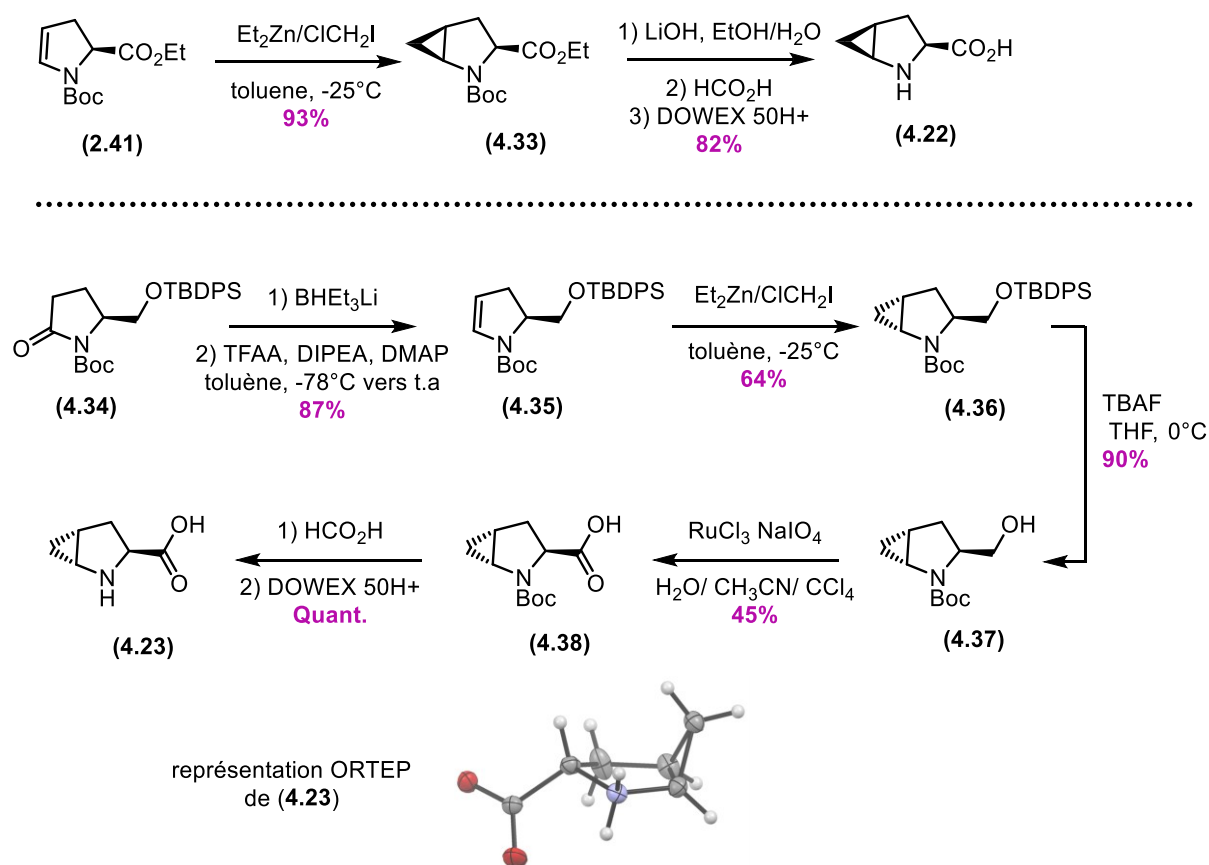


Figure 97. Voie de synthèse des *cis* et *trans*-méthanoprolines

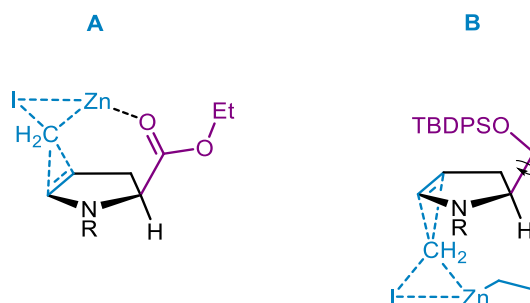


Figure 98. Stéréosélectivité des réactions de Simmons-Smith

1.17 Comparaison structure

L'obtention d'une structure rayon X de la 4,5-*trans*-méthano-L-proline nous a permis de la comparer à la structure rayon X de l'analogue *cis*, précédemment rapporté par Hanessian.¹⁴ On peut voir qu'au niveau conformationnel, les deux analogues adoptent bien une conformation bateau, due aux interactions de torsion causées par la présence de leur cyclopropane condensé (**A** et **B** - Figure 99). Cependant, il semble que la répulsion entre l'acide carboxylique et le méthylène du cyclopropane n'ait pas une si grande influence sur la conformation de la molécule (**A** - Figure 99). En effet, les analogues *cis* et *trans* présentent tous les deux le même angle de déviation du plan de 21 °, le cycle pyrrolidine de l'analogue *trans* se trouve même être plus plan que celui du *cis* (RMSD de 0,015 contre 0,09 respectivement). Dans le cas des éthanoprolines, la contrainte conformationnelle semble être moindre, due à l'ajout d'un maillon supplémentaire dans le cycle carboné condensé. Le carbone C2 portant l'acide carboxylique dévie largement du plan avec un angle de 36 ° dans le cas de la *trans*-éthanoproline (**D** - Figure 99). Cependant, le cyclobutane semble avoir une grande influence sur la conformation de la *cis*-éthanoproline. En effet, la répulsion entre l'acide carboxylique et l'éthylène du cyclobutane semble être suffisamment importante pour aplanir légèrement la molécule (30 ° contre 36 °) et induire une conformation légèrement torsadée (**D** - Figure 99).

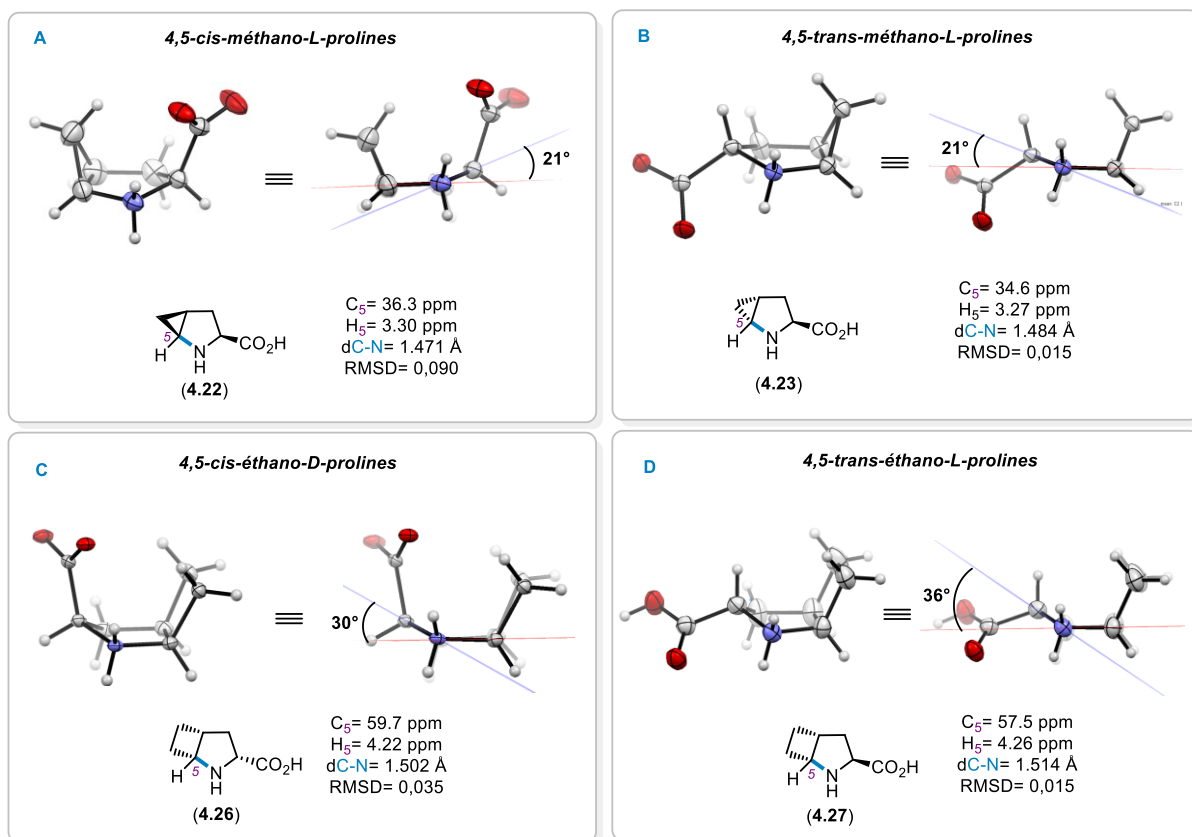


Figure 99. Mesures des différents analogues

Les déplacements chimiques du carbone et du proton en position 5 (C_5 et H_5) ont été comparés pour les différents analogues. Dans le cas des méthano-prolines, la présence du cyclopropane induit un raccourcissement de la liaison C_5-N (1,471 et 1,484 Å pour les méthano-prolines contre 1,494 Å pour la proline) ainsi qu'un fort blindage du C_5 comparé à la proline (36.3 et 34.6 ppm pour les méthano-prolines contre 46.1 ppm pour la proline) mais les déplacements chimiques des H_5 restent sensiblement les mêmes. Dans le cas des éthano-prolines, le phénomène inverse se produit puisque les cyclobutanes induisent cette fois-ci une élongation de la liaison C_5-N (1,502 et 1,514 Å pour les éthano-prolines contre 1,494 Å pour la proline) ainsi qu'un grand déblindage des C_5 ($C_5 = 59.7$ et 57.5 ppm pour les éthano-prolines contre 46.1 ppm pour la proline). Dans le cas des éthano-prolines, ce phénomène semble aussi bien présent au niveau des protons ($H_5 = 4.22$ et 4.26 ppm pour les éthano-prolines contre 3.29 ppm pour la proline). Ces observations sont en accord avec une étude théorique de Stojanovic²¹² où l'on peut observer le comportement du cyclopropane et du cyclobutane lors qu'ils sont soumis à un champ magnétique perpendiculaire

au plan de leur cycle (Figure 100). Dans le cas du cyclopropane, on observe un profil typique d'un système aromatique (blindage au-dessus et au-dessous du plan du cycle ainsi qu'à l'intérieur du cycle, tandis qu'une zone de blindage se forme autour de lui) qui est cependant perturbé par l'apparition d'un léger blindage près des atomes de carbone. Dans le cas du cyclobutane, une zone de déblindage est présente au centre du cycle, qui se délocalise sur l'ensemble des protons et des carbones du cycle.

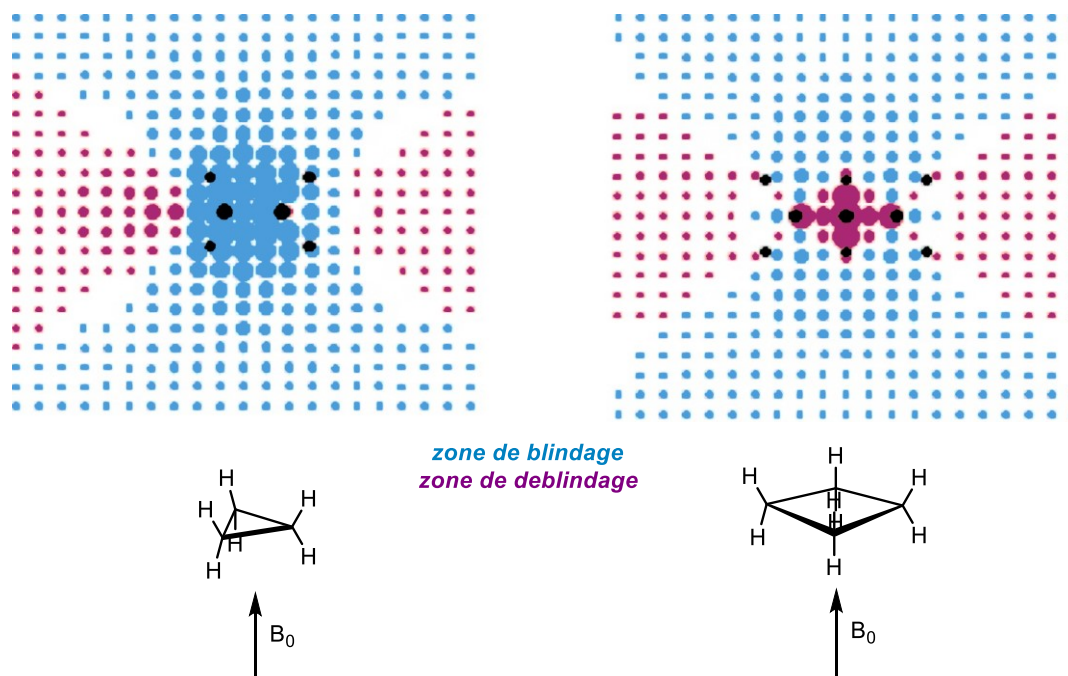
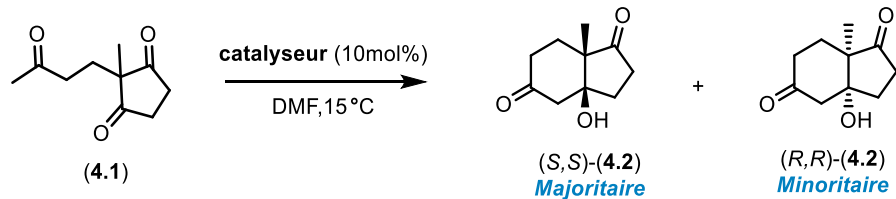
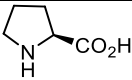
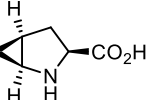
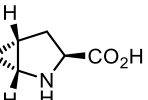
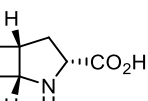
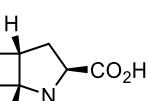


Figure 100. Visualisation des contributions de (dé)blindage du cyclopropane et du cyclobutane pour un champ magnétique appliqué perpendiculairement aux plans des cycles. Les positions des noyaux de carbone et d'hydrogène sont marquées par des points noirs.²¹²

1.18 Résultats expérimentaux

Les nouveaux analogues 4,5-éthanoprolines ont été engagés en tant que catalyseurs dans la réaction HPESW. La proline et ses analogues méthano ont aussi été testés, afin de pouvoir comparer leur efficacité et leur sélectivité. Les réactions ont toutes été menées dans le DMF à l'abri de la lumière et à une température de 15°C.



Catalyseur	Temps (h)	Rendement (%)	Ee%
	48	98	97
	140	86	93
	125	67	83
	140	77	64*
	140	92	98

*Dans ce cas l'énantiomère majoritaire est le (R,R)-4.2 en raison de la configuration du centre stéréogène portant l'acide carboxylique

Tableau 8. Rendements et ee pour les réactions de HPESW catalysées par la L-proline et ses analogues 4,5 pontés

Les résultats obtenus pour les méthano-prolines et la proline se sont retrouvés être similaires aux résultats rapportés par Hanessian et Houk en 2004.²⁰⁷ L'analogue *cis*-méthano-proline est légèrement plus efficace que la *trans*-méthano-proline (93% ee vs 83% ee –Tableau 8), tous deux étant moins efficaces que la proline. La détermination de l'excès énantiomérique (ee) par chromatographie chirale a toutefois révélé une différence significative entre les deux catalyseurs éthano diastéréomériques, la *trans*-éthano-proline entraînant une induction asymétrique élevée, comparable à celle de la proline (98% vs 97%), tandis que l'analogue *cis* est le catalyseur le moins efficace de la série en termes de pureté énantiomérique (64%, Tableau 8). Il est intéressant

d'observer que la tendance diastéréomérique observée auparavant avec les méthanolprolines²⁰⁷ est inversée pour le catalyseur éthano, l'isomère *trans* étant le meilleur catalyseur.

En raison des différences de cinétique précédemment observées par Hanessian pour les 4,5-méthanolprolines, la conversion de la tricétone **4.1** en bicyclique **4.2** a été suivie par spectroscopie RMN ¹H afin d'observer des différences de cinétique entre les différents catalyseurs, éthanologues compris. Pour ce faire, les réactions ont été menées dans des tubes RMN par agitation magnétique, en remplaçant le DMF par du DMSO-d₆. À intervalles réguliers, l'agitateur a été retiré, ce qui nous a permis de déterminer la conversion directement par ¹H RMN en intégrant les singulets correspondants aux groupements méthyles du produit de départ **4.1** et du bicyclic formé **4.2** (Figure 101).

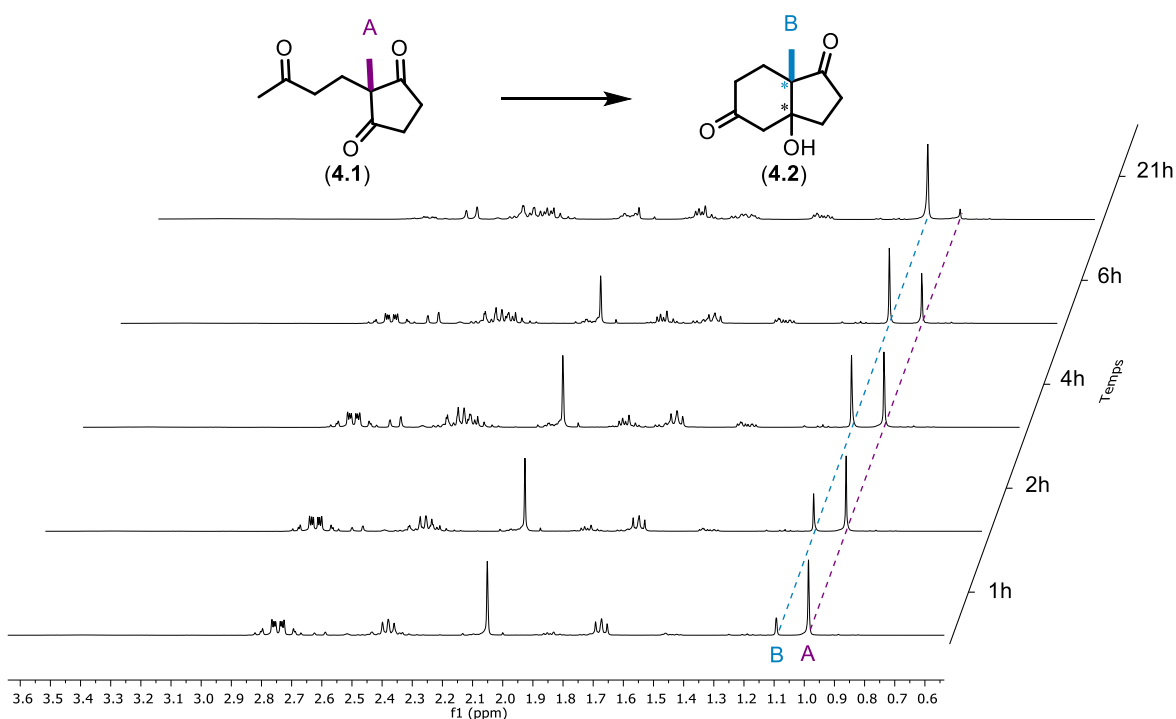


Figure 101. Évolution de la réaction par suivi ¹H RMN

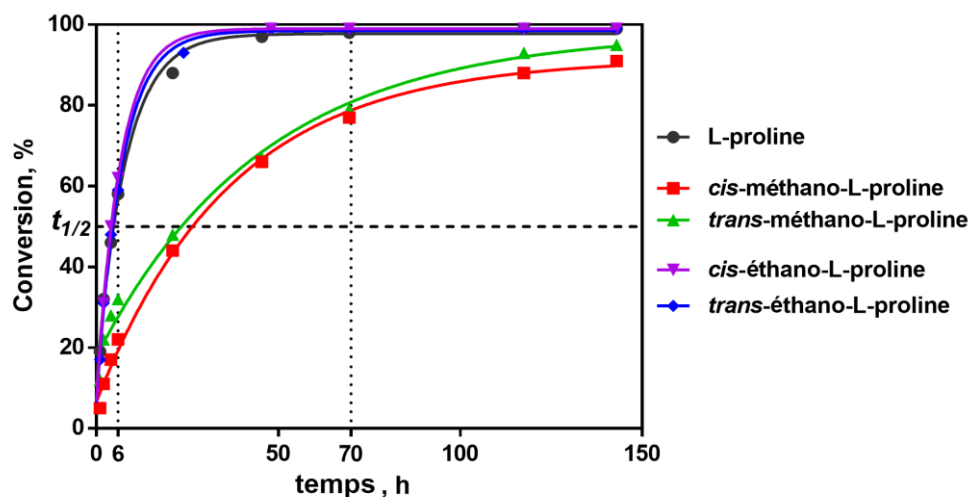


Figure 102. Suivi cinétique de la réaction de HPESW pour la L-proline et ses analogues

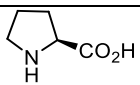
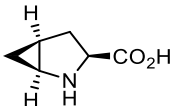
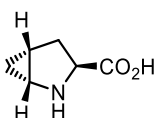
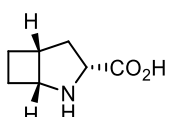
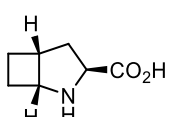
Catalyseur	Conversion (%)		$t_{1/2}$
	6h	70h	
	48	98	5.5
	22	77	25.6
	32	79	31.7
	62	99	4.5
	59	99	4.8

Tableau 9. Conversion et $t_{1/2}$ des réactions de HPESW, catalysées par la L-proline et ses analogues

4,5-pontés

Comme le montre le tracé de la conversion en fonction du temps (Figure 102), les réactions catalysées aux éthanoprolines sont aussi rapides que celles catalysées à la proline, avec des temps de demi-réaction ($t_{1/2}$) très proches (Tableau 9). Dans le cas des méthanoprolines, les vitesses de réactions se trouvent beaucoup plus faibles, spécialement la *trans*-méthanoproline avec un $t_{1/2}$ de 21.7 h.

1.19 Interprétation par DFT

Les modèles et les ressources informatiques ont évolué depuis les calculs effectués au début de 2000 par Houk.^{205–207} Ses calculs ont tout d'abord été répétés en utilisant les ressources et les méthodes actuelles.

Dans tous les cas, les nouvelles énergies raffinées ont montré des états de transition *anti*-(*S*, *S*) favorables vis-à-vis des états de transitions *syn*-(*R*, *R*), ainsi qu'une thermodynamique similaire. Pour la L-proline, Houk et ses collaborateurs avaient calculé la différence d'énergie libre entre les deux structures de transition diastéréomériques ($G_{ET-syn} - G_{ET-anti}$) autour de 2 kcal.mol⁻¹, en utilisant la fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP avec l'ensemble de base de Pople.²⁰⁷ Ce $\Delta\Delta G^\ddagger$ est calculé à 3,7 kcal.mol⁻¹ en utilisant la fonctionnelle d'échange-corrélation ω B97x-D à dispersion corrigée²¹³ avec l'ensemble de base triple-zeta def2-TZVP, et un modèle de solvation en continu pour le DMF (Annexe E).^{214,215} Ces résultats sont conformes aux premiers résultats obtenus par Houk en prenant en compte l'erreur inhérente aux méthodes DFT et à leurs corrections thermochimiques.

1.19.1 Méthanoprolines vs éthanoprolines

À la lumière des nouveaux résultats expérimentaux (Tableau 8), des calculs similaires ont été effectués pour les nouveaux analogues 4,5-éthanoprolines, afin de vérifier leur performance catalytique et d'expliquer l'inversion d'efficacité entre la *cis*-éthanoproline et la *trans*-éthanoproline, par rapport aux dérivés de 4,5-méthano évalués précédemment (Figure 103). La *trans*-4,5-éthano-L-proline s'est avérée conduire à un état de transition *syn*-(*R*, *R*) plus défavorisé que son diastéréoisomère *cis*, qui est en parfait accord avec les excès énantiomériques observés, qui sont mis en évidence par les $\Delta\Delta G^\ddagger$ (3,4 vs 2,5 kcal.mol⁻¹) ainsi que la distance OH allongée

entre le C(5)-H et l'oxygène du carbonyle participant à la réaction d'aldol intramoléculaire (Figure 103, panneau inférieur, *syn*-(*R*, *R*)). Ceci est souligné en phase gazeuse, où l'écart de $\Delta\Delta G^\ddagger$ entre la *trans* et la *cis*-éthanoproline est plus élevé ($\Delta\Delta G^\ddagger = 4,6$ vs $2,3$ kcal.mol⁻¹). Concernant les méthanoprolines, les calculs corrigés de la dispersion sont comparables aux résultats obtenus par B3LYP, ils décrivent tous deux les mêmes résultats stéréochimiques et une meilleure induction asymétrique pour l'analogue *cis*-méthano.

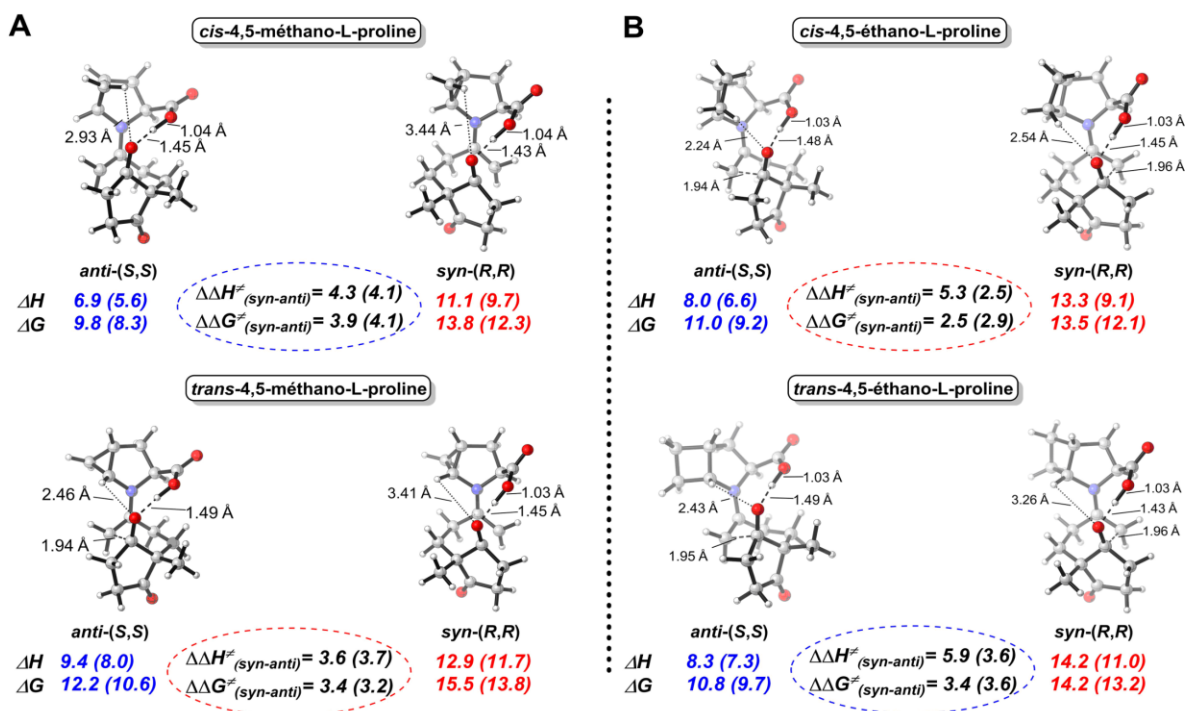


Figure 103. Les structures de transition *anti* et *syn* calculées des réactions de HPESW catalysées par les 4,5-éthanoprolines *cis* et *trans*.

1.19.2 Sélectivité *anti*

Comme discuté dans les sections précédentes, deux états de transition du type Zimmerman-Traxler peuvent être formés en raison de la conformation de l'énamine réactive. Nous avons examiné de près les états de transition formés avec nos nouveaux dérivés éthano et les interactions orbitales susceptibles de favoriser l'état de transition *anti*, à la lumière d'une analyse perturbatrice de second ordre de la matrice de Fock en prenant en compte les analyses d'orbitales de liaison naturelle (NBO).²¹⁶ Nous avons examiné les stabilisations pertinentes à

travers les délocalisations des NBO autour du centre de réaction et de la liaison CC nouvellement formée, pour les deux catalyseurs (Figure 104 - **A et B**). Les principales interactions stabilisant l'état de transition impliquent les délocalisations des orbitales liantes C-C en formation, des doublets libres d'électrons de l'alcoolate à l'orbitale anti-liante O-H de l'acide carboxylique, aux orbitales π^* de l'iminium et aux orbitales σ^* du pont éthano. L'analyse de liaison révèle un état de transition tardif qui ressemble davantage à un alcoolate iminium qu'à l'énamine de départ. Une hyperliaison se trouve entre les deux atomes de carbone formant la nouvelle liaison et l'oxygène de l'accepteur de cétone. La densité électronique de cette hyperliaison est partagée aux deux tiers entre les deux atomes de carbone et à un tiers sur l'axe C-O.

L'interaction entre la cétone accepteuse et le proton acide joue un rôle important dans la réaction (ils sont connus pour fournir une sélectivité faciale pour la réaction^{207,217}) et nous avons quantifié les délocalisations entre les doublets libres d'électrons de l'alkoxyde et la σ^* O-H. Pour les deux catalyseurs, l'interaction est plus forte dans l'état de transition *syn* et cette différence est considérablement accrue pour la *trans*-éthanoproline (13,7 vs 7,8 kcal mol⁻¹). De la même façon, nous avons quantifié les délocalisations entre les doublets libres d'électrons de l'alkoxyde et l'orbitale anti-liante de l'iminium, ces dernières augmentent également dans les états de transition *anti* par rapport aux états de transition *syn*, même si les différences sont moins grandes. Dans le cas de la proline et des méthanolprolines, ce sont les interactions entre le C4-H ou le C-H du pont méthano qui stabilisent l'état de transition *anti*, nous avons donc examiné les délocalisations entre les doublets d'électrons libres de l'oxygène et des orbitales σ^* C-H en question (Annexe F). Que ce soit dans la proline ou les méthanolprolines, ces interactions sont plus fortes dans l'état de transition, cependant la différence est plutôt faible pour l'analogue *trans*-éthano. Les délocalisations des doublets libres d'électrons de l'alkoxyde sur l'orbitale anti-liante de l'iminium augmentent également dans les états de transition *anti* par rapport aux états de transition *syn*.

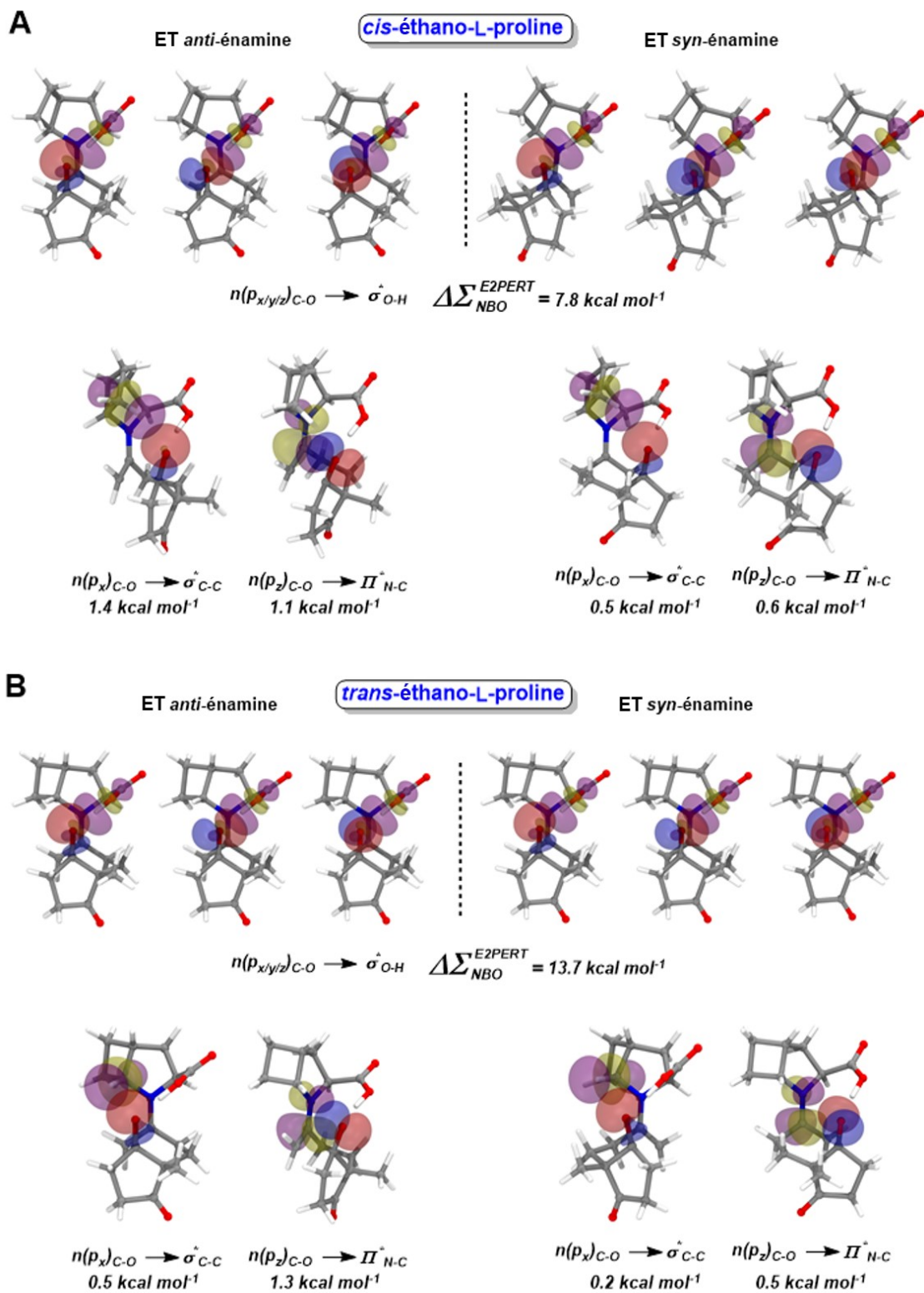


Figure 104. Délocalisations donneur-accepteur NBO pour les états de transition *syn* et *anti*, pour les catalyseurs *cis* et *trans*-éthanoproline.

1.19.3 Décomposition d'énergie

Nous avons analysé les états de transitions *syn* et *anti* en utilisant la décomposition d'énergie et avons recherché des divergences entre la *cis* et la *trans* éthanoproline, dans le but d'expliquer les inductions asymétriques divergentes. Les énergies des structures de transition ont été décomposées en contributions énergétiques principales résultant d'interactions stériques, électrostatiques et d'effets quantiques (équation 1). Ce sont en d'autres termes la composante électrique classique d'interactions de Coulomb (ΔE_{EL} – équation 2), l'échange stérique résultant des répulsions de Pauli entre l'énergie des orbitales pleines (ΔE_{SX} – équation 2) et la composante de transfert de charge dû aux interactions accepteur-donneur de « délocalisation » entre les orbitales pleines et vides (ΔE_{CT} – équation 2), comme illustrés précédemment (Figure 104).

$$\Delta E = \Delta E_{Coulomb} + \Delta E_{steric} + \Delta E_{quantum} \quad (\text{Équation 1})$$

$$\Delta E = \Delta E_{EL} + \Delta E_{SX} + \Delta E_{CT} \quad (\text{Équation 2})$$

L'analyse de décomposition d'énergie a été réalisée à l'aide des analyses stériques naturelles et électrostatiques de Coulomb du programme NBO.²¹⁸⁻²²⁰ Nous avons d'abord examiné la proline comme référence pour une comparaison ultérieure avec nos nouveaux analogues, et il est apparu que l'isomère *anti* préféré, était favorisé à la fois par les interactions stériques (ΔE_{SX}), et les interactions de Coulomb classiques plus favorables (ΔE_{EL}), alors que l'isomère *syn* éprouvait une forte répulsion de Pauli entre orbitales pleines (ΔE_{SX} - Tableau 10). Par conséquent, dans l'état de transition *syn*, la stabilisation par transfert de charge (ΔE_{CT}) n'équilibre que partiellement les composantes électriques et stériques résultant de la formation des doublets libres d'électrons de l'alkoxyde. Les interactions par transfert de charge les plus fortes proviennent ici du chevauchement du doublet d'électrons libre de l'alkoxyde sur l'orbitale σ^* de l'acide carboxylique, et ces dernières sont plus fortes pour l'état de transition (ET) *syn*-énamine.

	ΔE_{EL}	ΔE_{SX}	ΔE_{CT}	ΔE
<i>ET syn</i> -énamine	0	0	0	0
<i>ET anti</i> -énamine	-5.5	-19.9	20.9	-4.5

Tableau 10. Analyse de décomposition d'énergie et comparaison entre les états de transition (ET) *syn* et *anti* en utilisant la L-proline comme catalyseur

Nous avons poursuivi notre analyse avec les catalyseurs 4,5 éthanoprolines en les comparant aux 4,5 méthanoprolines (Tableau 11). La décomposition de l'énergie montre que l'état de transition *syn* de la *trans*-éthano n'est pas favorisé en raison d'une forte répulsion stérique ($\Delta E_{SX} = 38.1$), alors que l'état de transition de la *cis*-éthano présente une stabilisation favorisée stériquement ($\Delta E_{SX} = -21.9$), mais un transfert de charge bien inférieur à celle de son état de transition *anti* ($\Delta E_{CT} = 24.5$). On retrouve également un schéma similaire pour les dérivés méthano-pontés, pour lesquels les états de transition *syn* sont pénalisés par un échange stérique important (ΔE_{SX}), compensé en partie par des délocalisations électroniques (ΔE_{CT}) et des interactions coulombiennes (ΔE_{EL}). Ces effets stériques déstabilisant l'état de transition *syn* sont moins prononcés dans le cas de la *trans*-méthano-L-proline, qui est en corrélation avec l'induction chirale plus faible de ce catalyseur. On peut également observer une tendance inverse entre catalyseurs méthano et éthano, au vu des interactions Coulombiennes et stériques au sein de ces deux derniers. À partir de cette étude, on peut en déduire une tendance générale selon laquelle des catalyseurs efficaces nécessiteraient un état de transition *syn* défavorable en termes d'échange stérique.

		ΔE_{EL}	ΔE_{SX}	ΔE_{CT}	ΔE
<i>cis</i> -méthano	<i>anti</i> -ET	0	0	0	0
	<i>syn</i> -ET	0.4	39.3	-36.0	3.7
<i>trans</i> -méthano	<i>anti</i> -ET	0	0	0	0
	<i>syn</i> -ET	-1.7	11.8	-6.5	3.6
<i>trans</i> -éthano	<i>anti</i> -ET	0	0	0	0
	<i>syn</i> -ET	-0.6	38.1	-33.0	4.5
<i>cis</i> -éthano	<i>anti</i> -ET	0	0	0	0
	<i>syn</i> -ET	0.4	-21.9	24.5	3.0

Tableau 11. Analyse de décomposition d'énergie et comparaison entre les états de transition (ET) *syn* et *anti* en utilisant les analogues pontés

1.19.4 Formation de l'énamine réactive intermédiaire

L'existence de l'énamine intermédiaire qui précède la formation de liaisons C-C est clairement bien établie. Cependant, la formation de l'énamine à partir des réactifs de départ et la possible

implication d'autres espèces intermédiaires sont très peu débattues.^{221–223} Deux voies principales sont proposées pour la formation de l'énamine : la formation directe à partir de l'iminium ou par cyclisation intramoléculaire vers des intermédiaires oxazolidinones, comme proposé initialement par Hajos et Parrish.¹⁸⁹

1.19.4.1 Formation directe

Nous voulions voir comment ces intermédiaires clés seraient affectés par l'introduction d'un pont 4,5-éthano dans la proline et avons calculé les diagrammes énergétiques réactionnels jusqu'à la formation des énamines avec les nouveaux catalyseurs éthanoprolines (**A** et **C** - Figure 105). Les enthalpies et les énergies libres des différents intermédiaires sont données dans le Tableau 12.

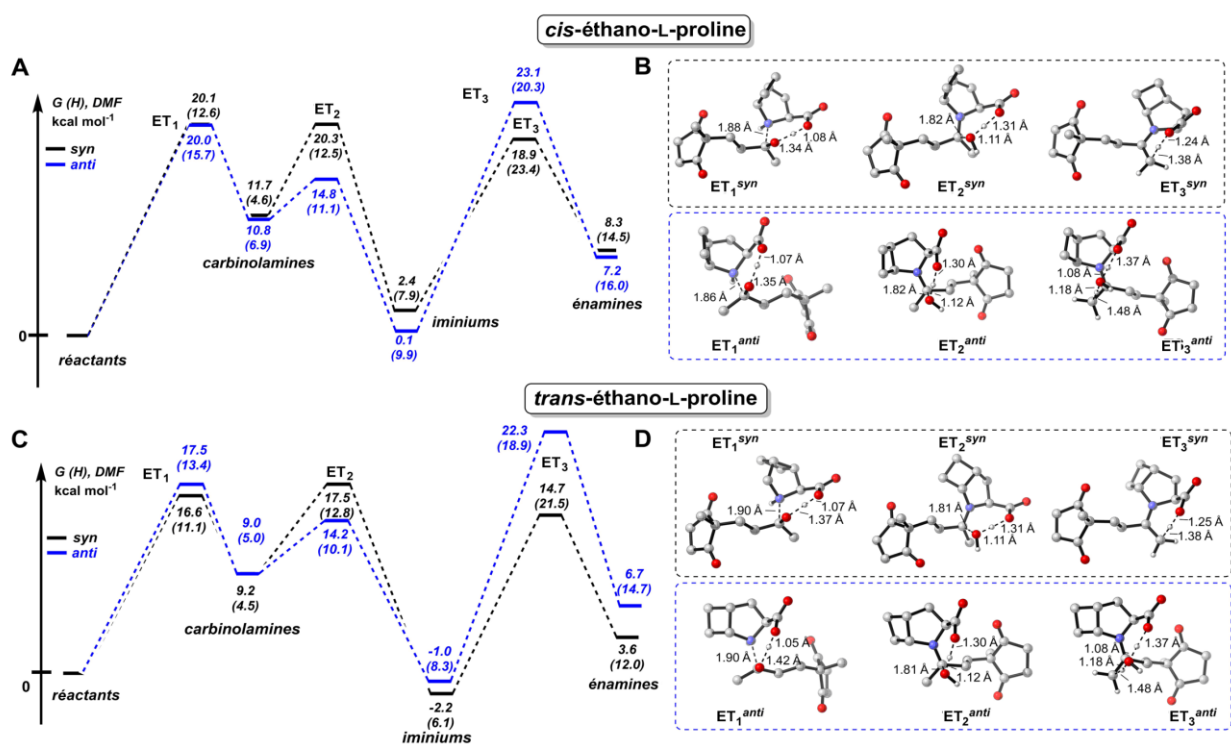


Figure 105. Diagramme d'énergie pour la formation des énamines *syn* et *anti* en utilisant la *cis*- (A-B) et la *trans*-éthano-L-proline (B-D) comme catalyseurs (ω B97x-D/def2-TZVP, dans le DMF).

De façon générale, les résultats obtenus sont légèrement différents de ce qui a pu être observée pour la proline et les 4,5-méthanologues,²⁰⁶ où les *syn*-carbinolamines sont toujours préférentiellement formées à partir des réactifs. La *cis*-méthanoproline conduit à un ET₁*syn* bien favorisé, tandis que la différence est superficielle dans le cas de l'isomère *trans* (4 et 1 kcal mol⁻¹,

respectivement). En ce qui concerne les éthanoprolines, les énergies libres des ET₁ sont similaires pour la formation des deux carbinolamines, en particulier pour le catalyseur *cis*-éthanoproline. La deuxième étape, qui implique la perte d'eau et la formation des iminiums, est toujours plus rapide pour la voie *anti*, quel que soit le catalyseur ou sa stéréochimie. Cet écart est réduit pour la *trans*-éthanoproline par rapport à son isomère *cis* ($\Delta\Delta G^\ddagger_{(syn-anti)} = 3,1$ vs $4,6$ kcal mol⁻¹, depuis les carbinolamines). Il convient de noter que ces tendances sont inversées entre les isomères éthano et méthano-prolines, tout comme leurs propriétés catalytiques. De plus, le pire catalyseur de la série a l'ET₂ le plus défavorable pour la voie *syn* (11,4 kcal mol⁻¹ de la carbinolamine) et le meilleur catalyseur, à savoir la *trans*-éthanoproline a l'ET₂*syn* le moins défavorisé et le $\Delta\Delta G^\ddagger_{(syn-anti)}$ le moins défavorable pour l'ET₂. La dernière étape vers les énamines consiste en un transfert de protons du groupe méthyliminium vers le carboxylate, soit par transfert direct dans le cas de la voie *syn* (c'est-à-dire depuis les iminiums E), soit par transfert de protons de la part d'une molécule d'eau dans le cas de la voie *anti* (c'est-à-dire des Z iminiums). En effet, pour le troisième état de transition, la géométrie autour du centre C=N devient critique, et surtout la distance entre les protons méthyléniques et l'oxygène du carboxylate. Il en résulte des énergies d'activation divergentes vers l'ET₃, qui dans le cas du Z-iminium, nécessitent l'intervention d'une molécule d'eau pour transférer le proton entre les groupes éloignés (**B** - Figure 105). Cela rend l'ET₃ toujours plus élevé pour la voie *anti* d'environ 6 kcal mol⁻¹ pour tous les catalyseurs, à l'exception de la *trans*-méthano-proline, pour laquelle cette différence s'élève à 12 kcal mol⁻¹ en raison d'un ET₃*syn* plus accessible. Les barrières énergétiques permettant d'aller des iminiums Z aux énamines *anti* se retrouvent toutes autour de 23 kcal mol⁻¹, ce qui limite la formation des énamines *anti* à température ambiante. Les énamines *syn* qui sont donc plus accessibles peuvent par la suite s'isomériser vers la conformation *anti*.

<i>G (H)</i>		<i>ET</i> ₁	<i>Carbinol-amine</i>	<i>ET</i> ₂	<i>iminium</i>	<i>ET</i> ₃	<i>énamine</i>
L-proline	<i>syn</i>	17.6 (11.6)	10.2 (4.7)	19.6 (13.6)	0.6 (7.4)	16.9 (21.6)	5.9 (11.7)
	<i>anti</i>	19.3 (14.3)	11.2 (6.6)	15.4 (10.9)	0.2 (8.7)	23.0 (19.3)	7.5 (14.8)
<i>cis</i> -méthano	<i>syn</i>	17.7 (13.0)	9.8 (5.9)	18.7 (13.8)	-0.8 (8.1)	15.8 (23.0)	7.7 (15.7)
	<i>anti</i>	21.7 (16.4)	13.5 (8.2)	17.5 (12.2)	2.5 (10.2)	25.6 (20.8)	10.1 (17.2)
<i>trans</i> -méthano	<i>syn</i>	18.0 (13.6)	10.8 (6.5)	22.2 (18.0)	2.7 (11.5)	14.3 (22.6)	7.0 (15.0)
	<i>anti</i>	19.3 (15.5)	10.4 (6.3)	16.0 (11.5)	0.9 (9.5)	24.6 (20.7)	7.5 (15.5)
<i>cis</i> -éthano	<i>syn</i>	20.1 (12.6)	11.7 (4.6)	20.3 (12.5)	2.4 (7.9)	18.9 (23.4)	8.3 (14.5)
	<i>anti</i>	20.0 (15.7)	10.8 (6.9)	14.8 (11.1)	0.1 (9.9)	23.1 (20.3)	7.2 (16.0)
<i>trans</i> -éthano	<i>syn</i>	16.6 (11.1)	9.2 (4.5)	17.5 (12.8)	-2.2 (6.1)	14.7 (21.5)	3.6 (12.0)
	<i>anti</i>	17.5 (13.4)	9.0 (5.0)	14.2 (10.1)	-1.0 (8.3)	22.3 (18.9)	6.7 (14.7)

Tableau 12. Énergies DFT pour la formation des intermédiaires d'énamine en utilisant les différents catalyseurs, pour les deux voies menant aux énamines *syn* et *anti* (ω B97x-D/def2-TZVP).

Nos observations sont conformes aux récents calculs de haut niveau de Haindl sur l'auto-aldolisation catalysée par la proline du 3-méthylbutanal.²²⁴ Les auteurs y ont trouvé que le mécanisme par transfert de protons pour le Z-iminium avait une barrière énergétique vers l'état de transition de 20,0 kcal mol⁻¹, tandis que le transfert direct de protons ayant lieu dans le cas de l'iminium E est calculé à 17,8 kcal mol⁻¹,^{224,225} Dans notre cas, on les retrouve respectivement autour de 23 et 17 kcal mol⁻¹.^{224,226}

1.19.4.2 Formation via les intermédiaires oxazolidinones

La formation d'oxazolidinones à partir des intermédiaires d'iminium a été démontrée expérimentalement,²²² mais l'implication directe de ces espèces bicycliques dans les étapes clés de la réaction d'aldol catalysée par la proline n'est pas étayée par des preuves théoriques et une génération directe d'énamines à partir des oxazolidinones impliquerait des énergies plus élevées que *via* les iminiums.²²⁴ Pour le mécanisme de Seebach, l'électrophile s'approche de l'énamine et la nouvelle formation de liaison CC entraîne également la fermeture du cycle pour donner l'oxazolidinone bicyclique, cependant, les états de transitions correspondants sont d'environ 10 kcal.mol⁻¹ supérieurs à la voie de l'énamine et ne tiendrait pas compte de la stéréochimie

expérimentale.²²³ Les oxazolidinones sont donc toujours considérées comme étant en équilibre avec les iminiums, mais sans générer directement d'énamines (Figure 106).

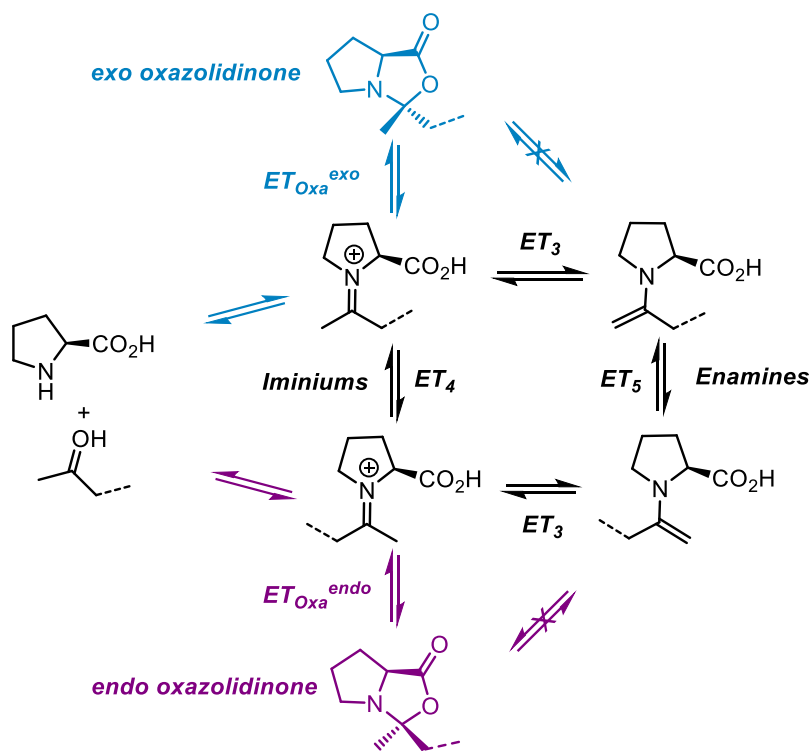


Figure 106. Interconversion entre iminiums, oxazolidinones et énamines

Pour étudier la formation de ces espèces bicycliques dans la réaction HPESW et l'influence des ponts méthano et éthano, nous avons calculé les profils énergétiques et les états de transition pour la formation des oxazolidinones endo et exo à partir des iminiums E et Z pour les différents catalyseurs (Tableau 13). De nos données théoriques, nous soutenons également la formation de l'énamine exclusivement à partir des iminiums et, alors qu'un état de transition probable reliant directement l'exo oxazolidinone à l'énamine a été trouvé, il se trouve beaucoup trop élevé en énergie (environ 50 kcal mol⁻¹ au-dessus de l'oxazolidinone) et ne pourrait pas représenter une voie réalisable (D - Figure 107).

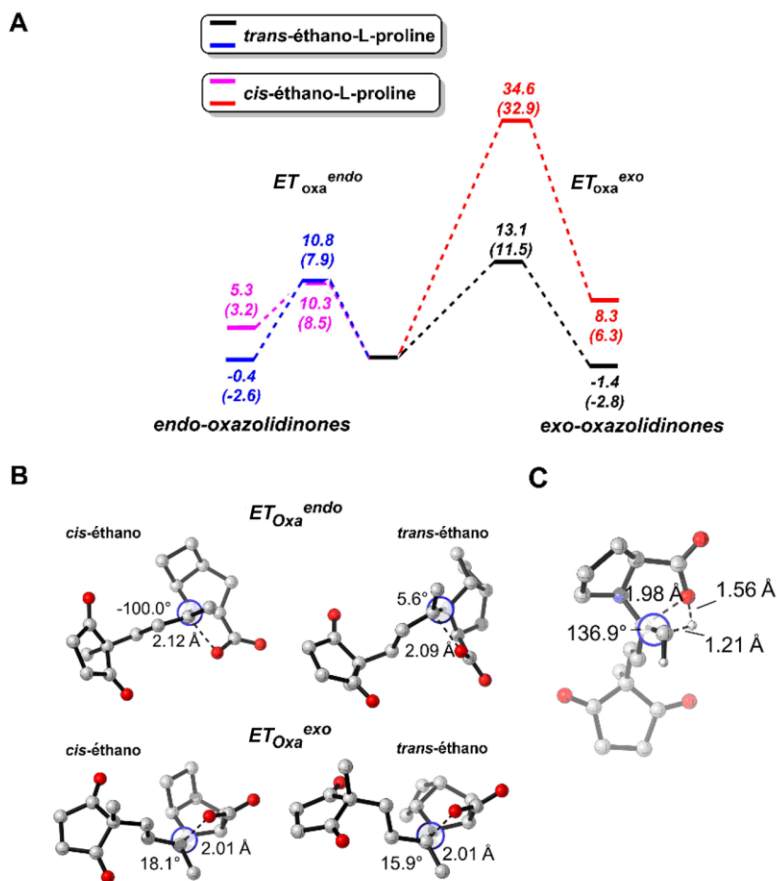


Figure 107. Profil d'énergie DFT pour la formation d'endo et d'exo oxazolidinones à partir des iminiums E et Z correspondants (ω B97x-D / def2-TZVP) B. États de transition vers les oxazolidinones endo et exo. D. Structure d'un présumé état de transition pour la conversion directe de l'exo-oxazolidinone en *anti*-énamine.

Ici, le catalyseur *cis*-éthano-proline se distingue nettement de la série (A - Figure 107, Tableau 13), car le pont *cis*-éthano empêche la formation des exo-oxazolidinones; les groupes éthylène pontant venant en contact étroit avec la liaison C-O en formation. L'exo-oxazolidinone résultante est instable, tandis que l'isomère endo produit à partir de la *cis*-éthano-proline est le produit cyclisé le moins stable de la série. Le pont *cis*-éthano limite donc fortement la formation des espèces oxazolidinones.

Entrée	Iminiums		ET - Oxazolidinones		Oxazolidinones	
	<i>E (syn)</i>	<i>Z (anti)</i>	<i>Endo</i>	<i>Exo</i>	<i>Endo</i>	<i>Exo</i>
L-Proline	0 (0)	0 (0)	11.1 (7.7)	13.1 (10.4)	2.5 (-2.1)	1.6 (-0.8)
<i>cis</i> -méthano	0 (0)	0 (0)	10.4 (7.7)	9.8 (8.0)	0.3 (-2.5)	-2.6 (-4.7)
<i>trans</i> -méthano	0 (0)	0 (0)	11.7 (7.3)	13.6 (11.5)	-0.9 (-4.8)	-2.5 (-5.0)
<i>cis</i>-éthano	0 (0)	0 (0)	10.3 (8.5)	34.6 (32.9)	5.3 (3.2)	8.3 (6.3)
<i>trans</i> -éthano	0 (0)	0 (0)	10.8 (7.9)	13.1 (11.5)	-0.4 (-2.6)	-1.4 (-2.8)

Tableau 13. Énergies DFT pour la formation d'endo et d'exo-oxazolidinones à partir de la L-proline et de ses analogues à 4,5 pontés

Enfin, les différences de cinétique observées expérimentalement pour les méthano-prolines vis-à-vis des autres catalyseurs n'ont pas pu être expliquées par DFT, aussi bien à l'étape de formation de l'énamine réactive qu'à la formation de la liaison C-C.

1.20 Conclusion

La *trans* et *cis*-éthanoproline ont été préparées dans nos laboratoires. L'introduction d'une contrainte moins importante que dans le cas des méthano-prolines, a permis à ces molécules d'adopter une conformation bateau plus prononcée due à leur cycle pyrrolidine moins aplati. Cette particularité conformationnelle nous a poussé à étudier l'influence de ces nouveaux catalyseurs sur la réaction de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert (HPESW). La tendance diastéréomérique observée auparavant avec les méthano-prolines s'est retrouvée inversée pour le catalyseur éthanoproline, l'isomère *trans* étant le meilleur catalyseur. Une étude DFT a permis de révéler une tendance générale selon laquelle les catalyseurs efficaces nécessiteraient un état de *transition syn* défavorable en termes d'échange stérique. Cette condition s'est avérée être respectée dans le cas de la *trans*-éthanoproline, mais moins dans le cas de l'analogue *cis*. L'étude de la formation de l'énamine réactive a aussi été étudié par DFT, et a mis en évidence une formation directe à partir de l'iminium plutôt qu'un passage par une oxazolidinone intermédiaire qui semble être trop haute en énergie.

Chapitre 5 – Catalyse de systèmes acides aminés azabicycliques dans des réactions de Michael

Les additions de Michael asymétriques catalytiques de carbanions stabilisés sur des cétones α,β insaturées est l'une des réactions fondamentales de formation de liaisons C-C en chimie organique.^{200,227,228} L'utilité de cette réaction est en partie due au large spectre de donneurs ou d'accepteurs de nucléophiles qui peuvent être employés dans cette transformation. C'est le cas par exemple des malonates,²²⁹⁻²³² ou en encore l'addition de nitroalcanes qui est une source particulièrement précieuse de carbanions stabilisés. En effet, le caractère fortement électroattracteur du groupement nitro (pK_a $MeNO_2 = 5,10$) permet de générer l'anion nitronate en conditions douces. De plus, les nitrocétones résultantes peuvent être chimiquement transformées en une variété de composés fonctionnellement utiles.²³³⁻²³⁵

1.21 Addition de Michael de nitroalcanes sur des énones α,β insaturées cycliques

Les premiers exemples d'addition efficace sans métal ont été obtenus en présence de L-prolinate de rubidium **5.5** par Yamaguchi et ses collègues en 1994 (Figure 108).^{236,237} De bons excès énantiomériques ont été obtenus pour l'addition du 2-nitropropane sur la 2-cycloheptenone **5.3** et la 2-cyclohexenone **5.1**, avec respectivement des excès énantiomériques de 73% et 59%. Cependant, les énantiosélectivités étaient sensiblement inférieures lors de l'addition du nitrométhane sur ces deux même énones cycliques (41% et 45% ee).

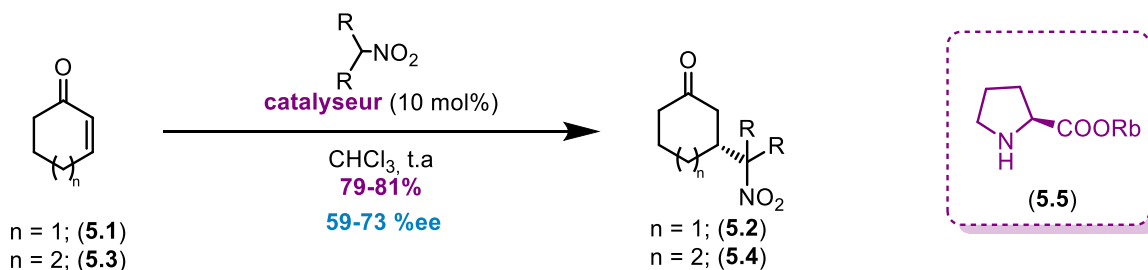


Figure 108. Addition de Michael de nitroalcanes catalysées par le prolinate de rubidium

L'utilisation de la simple L-proline (**1.2**) en présence d'amines comme additifs a par la suite été étudiée en détails par Hanessian et Pham.^{238,239} Les bases de type pipérazine se sont révélées être les meilleurs additifs, en particulier la *trans*-2,5-diméthylpipérazine avec des énantiosélectivités modérées à excellentes (61–93%) (Figure 109).

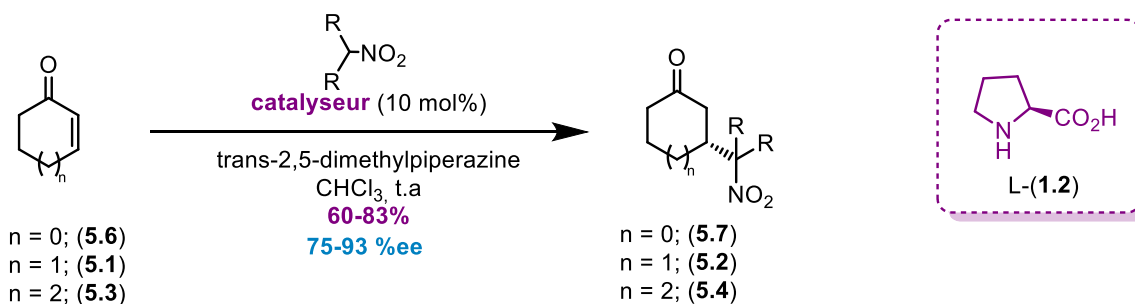


Figure 109. Additions de Michael de nitroalcane catalysées par la proline en présence de *trans*-2,5-diméthylpipérazine

Hanessian a par la suite étendu cette étude avec l'utilisation des méthano-prolines **4.22** et **4.23** comme organocatalyseurs, toujours en présence de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine comme additif (Figure 110).²⁴⁰ La *trans*-4,5-méthano-proline **4.23** s'avère être un excellent catalyseur qui surpasse même la L-proline (**1.2** - Figure 109) dans de nombreux cas d'additions conjuguées de nitroalcane sur des énone cycliques. Par exemple, l'addition conjuguée de 2-nitroalcane symétriques sur la cyclohexénone (**5.1**) se déroule avec des excès énantiomériques supérieurs à 99%, contre 93% ee pour la L-proline (**1.2**). Dans le cas des 1-nitroalcane où il y a formation des produits *syn* et *anti*, l'énantiosélectivité individuelle est bonne, mais les réactions ne démontrent pas ou très peu de diastéréosélectivité.

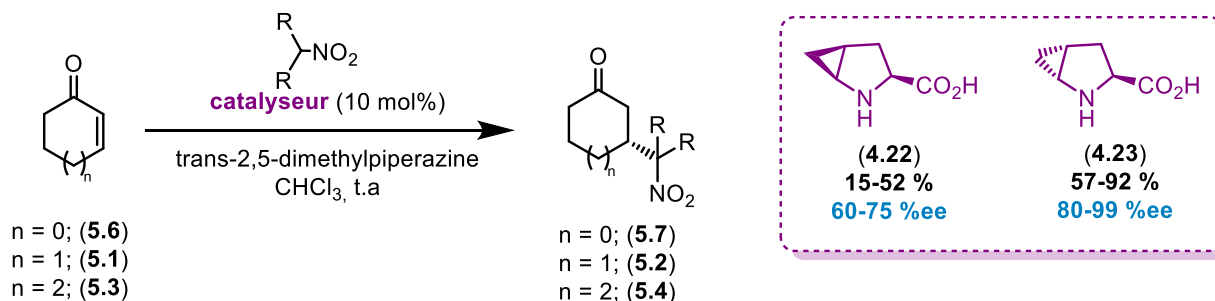


Figure 110. Additions de Michael de nitroalcane catalysées par les méthano-prolines en présence de *trans*-2,5-diméthylpipérazine

1.21.1 Mécanisme et sélectivité

Un cycle catalytique a été proposé par Hanessian, qui fait intervenir l'addition de 2-nitropropane sur la 2-cyclohexénone en présence de proline (ou dérivé) comme catalyseur (Figure 111).²⁴⁰ L'iminium Z intermédiaire **B** qui devrait être favorisé en raison d'interactions stériques dans l'iminium **E B''**, subit l'addition stéréofaciale de l'anion nitronate de pipérazinium dans une trajectoire *anti* par rapport au groupe carboxylate, pour donner l'intermédiaire énamine **C**. Il est intéressant de préciser que la formation de l'ion nitronate de pipérazinium n'est pas favorisée dans le milieu réactionnel, en effet une expérience RMN a montré que les déplacements chimiques du 2-nitropropane restaient inchangés en présence de pipérazine. Cependant, une quantité suffisante de nitronate doit se former pour que le cycle catalytique puisse se poursuivre (**F**). Par la suite, l'énamine s'isomérisé en un nouvel iminium **D** qui suite à une hydrolyse, libère la nitrocétone voulu ainsi que le catalyseur **A** qui permet au cycle catalytique de se poursuivre. Compte tenu de la basicité de la *trans*-diméthylpipérazine, l'attaque de cet additif sur la cyclopentenone devrait être favorisée par rapport à l'attaque de la proline (ou dérivés). Cependant, lorsque la réaction a lieu en absence de proline, seulement de faibles traces de produit racémique sont obtenues, ce qui peut s'expliquer par des iminiums **E** et **E''** non stabilisés en raison de forts effets stériques.

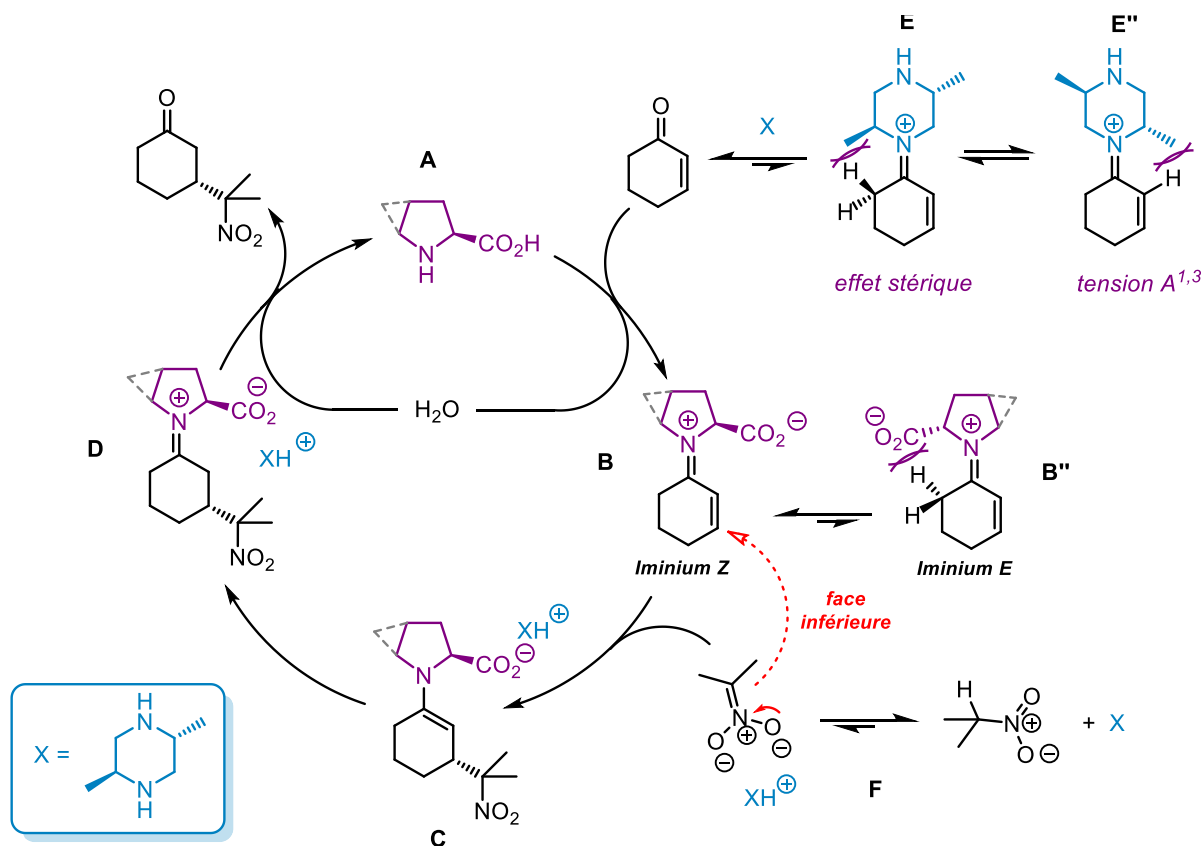


Figure 111. Cycle catalytique pour l'addition de nitroalcane proposé par Hanessian²⁴⁰

Au vu du mécanisme, il n'est évident de voir pourquoi la *trans*-méthanoproline donne de meilleurs résultats que son homologue *cis* (99% ee contre 75% ee respectivement). En effet, sur la base d'arguments purement stériques, les résultats s'avèrent être contre-intuitifs, car la face pro-R du 2-cyclohexénone devrait être plus accessible dans le cas de l'isomère *cis* (A - Figure 112).

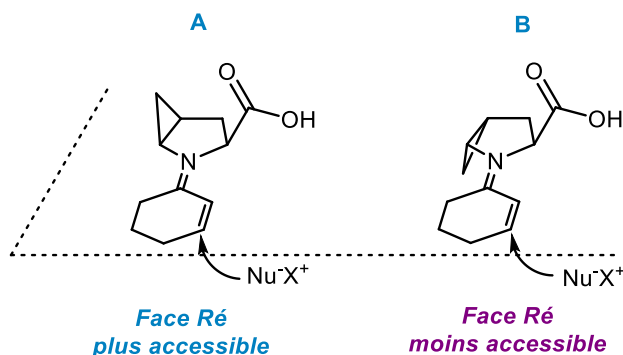


Figure 112. Accessibilité de la face pro-R de la cyclohexénone dans le cas de la *cis* et *trans*-méthanoproline

D'un point de vue conformationnel, la conformation bateau de la *cis*-méthanoproline au sein de l'intermédiaire iminium devrait être favorisée afin de minimiser les tensions allyliques A^{1,3}. Cependant, cette conformation bateau n'est pas favorisée à cause de répulsions internes entre le méthylène du cyclopropane et le groupement carboxylate (**A** - Figure 113). La combinaison de ces deux effets pourrait expliquer la baisse d'énantiosélectivité observée par rapport aux réactions utilisant la *trans*-méthanoproline, pour lesquelles ces répulsions internes ne sont pas présentes (**B** - Figure 113).

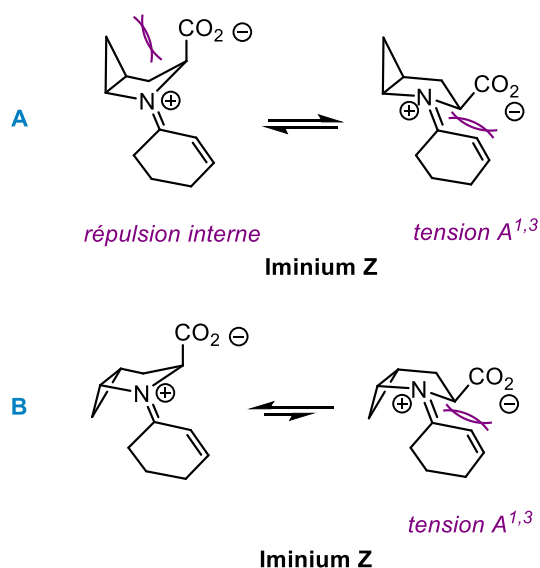


Figure 113. Conformations de la *cis* et *trans*-méthanoproline au sein des iminiums Z

De plus, des observations faites au sein des structures issus d'analyse de diffraction des rayons X de la *cis* et *trans* N-Boc-méthano-L-proline montrent que l'analogue *trans* est considérablement plus plan que son isomère *cis* (RMSD = 0,003 et 0,013 Å, respectivement).¹⁴ Il est donc possible que la formation de l'iminium **B** à partir de la *trans*-méthanoproline **4.23**, nécessite moins de distorsion géométrique par rapport à son analogue *cis* **4.22** pour la formation de l'iminium **A** (Figure 113).

Alors que le mécanisme proposé par Hanessian fait intervenir un iminium Z et une attaque de l'anion nitronate de pipérazinium sur la face opposée à celle du groupement carboxylate (**A** – Figure 114), le mécanisme proposé par List²⁰⁰ fait intervenir un iminium E et l'attaque dirigée de l'ion nitronate du même côté que le carboxylate et ce grâce à la pipérazine qui joue le rôle de

linker (**B** –Figure 114). Ces deux modèles permettent tous deux d’expliquer la formation d’un seul énantiomère commun.

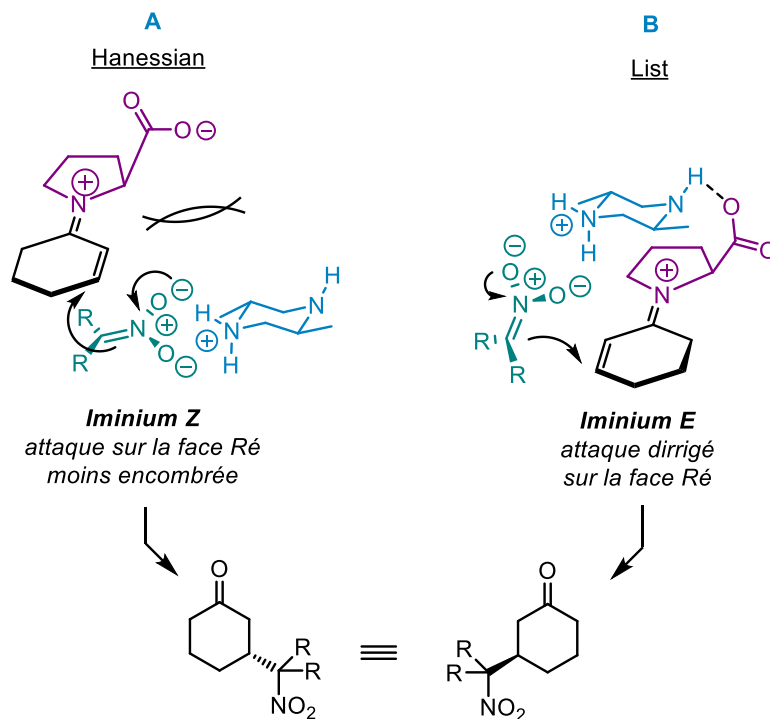


Figure 114. Modèles de Hanessian²⁴⁰ et List²⁰⁰ pour expliquer l’énantiosélectivité de la réaction de Michael

Malgré ces différentes hypothèses, le mécanisme ainsi que le véritable rôle de la *trans*-2,5-diméthylepiperazine restent flou, notamment à cause d’effets non-linéaires prononcés observés par Hanessian²³⁸ lors de la réaction d’addition du 2-nitropropane sur la 2-cyclohexenone (Figure 115).

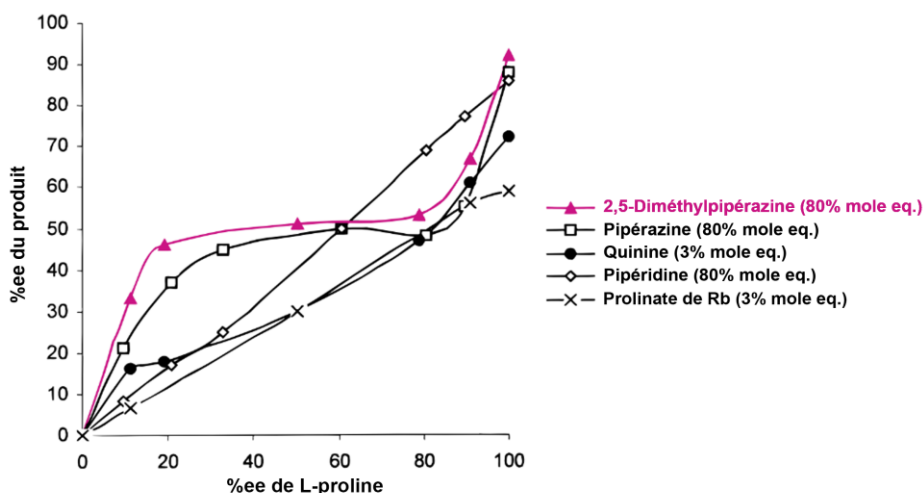


Figure 115. Effets non-linéaires lors de l'addition du 2-nitropropane sur la 2-cyclohexenone.²³⁸

1.22 Objectif et prédiction

Les différences de capacité catalytique observée pour les deux dérivés méthano-prolines lors de la réaction d'addition de Michael ont été attribuées aux changements de conformations des différents catalyseurs, suite à l'introduction de contraintes au sein de leurs structures. Au vu de ces résultats, nous avons voulu voir l'impact que pourrait avoir une contrainte conformationnelle amoindrie. Dans ce but, nous avons voulu engager les nouvelles 4,5-éthanoprolines au sein de différentes additions de nitroalcanes sur des énones cycliques.

1.22.1 Impact sur la réaction d'addition de Michael de nitroalcanes

Le mécanisme réactionnel d'additions organocatalysées de nitroalcanes sur des cétones α,β insaturées n'étant pas aussi bien connu que celui de la réaction de HPESW, il est donc difficile de prévoir une tendance de sélectivité. Cependant, en se basant sur les observations de Hanessian²⁴⁰ et en considérant la formation de l'iminium Z lors de la réaction (Figure 114 - A), il serait possible de prédire quelques changements au vu des conformations des nouvelles structures éthanoprolines (Partie 1.17, page 123).

Les *cis* et *trans* éthanoprolines (4.26, 4.27 - Figure 99) sont moins planes que leurs analogues méthano-prolines (4.22, 4.23 - Figure 99). L'augmentation de la distorsion géométrique requise pour atteindre l'iminium plan intermédiaire devrait donc avoir un impact négatif sur les temps de

réaction et l'efficacité de ces catalyseurs. Les répulsions internes au sein de la *cis*-éthanoproline **4.26** entre le carboxylate et l'éthylène du cyclobutane sont plus élevées que dans le cas de la *cis*-méthanoproline. En se basant sur l'hypothèse avancée par Hanessian sur les méthanoprolines (Figure 113), cette répulsion interne plus importante devrait diminuer l'efficacité de ce catalyseur (Figure 116 - **B**).

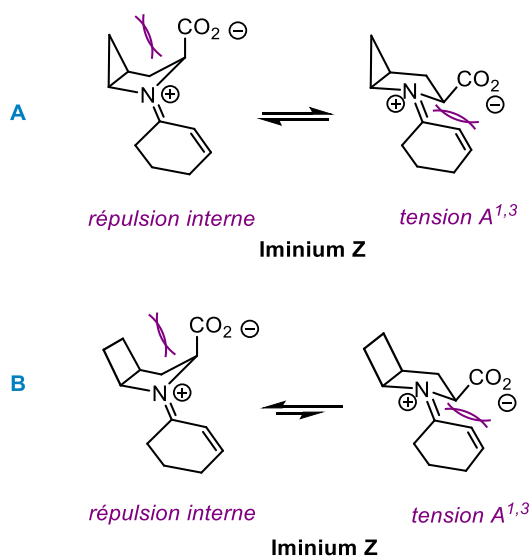


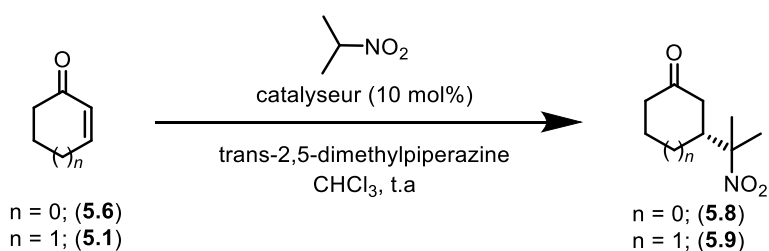
Figure 116. Conformation de la *cis*-méthanoproline et de la *cis*-éthanoproline au sein des iminiums Z

1.23 Éthanoprolines dans la réaction d'addition de Michael

Le nouvel analogue *trans*-4,5-éthano-L-proline (**4.27**) a été engagé en tant que catalyseur dans des additions de Michael de nitroalcane sur les cétones α,β insaturées cycliques **5.1** et **5.3**. La proline a aussi été testée, afin de pouvoir comparer son efficacité et sa sélectivité. L'analogue *cis*-éthanoproline **4.26** n'a malheureusement pas été testé car la synthèse de ce dernier a été effectuée après cette étude. Les réactions ont toutes été menées dans le chloroforme à température ambiante, en présence de *trans*-2,5-diméthylpiperazine. Les excès énantiomériques ont été déduits des ratios diastéréomérique déterminés par analyses RMN ¹³C des acétals du (2R, 3R) -2,3-butanediol correspondant.^{238,240}

Les résultats obtenus pour la proline et la cyclohexénone **5.1** se sont retrouvés être similaires aux résultats rapportés par Hanessian²⁴⁰ en 2006 (entrée 1 - Tableau 14), contrairement aux résultats

obtenus pour la cyclopenténone **5.6** qui présentent un rendement et un excès énantiomérique légèrement inférieurs (entrée 4 - Tableau 14). Que ce soit pour l'addition du 2-nitropropane sur la cyclohexénone **5.1** ou sur la cyclopenténone **5.6**, la *trans*-éthanoproline **4.27** présente de meilleures sélectivités que la proline, même si les rendements s'avèrent être inférieurs. Si l'on compare maintenant à la *trans*-méthanoproline **4.23** à la *trans*-éthanoproline, l'on peut voir qu'elles présentent toutes deux des sélectivités similaires dans le cas de la cyclohexénone (99% ee contre 98% ee respectivement). Cependant la *trans*-méthanoproline **4.23** reste la plus efficace dans le cas d'addition du 2-nitropropane sur la cyclopenténone (entrée 6 - Tableau 14).



Entrée	n	Catalyseur	Temps (h)	Rendement (%)	Ee%
1	1		93 (72)	82 (83)	93 (89-92)
2	1		93	76	98
3	1		(140)	(92)	(99)
4	0		115 (71)	49 (72)	59 (69)
5	0		163	45	69
6	0		96	87	80

Les valeurs entre parenthèses représentent les résultats obtenus par Hanessian

Tableau 14. Additions du 2-nitropropane sur des cétones α,β - insaturées cycliques catalysées par la proline et ses analogues pontés

La baisse de sélectivité observable pour la *trans*-éthanoproline **4.27** vis-à-vis de la *trans*-méthanoproline **4.23**, pourrait être due à la conformation intrinsèque des deux catalyseurs. En effet, le cycle pyrrolidine aplati dans le cas de la *trans*-méthanoproline peut permettre au groupement carboxylate de se retrouver hors du plan de l'iminium, ce qui pourrait limiter son interaction avec le proton éthylénique en alpha de l'iminium (**A** - Figure 117). Dans le cas de la *trans*-éthanoproline, la conformation bateau est plus prononcée à cause de l'interaction de torsion moins forte, il pourrait en résulter un groupement carboxylate dans le plan de l'iminium, qui pourrait avoir une interaction $A^{1,3}$ non-stabilisante avec ce même proton éthylénique (**B**- Figure 117).

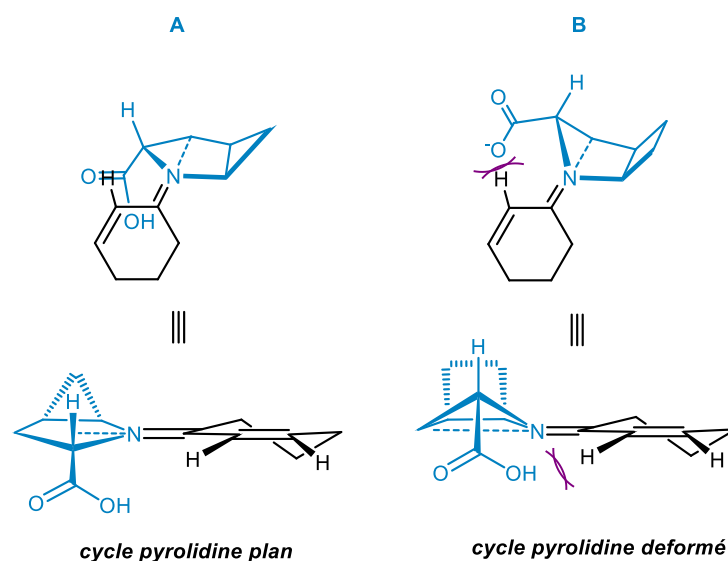
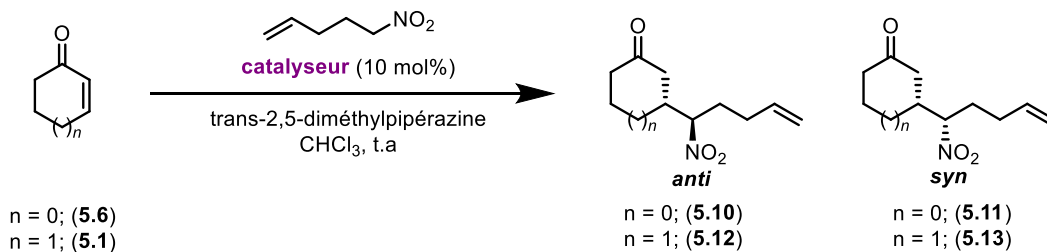


Figure 117. Comparaison des intermédiaires iminiums pour la *trans*-méthanoproline et la *trans*-éthanoproline

Pour l'addition de nitroalcane non symétrique tel que le 5-nitro-1-pentène, les différences sont moins évidentes entre les différents catalyseurs. De façon générale, les réactions faisant intervenir la cyclohexénone **5.1** (entrées 1-3 - Tableau 15) donnent de meilleurs résultats qu'avec la cyclopenténone **5.6** (entrées 4-6 - Tableau 15). On peut s'apercevoir que comme pour la proline et la *trans*-méthanoproline, la *trans*-éthanoproline donne majoritairement le composé *syn* avec

une diastéréosélectivité similaire aux autres catalyseurs dans les cas de la cyclohexénone **5.1**. Dans le cas de la cyclopenténone **5.6**, la seule réaction présentant une diastéréosélectivité significative, est celle qui utilise la *trans*-éthanoproline comme catalyseur (entrée 5 - Tableau 15).



Entrée	n	Catalyseur	Temps (h)	Rendement (%)	rd	ee (%)
1	1		115 (86)	80 (77)	1 : 1,5	<i>Anti</i> : 82 (84) <i>Syn</i> : 76 (70)
2	1		115	76	1 : 1,5	<i>Anti</i> : 89 <i>Syn</i> : 73
3	1		(144)	(94)	(1 : 1,5)	<i>Anti</i> : (87) <i>Syn</i> : (77)
4	0		115 (82)	62 (84)	1 : 1,1	<i>Anti</i> : 70 (70) <i>Syn</i> : 56 (50)
5	0		163	56	1 : 1,8	<i>Anti</i> : 73 <i>Syn</i> : 69
6	0		(144)	(91)	(1 : 1)	<i>Anti</i> : (76) <i>Syn</i> : (60)

Les valeurs entre parenthèses représentent les résultats obtenus par Hanessian

Tableau 15. Addition du 5-nitro-1-pentène sur des cétones α,β - insaturées cycliques catalysées par la proline et ses analogues pontés

L'énantiosélectivité est supérieure en tout temps dans le cas des produits minoritaires *anti* **5.10** et **5.12**. Les produits *anti* et *syn* peuvent découler d'approches différentes de l'ion nitronate vers l'accepteur de Michael. Alors que le produit *anti* pourrait découler d'une approche de l'ion nitronate avec la chaîne alkyle en position *exo*, le composé *syn* pourrait découler d'une chaîne alkyle en position *exo* endo. La meilleure énantiométrie obtenue pour les composés *anti* pourrait s'expliquer par un encombrement plus important entre le carboxylate et la chaîne alkyle en position *exo* (**A** - Figure 118). Cet encombrement stérique est moindre dans le cas où c'est le proton qui se retrouve en position *exo* et la chaîne alkyle en position *exo* (**B** - Figure 118). En considérant cette hypothèse, la présence d'un cyclobutane encombrant la face inférieure devrait avoir une influence positive sur les excès énantiomériques des composés *syn* lors de l'utilisation des *trans*éthanoprolines comme catalyseurs. Cependant, seules de petites variations peuvent être observées dans le cas de la cyclopenténone (69% ee contre 56% ee).

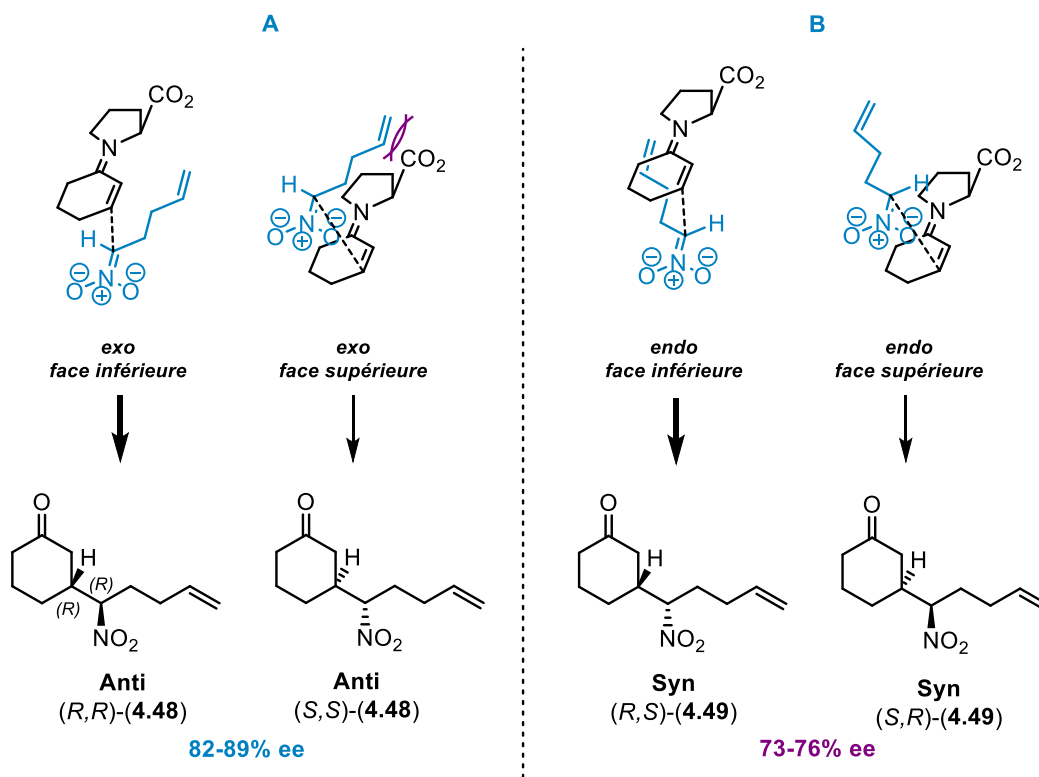


Figure 118. Différences d'énantiosélectivités entre les composés *anti* et *syn*

1.24 Conclusion

Aux vues des résultats précédemment rapportés par Hanessian pour les méthanoamines et des particularités conformationnelles de la nouvelle *trans*-4,5-éthanamine, nous avons voulu étudier l'influence de ce nouveau catalyseur sur les additions de Michael de nitroalcane sur des énones cycliques. Dans le cas des additions de Michael de nitroalcane sur des énones cycliques, seul l'isomère *trans* des éthanamines a pu être testé et s'est avéré être plus efficace que la proline elle-même. La *trans*-éthanamine n'a cependant pas dépassé les résultats obtenus pour la *trans*-méthanoamine. Ces différences de sélectivités observées pour la *trans*-éthano et méthanoamine pourraient être directement reliées aux conformations natives de ses catalyseurs. Cependant, au vu de la complexité du mécanisme une étude DFT serait nécessaire afin de vérifier cette hypothèse.

Chapitre 6 – Conclusion générale et perspectives

Dans un premier chapitre introductif, l'importance des morpholines, pyrrolidines et les prolines en chimie médicinale a été mise en avant. Nous avons vu par la suite, que l'obtention d'analogues contraints par différentes modifications de structure pouvait permettre de moduler les propriétés de certains médicaments. Ce fut notamment le cas de la saxagliptine, dans laquelle l'introduction d'un cyclopropane fusionné au noyau pyrrolidine, a permis de limiter sa cyclisation en dicétopipérazine, augmentant ainsi son temps de demi-vie. L'ajout de contraintes dans le cas des morpholines a permis de modifier certaines propriétés physicochimiques telles que la lipophilie, ou encore d'améliorer la sélectivité de certains médicaments. Afin de pallier les problèmes de stabilités métaboliques de l'halopéridole (un médicament connu pour son activité sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D4) des analogues morpholines contraints de type 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane ont notamment été développés. Bien qu'aucun des isostères rapportés n'a offert de profils favorables contre les récepteurs D2 ou D4, ces analogues contraints ont démontré une excellente stabilité microsomique comparé à leur analogue non contraint. À travers tous ces exemples tirés de la littérature, ce premier chapitre a permis de mettre en avant l'importance du design d'azacycles contraints dans le domaine de la chimie médicinale, un aspect qui est au centre des différents chapitres de ce manuscrit.

Dans le chapitre deux, Les premières chimères morpholine-proline ayant une structure tridimensionnelle complètement rigide ont été rapportées. La rigidité de ces structures a été rendue possible par l'introduction d'une contrainte supplémentaire aux morpholines 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane connues. Différentes voies de synthèse ont été rapportées, la première s'appuyant sur une homologation de lactone via réaction de méthylation de Petasis et hydroboration de l'éther d'énol exocyclique formé, la seconde sur une homologation de lactone *via* la chimie des dithianes. Ces synthèses offrent la possibilité d'obtenir rapidement un large éventail d'analogues fonctionnalisés en alpha de l'azote tertiaire ou au niveau du groupement ester, grâce à des intermédiaires fonctionnalisables en milieu et fin de synthèse. Par la suite, une étude DFT a été menée par Dr. Gilles Berger afin de comparer la basicité de nos nouvelles chimères avec la morpholines 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane connue. Cette étude a révélé des

basicités légèrement inférieures pour nos nouvelles chimères comparées à la simple morpholine 2,5 pontée. Ces nouvelles chimères morpholine-proline présentent des doublets d'électrons sur les atomes d'azote et d'oxygène parfaitement orientés dans l'espace et ce grâce à la présence de contraintes au sein leurs structures. L'orientation relative «Est-Ouest» ou «Nord-Ouest» des doublets d'électron de ces nouveaux motifs pourrait s'avérer utile pour la conception de peptidomimétiques.

Dans le chapitre trois, de nouveaux analogues oxygénés des cyclopenta[c]pyrroles ont été préparés afin d'obtenir des composés moins lipophiles et donc de pallier les problèmes d'inhibition hERG. Les furo[2,3-c]pyrroles correspondants ont été préparés premièrement par une synthèse faisant intervenir deux séquences d'ouverture d'époxyde. Afin de nous différencier de la littérature récente, une seconde voie de synthèse plus courte et plus efficace, reposant sur une cyclisation catalysée à l'or a été développée. Différents furo[2,3-c]pyrroles fonctionnalisés ont rapidement été obtenus à partir de la cétone intermédiaire via addition de Grignard puis réduction du N-carbamate en N-Me. Grâce à une étape de résolution enzymatique sur des intermédiaires avancés au sein des deux voies de synthèses, l'analogue oxygéné énantiopur de S-51259-1 (ligand nicotinique α -7 présentant des problèmes d'inhibition hERG selon Servier) a été obtenu, et testé sur hERG. Même si le composé S-51259 s'est avéré n'être qu'un faible inhibiteur de hERG, le nouvel analogue oxygéné présente une puissance inhibitrice encore plus faible.

Dans le chapitre quatre, la *trans* et *cis*-éthanoproline, deux nouveaux analogues contraints de la proline ont été préparés. La contrainte au sein de ces molécules étant moins importante que dans le cas des méthanolprolines, ces molécules peuvent adopter une conformation bateau plus prononcée due à leur cycle pyrrolidine moins aplati. Cette particularité conformationnelle nous a poussé à étudier l'influence de ces nouveaux catalyseurs sur la réaction d'aldolisation catalytique asymétrique de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert (HPESW). La tendance diastéréomérique observée auparavant avec les méthanolprolines s'est retrouvée inversée pour le catalyseur éthanoproline, l'isomère *trans* étant le meilleur catalyseur. Une étude DFT a permis de révéler une tendance générale selon laquelle les catalyseurs efficaces nécessiteraient un état de *transition syn* défavorable en termes d'échange stérique. Cette condition s'est avérée être respectée dans le cas de la *trans*-éthanoproline, mais moins dans le cas de l'analogue *cis*. L'étude

de la formation de l'énamine réactive a aussi été étudié par DFT, et a mis en évidence une formation directe à partir de l'iminium plutôt qu'un passage par une oxazolidinone intermédiaire qui semble être trop haute en énergie.

Enfin dans le chapitre cinq, les particularités conformationnelles de la nouvelle *trans*-4,5-éthanoproline, nous a poussé à étudier l'influence de ce nouveau catalyseur sur les additions de Michael de nitroalcanes sur des énones cycliques. Dans le cas des additions de Michael de nitroalcanes sur des énones cycliques, seul l'isomère *trans* des éthanoprolines a pu être testé et s'est avéré être plus efficace que la proline elle-même. La *trans*-éthanoproline n'a cependant pas dépassé les résultats obtenus pour la *trans*-méthanoproline. Ces différences de sélectivités observées pour la *trans*-éthano et méthanoproline pourraient être directement reliées aux conformations natives de ses catalyseurs.

Au vu de la complexité du mécanisme d'additions de Michael de nitroalcanes sur des énones cycliques, le développement d'une étude DFT semble être un des éléments intéressants à développer dans le futur. En effet, cette étude nous renseignerait sur l'iminium formé (Z ou E) et sur le véritable rôle des additifs.

L'ensemble des travaux présentés dans le cadre de cette thèse devrait contribuer à l'avancement des connaissances dans le domaine des azabicycles contraints et permettre le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

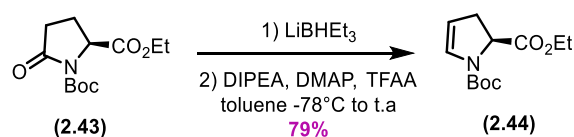
Enfin, nous espérons que les connaissances apportées par les études DFT, tels que l'examen des donneurs / accepteurs NBO dans les états de transitions, ainsi que la décomposition de l'énergie aiderons à la compréhension de la sélectivité au sein de la réaction de HPEWS.

Partie expérimentale

1.25 Notes générales

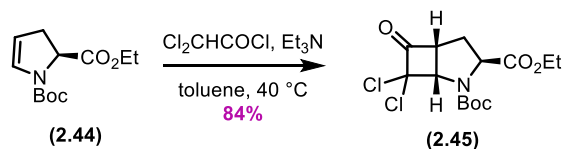
NMR spectra were recorded on a Bruker 300 spectrometer (75 MHz for ^{13}C), a Bruker AVANCETM 400 RG spectrometer (400 MHz for ^1H) and a Bruker AVANCETM 500 Ultrashield Plus spectrometer (500 MHz for ^1H , 126 MHz for ^{13}C and 471 MHz for ^{19}F) in chloroform-*d* or methanol-*d*₄. Data are reported as follows: chemical shifts (δ) reported in parts per million (ppm), multiplicity, coupling constants (J) reported in Hertz (Hz) and integration. Accurate mass measurements were performed on a LC-TOF instrument from Agilent Technologies in positive electrospray mode. Protonated molecular ions (M+H)⁺ and/or sodium adducts (M+Na)⁺ were used for empirical formula confirmation. Infrared spectra (IR) were obtained on a PERKIN-ELMER Spectrum One ATR-FTIR system and are reported in terms of frequency of absorption (cm⁻¹). Melting points were determined on a Büchi B-540 melting point apparatus. Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on pre-coated Silicycle silica gel (250 μM , 60 Å) plates with F-254 indicator. TLC spots were visualized with a UV light (254 nm) or with stains (KMnO₄, *p*-anisaldehyde or ninhydrin). ZEO prep 60 (0.040-0.063 mm) silica gel was used for all column chromatography. Analytical and preparative supercritical fluid chromatography (SFC) was performed at the Laboratoire d'analyse et de séparation chirale par SFC de l'Université de Montréal.

1.26 Procédures expérimentales des composés du chapitre 2



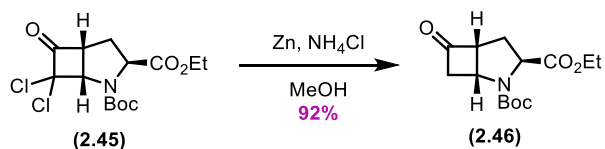
1-(*tert*-Butyl) 2-ethyl (S)-2,3-dihydro-1H-pyrrole-1,2-dicarboxylate (2.44). To a solution of Pyroglutamic acid ethyl ester **2.43** (10.0 g, 38.9 mmol) in toluene (55.0 mL), super hydride (42.8 mL, 42.8 mmol) was added dropwise at -78°C over 30 min. The mixture was stirred for further 30 min and *N,N*-diisopropylethylamine (38.1 mL, 222 mmol) was then added at the same temperature over 10 min, followed by 4-dimethylaminopyridine (47.5 mg, 389 μmol) in one

batch. Trifluoroacetic anhydride (6.55 mL, 46.6 mmol) was then added over 10 min at the same temperature. The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The cooling bath was removed. The mixture was stirred at r.t for 16 h. The reaction was quenched with H₂O at 0°C. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 times). The organic phases were combined, washed with brine, dried with anhydrous MgSO₄. The mixture was filtered. The volatiles were removed under vacuum to give a residue, which was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) to afford **2.44** (7.38 g, 79 %) as colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 6.59 (d, *J* = 39.7 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.60 (ddd, *J* = 23.4, 11.9, 5.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.09 (m, 2H), 3.06 (q, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 1.49 (s, 4H), 1.44 (s, 5H), 1.28 (q, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 172.09, 171.80, 151.58, 130.22, 130.15, 105.13, 80.94, 61.31, 58.53, 58.04, 35.64, 34.42, 28.43, 28.32, 28.21, 28.10, 14.37, 14.24.

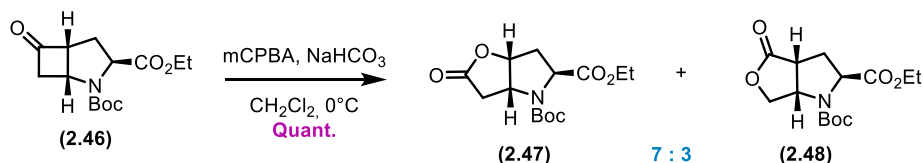


2-(tert-Butyl) 3-ethyl (1S,3S,5R)-7,7-dichloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (2.45). A solution of enamine **2.44** (6.50 g, 26.94 mmol, 1.0 eq) and Et₃N (7.28 ml, 53.88 mmol, 2.0 eq) in 390 ml of cyclohexane was heated at reflux, and treated slowly with a cyclohexane solution of dichloroacetyl chloride (3.70 ml, 35.02 mmol, 1.3 eq in 100ml of cyclohexane) using a syringe pump over a period of 40 min. After the addition of the dichloroacetyl chloride was complete, the reaction mixture was stirred for an additional 30 min. The mixture was then cooled to rt and filtered through Celite to remove the triethylammonium chloride salt formed in the reaction. The volatiles were then removed *in vacuo* to give a dark orange oil. NMR indicate 16:1 dr. The oil was purified by chromatography (silica gel; 10%-20% EtOAc/ Hexane) to afford **2.45** as an orange solid (8 g; 84% yield). [α]_D²⁵ -168 (c 0.56, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 4.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.3H, minor boc conformer) and 4.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.7H, major boc conformer), 4.48 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 0.7H, major boc conformer) and 4.39 (dd, *J* = 8.2, 6.6 Hz, 0.3H, minor boc conformer), 4.30 – 4.05 (m, 3H), 2.71 – 2.55 (m, 1H), 2.30 – 2.17 (m, 1H), 1.50 (s, 6H, major boc conformer), 1.44 (s, 3H, minor boc

conformer), 1.33 – 1.22 (m,, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ (195.26 minor conformer), 195.00, (171.30 minor conformer), 171.05, (153.69 minor conformer), 153.52, 88.65, (88.53 minor conformer), 82.33, (82.28 minor conformer), (66.83 minor conformer), 66.43, 61.90, (61.81 minor conformer), (61.63 minor conformer), 61.57, 58.76, (57.55 minor conformer), (31.79 minor conformer), 30.96, (28.28 minor conformer), 28.22, 28.13, (27.97 minor conformer), (14.28 minor conformer), 14.19.); IR: ν_{max} 2980, 1812, 1708, 1368, 1195, 1151 cm^{-1} . orange colored crystals were obtained after low evaporation in EtOH.

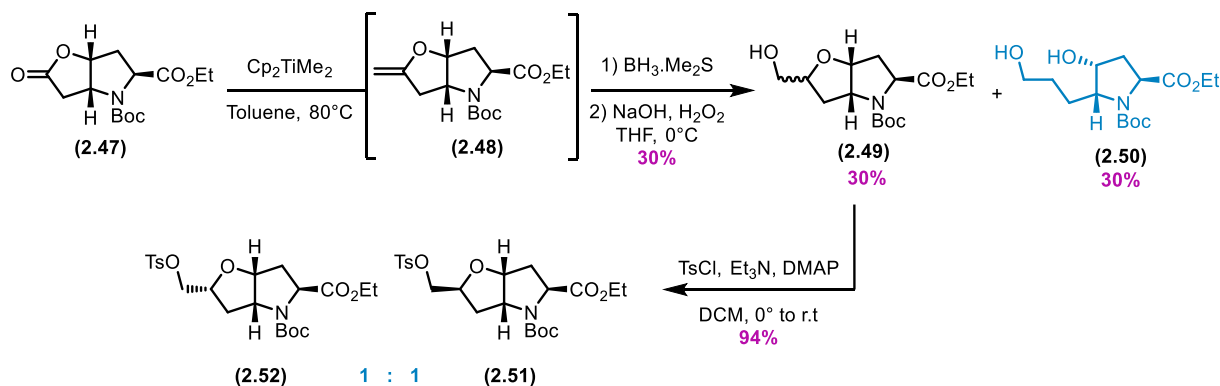


2-(*tert*-Butyl) 3-ethyl (1*R*,3*S*,5*R*)-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (2.46). To a solution of dichlorocyclobutanone **2.45** (6,2 g, 17 mmol) in 120 mL of ethanol, dry ammonium chloride (7,15 g, 134 mmol, 7,6eq) was added. Into this suspension, dry argon was bubbled for 10 min to remove traces of oxygen. To the suspension, Zn powder (12,8 g) was added. The resulting suspension was stirred for 3 h at rt. The suspension was filtered through Celite™ and the filtrate was evaporated on a rotary evaporator to give a colorless oil. Chromatography on silica (20% EtOAc in hexane) provided the cyclobutanone **2.46** (4,6 g, 92% yield) as colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} \text{ } ^\circ\text{C} = -190$ ($c = 0.60$, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 4.63 – 4.57 (m, 0.6H), 4.55 – 4.49 (m, 0.9H), 4.42 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 0,5H), 4.25 – 4.10 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.41 – 3.24 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 18.3$ Hz, 0.6H, major boc conformer), 2.94 (d, $J = 18.3$ Hz, 0.4H, minor boc conformer), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.46 (s, 4H, minor boc conformer), 1.41 (s, 5H, major boc conformer), 1.30 – 1.23 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 208.35, (208.11 minor conformer), 172.50, (172.21 minor conformer), (154.24 minor conformer), 153.98, 81.19, (80.94 minor conformer), (62.51 minor conformer), 61.82, (61.63 minor conformer), 61.55, (61.50 minor conformer), 61.42, (53.77 minor conformer), 53.51, 50.39, (49.75 minor conformer), 30.08, (29.32 minor conformer), (28.48 minor conformer), 28.31, 14.36, (14.23 minor conformer); IR: ν_{max} 2977, 1787, 1742, 1699, 1366, 1192, 1133 cm^{-1} . HRMS (ESI+): Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 306.1312; found 306.1323



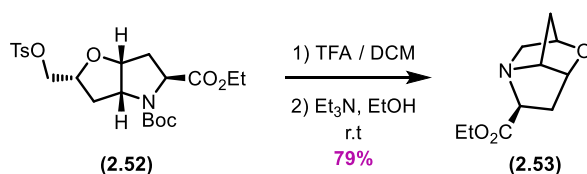
4-(tert-Butyl) 5-ethyl (3aR,5S,6aR)-2-oxohexahydro-4H-furo[3,2-b]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.47) and 1-(tert-Butyl) 2-ethyl (2S,3aR,6aS)-4-oxohexahydro-1H-furo[3,4-b]pyrrole-1,2-dicarboxylate (2.48). To a solution of ketone **2.46** (6.39 g, 22.6 mmol) in CH₂Cl₂ (161 mL) at 0 °C, NaHCO₃ (2.08 g, 24.8 mmol) and m-CPBA (5.56 g, 24.8 mmol) were added. The suspension was stirred at the same temperature for 1h. The reaction mixture was transferred to a separatory funnel and washed with Na₂SO₃ and NaHCO₃ solutions. The organic phase was collected, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and the volatiles were evaporated in vacuo to give a colorless oil. Analysis by NMR spectroscopy indicated a molar ratio of **2.47** / **2.48** = 3:7. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel; 30% EtOAc in hexane) to give 4.7 g (70% yield) of the more polar regioisomer **2.47**, and 1.4 g (21% yield) of the less polar regioisomer **2.48** as white solids. A fraction with a mixture of both isomers was also recovered (600mg). Data for **2.47**: [α]_D²³ °C = 119 (c= 0.80, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 4.73 – 4.63 (m, 1.7H), 4.49 (dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz, 0.3H), 4.44 – 4.35 (m, 1.3H), 4.30 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 0.7H), 4.26 – 4.08 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 13.7, 8.6, 3.3 Hz, 0.7H), 2.62 (ddd, *J* = 13.2, 8.4, 4.6 Hz, 0.3H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 1.47 (s, 3H, minor Boc conformer), 1.41 (s, 6H, major Boc conformer), 1.33 – 1.21 (m, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 177.53, 177.04, 172.33, 171.84, 153.80, 153.51, 81.76, 81.71, 72.65, 71.61, 61.70, 61.62, 60.38, 60.03, 59.71, 59.04, 43.66, 43.03, 31.91, 31.24, 28.46, 28.26, 14.32, 14.20. HRMS (ESI+): Calc. for C₁₄H₂₁NO₆ (M+K)⁺: 338.1001; found 338.0998. Data for **2.48**: [α]_D²³ °C = -149 (c= 1.70, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 5.09 – 5.05 (m, 0.3H), 5.05 – 5.00 (m, 0.7H), 4.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.7H), 4.59 – 4.55 (m, 0.3H), 4.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 0.3H), 4.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 0.7H), 4.26 – 4.08 (m, 2H), 3.07 (d, *J* = 18.8 Hz, 0.6H), 2.82 (dd, *J* = 19.0, 6.7 Hz, 1.4H), 2.63 (ddd, *J* = 14.4, 8.1, 1.5 Hz, 0.7H), 2.55 (ddd, *J* = 14.3, 8.0, 2.6 Hz, 0.3H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 1.46 (s, 3H, minor Boc conformer), 1.40 (s, 6H, major Boc conformer), 1.31 – 1.22 (m, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 175.41, 175.03, 172.39, 171.98, 153.56, 153.49, 82.35, 81.72, 81.54, 61.70,

61.64, 59.28, 59.21, 58.43, 36.86, 35.79, 35.65, 34.99, 28.45, 28.25, 14.28, 14.20 .HRMS (ESI+) :
 Calc. for C₁₄H₂₁NO₆ (M+Na)⁺ : 322.1261; found 322.1267.

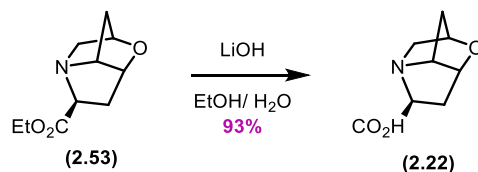


1-(tert-Butyl) 2-ethyl (2S,4R,5R)-4-hydroxy-5-(3-hydroxypropyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (2.50), 4-(tert-Butyl) 5-ethyl (2S,3aR,5S,6aR)-2-((tosyloxy)methyl)hexahydro-4H-furo[3,2-b]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.51) and 4-(tert-Butyl) 5-ethyl (2R,3aR,5S,6aR)-2-((tosyloxy)methyl)hexahydro-4H-furo[3,2-b]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.52). Lactone **9** (730mg, 2.42 mmol) was dissolved in toluene (19 mL), and treated with freshly prepared Petassis reagent (3.1ml, 3.6 mmol, 1.2M). The vessel was sealed. The reaction mixture was stirred at 80°C for 5h, cooled to room temperature, and poured into pentane. The yellow precipitate was removed by filtration. The filtrate was evaporated under vacuum to give the crude enol ether as an orange oil which was directly dissolved in THF (1.3 mL), cooled to 0°C , treated with $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ solution (1.2ml, 2.4 mmol, 2M), and stirred at the same temperature for 2h. The reaction was treated with 15% NaOH_{aq} (1.6 mL) and 30% $\text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$ (1.6 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, quenched with saturated NH_4Cl , and extracted with Et_2O . The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give an oil which was purified by column chromatography (hexanes/ EtOAc , 1:1) to afford the side-product **2.50** (229mg, 30%, Rf: 0.3 (hexanes/ EtOAc , 1:1)) and the desired alcohol **2.49** as a colorless oil (229mg, 725 μmol , 30%, Rf: 0.5 (hexanes/ EtOAc , 1:1)). The alcohol **2.49** (229mg) was dissolved in CH_2Cl_2 (1.6 mL). p-Toluenesulfonyl chloride (311 mg, 1.63 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.9mg, 7.28 μmol) and triethylamine (306 μL , 2.19 mmol) were added successively at 0°C to the mixture, which was stirred for 16h at r.t. The volatiles were removed under vacuum to give an oil which was purified by column chromatography (hexanes/ EtOAc , 7:3)

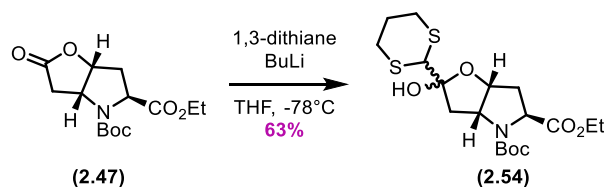
to afford the tosylate **2.51** as a colorless oil (154mg, 47%, Rf: 0.40 (hexanes/EtOAc, 7:3)) and tosylate **2.52** as a colorless oil (156mg, 47%, Rf: 0.22 (hexanes/EtOAc, 7:3)). Data for **2.50**: $[\alpha]_D^{23} = -34$ ($c = 0.81$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.28 – 4.07 (m, 3H), 4.07 – 4.00 (m, 0.7H), 3.95 – 3.91 (m, 0.3H), 3.76 – 3.61 (m, 2H), 3.57 (bs, 0.7H), 3.38 (bs, 0.3H), 2.26 – 2.03 (m, 2H), 1.99 (bs, 0.5H), 1.88 – 1.54 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.30 – 1.21 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.32, 154.30, 80.62, 80.46, 77.41, 77.16, 76.91, 70.29, 69.64, 62.77, 61.26, 59.52, 59.34, 57.57, 56.97, 53.56, 35.73, 35.11, 29.77, 29.01, 28.54, 28.35, 26.28, 25.85, 14.35, 14.25. HRMS (ESI+): Calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 340.1731; found 340.1740. Data for **2.51**: $[\alpha]_D^{23} = -58$ ($c = 2.21$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.72 – 4.54 (m, 1H), 4.43 (dt, $J = 12.6$, 5.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.04 (m, 5H), 3.97 (ddd, $J = 13.9$, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 – 2.14 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 1H), 1.97 – 1.70 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.30 – 1.21 (m, 3H). d, $J = 13.9$, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 – 2.14 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 1H), 1.97 – 1.70 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.30 – 1.21 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 172.86, 158.33, 145.05, 133.00, 130.01, 128.12, 126.30, 82.74, 81.92, 80.93, 77.36, 76.01, 75.82, 71.05, 70.86, 63.89, 63.28, 61.29, 60.54, 60.36, 60.21, 36.28, 35.92, 35.49, 34.59, 29.84, 28.53, 28.33, 21.80, 21.20, 14.29, 14.29. HRMS (ESI+): Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_8\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 492.16626; found 492.16726. Data for **2.52**: $[\alpha]_D^{23} = +63$ ($c = 0.55$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 4.25 – 4.09 (m, 4H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.18 (m, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 3H, minor Boc rotamer), 1.39 (s, 6H, major Boc rotamer), 1.25 (m, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 172.76, 172.21, 153.83, 153.61, 145.11, 145.02, 132.99, 132.89, 130.01, 129.95, 128.14, 128.11, 83.19, 82.66, 80.83, 80.70, 77.90, 77.79, 71.31, 71.04, 63.76, 63.18, 61.26, 61.21, 59.97, 59.90, 36.76, 35.49, 34.88, 34.74, 28.47, 28.28, 21.76, 14.28, 14.20. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_8\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 492.1663; found 492.1664.



Ethyl (1*R*,3*S*,6*R*,7*aS*)-hexahydro-1*H*-1,6-epoxypyrrolizine-3-carboxylate (2.53).** To a solution of tosylate **2.52** (138 mg, 294 μmol) in CH_2Cl_2 (5.14 mL), trifluoroacetic acid (450 μL , 5.88 mmol) was added. After 1h, the volatiles were evaporated, and the residue was dried overnight under high vacuum to give the TFA salt. The salt was then dissolved in EtOH (3.05 mL), treated with triethylamine (124 μL , 882 μmol) and stirred for 16h. The solvent was evaporated, Na_2CO_3 sat. was added and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL). The organic phases were combined, dried with anhydrous MgSO_4 , filtered, and evaporated under vacuum to give the morpholine-proline chimera **2.53** as an orange colored oil (46.0 mg, 79 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{23\text{ }^\circ\text{C}} = +7$ ($c = 2.32$, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.39 (dd, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.98, 82.61, 74.24, 69.52, 68.20, 65.74, 61.19, 38.06, 37.38, 14.31. HRMS (ESI+): Calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ (M+H) $^+$: 198.1125; found 198.1128.

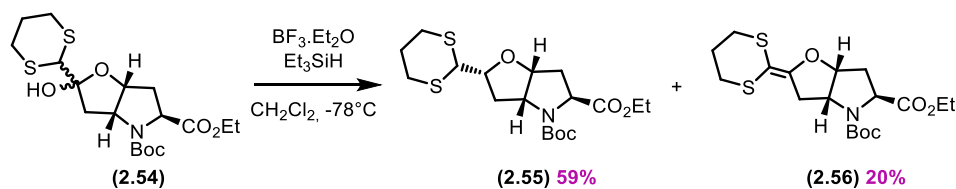


(1*R*,3*S*,6*R*,7*aS*)-Hexahydro-1*H*-1,6-epoxypyrrolizine-3-carboxylic acid (2.22).** To a solution of ethyl ester **2.53** (28.8mg, 146 μmol) in EtOH/ H_2O (1:1, 10 mL), solid LiOH (14.2 mg, 5.94 μmol) was added. The mixture was acidified with HCl to reach pH = 2. The volatiles evaporated. The resultant oil was further purified by ion exchange chromatography (Dowex 50WX8, mesh 200, freshly regenerated with 1N hydrochloric acid and water) eluting initially with water followed by NH_4OH sol. (1M). Acid **2.22** was obtained as white amorphous powder (23mg, 93%). $[\alpha]_{\text{D}}^{23\text{ }^\circ\text{C}} = +1.6$ ($c = 1.40$, H_2O); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4.71 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.37 (dd, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.2, 9.8$ Hz, 1H), 2.42 (dt, $J = 15.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 230.59, 80.57, 73.63, 70.26, 69.80, 63.71, 35.93, 35.06. HRMS (ESI+): Calc. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3$ (M+H) $^+$: 170.0812; found 170.0810. Upon standing at r.t for several weeks, the ester **2.53** was hydrolyzed to the amorphous acid which was obtained as the crystalline acid **2.22** hydrate.

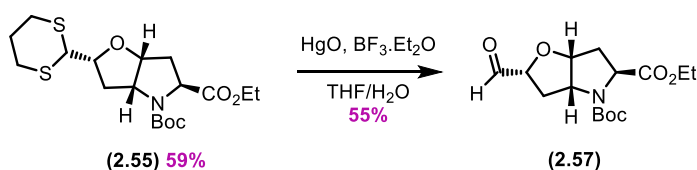


4-(*tert*-Butyl) 5-ethyl (3*aR*,5*S*,6*aR*)-2-(1,3-dithian-2-yl)-2-hydroxyhexahydro-4H-furo[3,2-*b*]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.54).

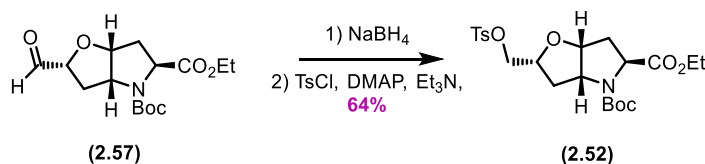
To a solution of 1,3-dithiane (663 mg, 5.51 mmol) in THF (24.2 mL), butyl lithium solution (2.20 mL, 5.51 mmol, 2.5 M in hexane) was added dropwise at -78°C . The solution was stirred at the same temperature for 30 min. and transferred drop-wise by cannula to a solution of lactone **2.47** (1.50 g, 5.01 mmol) in THF (18.6 mL) at -78°C . The cooling bath was removed and the resultant mixture warmed to r.t with stirring for 2h. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 20 mL), the organic phases were combined, dried with anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated to an oil which was purified by column chromatography (hexanes/ EtOAc , 7:3) to afford a mixture of lactol **2.54** (1.46 g, 63 %) as a light yellow oil and 510 mg (34%) of the starting material. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers and diastereoisomers) δ 4.94 – 4.82 (m, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 1H), 4.57 – 4.31 (m, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 2.89 – 2.35 (m, 5H), 2.23 – 1.96 (m, 3H), 1.53 – 1.39 (m, 9H), 1.36 – 1.24 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers and diastereoisomers) δ 175.39, 173.13, 172.77, 172.70, 172.42, 172.28, 153.97, 153.55, 153.50, 110.54, 110.37, 109.76, 84.22, 83.33, 82.30, 81.70, 81.68, 81.49, 80.61, 80.57, 80.46, 65.54, 63.35, 63.29, 62.74, 62.62, 61.30, 61.23, 61.17, 61.09, 60.51, 60.33, 60.14, 59.84, 59.69, 59.22, 58.35, 49.66, 49.49, 48.88, 43.13, 42.01, 41.88, 40.22, 37.71, 36.90, 35.78, 35.70, 35.32, 35.05, 34.79, 31.05, 30.65, 28.57, 28.53, 28.44, 28.38, 28.34, 28.30, 28.25, 27.35, 27.14, 27.07, 27.01, 26.88, 26.82, 26.69, 25.09, 25.02, 19.21, 19.15, 14.30, 14.28, 14.24, 13.79. HRMS (ESI⁺): Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$ (M+H)⁺: 420.1509; found 420.1500.



4-(tert-Butyl) 5-ethyl (2*R*,3*aR*,5*S*,6*aR*)-2-(1,3-dithian-2-yl)hexahydro-4*H*-furo[3,2-*b*]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.55) and **4-(tert-Butyl) 5-ethyl (3*aR*,5*S*,6*aR*)-2-(1,3-dithian-2-ylidene)hexahydro-4*H*-furo[3,2-*b*]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.56)**. To a solution of lactol **2.54** (4.20 g, 10.0 mmol) in CH₂Cl₂ (71.1 mL) at -78 °C, triethylsilane (6.40 mL, 40.0 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (4.93 mL, 39.9 mmol) were added drop-wise. The reaction mixture was stirred for 45min and then quenched with water. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The organic phases were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated to a colorless oil which was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc, 8:2) to afford the major dithiane adduct **2.55** as a colorless oil (2.40 g, 59 %) and a fraction with the mixture of **2.55** and its epimer as a colorless oil (406 mg, 10% yield). Ketendithioacetal **2.56** was also isolated as a white solid (802mg, 20% yield). Dithiane **2.55**: Rf: 0.54 (hexanes/EtOAc, 7:3); [α]_D²³ °C = +133 (c = 2.33, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 4.58 – 4.36 (m, 3H), 4.24 – 4.09 (m, 4H), 2.85 (pt, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 4H), 2.55 – 2.28 (m, 3H), 2.22 – 1.86 (m, 3H), 1.46 (s, 5H, minor Boc conformer), 1.39 (s, 6H, major Boc conformer), 1.25 (td, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 171.85, 171.39, 152.93, 152.61, 82.16, 81.56, 81.36, 81.26, 79.54, 62.68, 62.21, 60.22, 60.13, 59.04, 58.86, 50.11, 49.85, 37.00, 35.75, 34.61, 34.04, 28.87, 28.69, 28.62, 27.53, 27.36, 25.00, 24.98, 13.27, 13.20. HRMS (ESI+): Calc. for C₁₈H₂₇NO₅S₂ (M+Na)⁺: 424.12229; found 424.12193. Data for **2.56**: Rf: 0.61 (hexanes/EtOAc, 7:3); [α]_D²³ °C = -112 (c = 3.33, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.51 (dt, *J* = 37.1, 5.8 Hz, 1H), 4.35 (dt, *J* = 30.0, 7.7 Hz, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 2H), 3.29 (dd, *J* = 52.4, 18.2 Hz, 1H), 3.01 – 2.65 (m, 5H), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 7.4, 4.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 4H), 1.40 (s, 5H), 1.26 (ddd, *J* = 9.5, 7.3, 3.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 172.63, 172.06, 159.20, 158.73, 153.71, 153.46, 92.48, 92.31, 86.44, 85.50, 81.13, 61.75, 61.43, 61.37, 61.09, 59.64, 59.48, 37.34, 36.42, 35.92, 35.28, 31.31, 30.96, 30.91, 29.82, 28.52, 28.30, 26.43, 26.38, 14.26, 14.20. HRMS (ESI+): Calc. for C₁₈H₂₉NO₅S₂ (M+Na)⁺: 426.1379; found 426.1374.

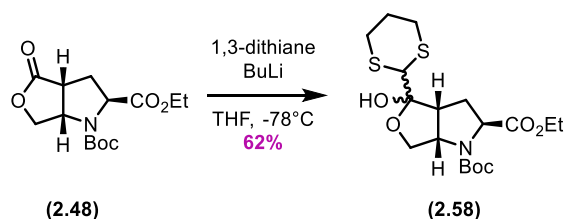


4-(tert-Butyl) 5-ethyl (2R,3aR,5S,6aR)-2-formylhexahydro-4H-furo[3,2-b]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.57). Dithiane **2.55** (1.78 g, 4.41 mmol) was dissolved in a mixture of THF-H₂O (9:1, 100 mL). A suspension of red HgO (1.93 g, 8.82 mmol) and BF₃.Et₂O (1.09 mL, 8.82 mmol) in THF (30 mL) was added to the reaction mixture, which was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was then diluted with water and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The organic phases were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated to an oil which was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc, 5:5) to afford the aldehyde **2.57** as a colorless oil (764 mg, 55 % yield) and 304 mg (17%) of the starting material. $[\alpha]_D^{23} = +12$ (c = 1.53, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 9.65 (s, 0.3H, minor Boc rotamer), 9.60 (s, 0.6H, major Boc rotamer), 4.73 – 4.67 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 14.1, 2.1 Hz, 0H), 2.64 – 2.50 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.45 (s, 4H, minor Boc rotamer), 1.38 (s, 6H, major Boc rotamer), 1.27 (q, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 202.66, 201.87, 172.88, 172.44, 153.47, 84.77, 83.99, 83.77, 83.71, 81.22, 81.17, 63.47, 63.10, 61.41, 61.35, 60.09, 59.99, 36.62, 35.90, 34.98, 34.78, 28.48, 28.26, 14.29, 14.23, 1.16. HRMS (ESI+): Calc. for C₁₅H₂₃NO₆ (M+Na)⁺: 336.1418; found 336.1516.

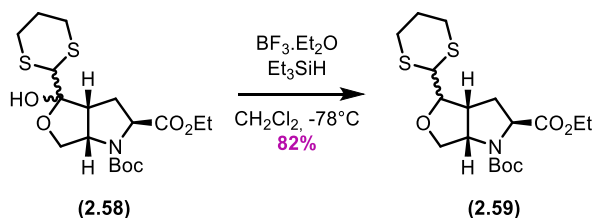


4-(tert-Butyl) 5-ethyl (2R,3aR,5S,6aR)-2-((tosyloxy)methyl)hexahydro-4H-furo[3,2-b]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.52). Aldehyde **2.57** (225 mg, 713 μmol) was dissolved in EtOH (4.50 mL), cooled to 0°C, treated with NaBH₄ (157 mg, 4.31 mmol) stirred at r.t for 1h, and quenched carefully with NH₄Cl sat. (5ml) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 × 20 mL), and the combined organic phases were washed with NaCl sat. The organic phase was dried with anhydrous MgSO₄ and filtered. The volatiles were removed under vacuum to give the crude alcohol as an oil which was dissolved in CH₂Cl₂ (2.25 mL), cooled to 0°C, and treated with p-toluenesulfonyl chloride (301 mg, 1.58 mmol), 4-dimethylaminopyridine (877 μg, 7.18 μmol) and triethylamine (300 μL, 2.15 mmol). The ice bath was removed. The mixture was stirred for 16h at

r.t. The volatiles were removed under vacuum to give an oil which was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) to afford the tosylate **2.52** as a colorless oil (209 mg, 62 %). This compound was found to be identical with the one obtained from the tosylation of **2.49** and separation as evidenced by NMR spectroscopy and optical rotation.

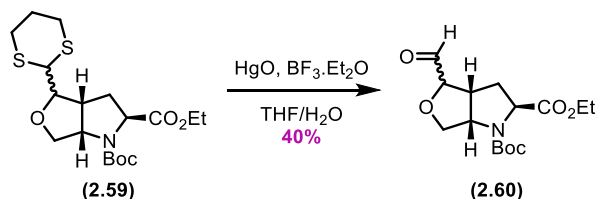


1-(tert-Butyl) 2-ethyl (2S,3aR,6aS)-4-(1,3-dithian-2-yl)-4-hydroxyhexahydro-1H-furo[3,4-b]pyrrole-1,2-dicarboxylate (2.58). The compound was synthesized following the procedure used for **2.54**, using 1.30 g (4.34 mmol) of lactone **2.48**. The lactol **2.58** (1.24 g, 62 %) was obtained as a light yellow oil and 370 mg (29%) of the starting material was recovered. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers and diastereoisomers) δ 4.67 – 4.41 (m, 2H), 4.38 – 3.99 (m, 4H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.5H), 3.49 – 3.37 (m, 0.5H), 3.26 – 2.74 (m, 3H), 2.60 – 2.23 (m, 3H), 2.22 – 1.80 (m, 3H), 1.43 (s, 4H), 1.38 (s, 5H), 1.31 – 1.20 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers and diastereoisomers) δ 173.14, 172.65, 172.65, 172.42, 154.00, 153.73, 107.79, 107.70, 107.26, 107.24, 80.62, 80.59, 80.36, 77.36, 73.50, 72.98, 63.42, 62.82, 62.52, 62.44, 62.17, 61.77, 61.36, 61.09, 61.03, 60.93, 51.85, 50.73, 49.85, 49.13, 48.68, 48.34, 31.81, 30.99, 30.12, 29.19, 28.47, 28.35, 28.32, 26.81, 26.79, 26.69, 26.64, 25.24, 24.95, 14.31, 14.24. HRMS (ESI+): Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 442.1329; found 442.1342.

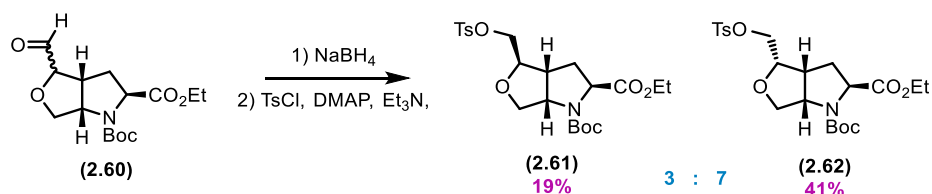


1-(tert-Butyl) 2-ethyl (2S,3aR,6aS)-4-(1,3-dithian-2-yl)hexahydro-1H-furo[3,4-b]pyrrole-1,2-dicarboxylate (2.59): The compound was synthesized following the procedure used for **2.55**, using 1.79 g (4.27 mmol) of lactol **2.58**. The mixture of inseparable dithianes **2.59** (1.24 g, 62 %) was obtained as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 4.58 – 4.30 (m,

2H), 4.26 – 3.91 (m, 3H), 3.87 – 3.66 (m, 1H), 3.25 – 2.95 (m, 2H), 2.93 – 2.77 (m, 4H), 2.63 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 1.82 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 4H), 1.31 – 1.18 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 172.27, 172.02, 153.83, 153.66, 80.64, 80.48, 80.10, 76.88, 73.95, 73.81, 62.86, 62.44, 60.84, 60.81, 60.74, 60.45, 45.75, 45.43, 44.85, 43.80, 28.96, 28.85, 28.62, 28.40, 28.15, 28.10, 27.99, 27.87, 25.19, 25.15, 13.94, 13.77. HRMS (ESI+): Calc. for C₁₈H₂₉NO₅S₂ (M+Na)⁺: 426.1379; found 426.1382.

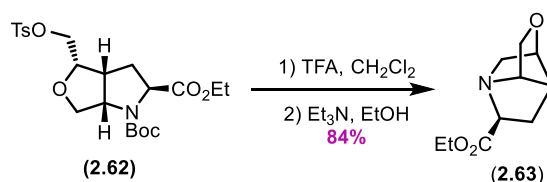


1-(*tert*-Butyl) 2-ethyl (2*S*,3*aR*,6*aS*)-4-formylhexahydro-1*H*-furo[3,4-*b*]pyrrole-1,2-dicarboxylate (2.60). The compound was synthesized following the procedure used for **2.57**, using 1.08 g (2.68 mmol) of dithianes **2.59**. The mixture of inseparable aldehydes **2.60** (333 mg, 40 %) was obtained as a colorless oil and 233 mg (22%) of the starting material was recovered. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 9.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.65 – 4.31 (m, 2H), 4.28 – 4.08 (m, 3H), 4.08 – 3.59 (m, 2H), 3.32 – 3.17 (m, 0.3H), 3.00 (bs, 0.7H), 2.39 – 1.95 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 9H), 1.33 – 1.22 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 199.53, 199.43, 171.38, 171.14, 153.32, 153.06, 83.80, 83.75, 79.90, 73.56, 73.22, 62.55, 62.08, 60.61, 60.45, 60.36, 43.91, 42.86, 29.89, 28.95, 27.46, 27.34, 27.31, 27.22, 13.40, 13.23. HRMS (ESI+): Calc. for C₁₅H₂₃NO₆ (M+Na)⁺: 336.1418; found 336.1510.



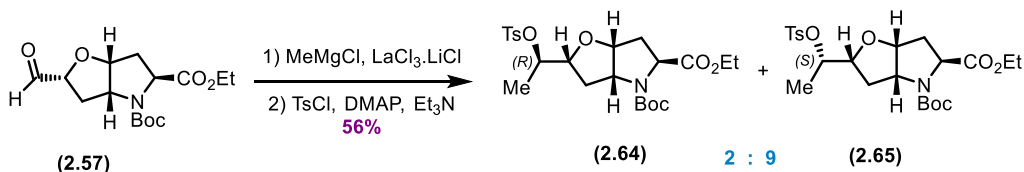
1-(*tert*-Butyl) 2-ethyl (2*S*,3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-((tosyloxy)methyl)hexahydro-1*H*-furo[3,4-*b*]pyrrole-1,2-dicarboxylate (2.61) and 1-(*tert*-Butyl) 2-ethyl (2*S*,3*aR*,4*S*,6*aS*)-4-((tosyloxy)methyl)hexahydro-1*H*-furo[3,4-*b*]pyrrole-1,2-dicarboxylate (2.62). The compounds were synthesized following the procedure used for **2.52**, using 290mg (925 μmol) of aldehydes

2.60. The tosylate **2.61** (179 mg, 41 %) and tosylate **2.62** (82.9 mg, 19 %) were obtained as a colorless oil. Data for **2.61**: Rf: 0.44 (hexanes/EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{23} = -48$ (c= 2.25, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 4.53 – 4.30 (m, 2H), 4.28 – 4.05 (m, 3H), 4.05 – 3.64 (m, 4H), 2.86 – 2.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22 – 2.00 (m, 2H), 1.40 (d, J = 13.1 Hz, 9H), 1.35 – 1.20 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 172.50, 172.13, 154.12, 153.99, 145.27, 132.71, 132.62, 130.12, 130.07, 128.10, 128.05, 127.93, 127.15, 81.24, 81.18, 80.79, 80.74, 77.36, 74.78, 74.04, 69.73, 63.71, 63.19, 61.40, 61.31, 45.19, 44.24, 34.16, 33.19, 28.42, 28.29, 21.78, 14.36, 14.24. HRMS (ESI+): Calc. for C₂₂H₃₁NO₈S (M+Na)⁺: 492.16626; found 492.16816. Data for (**2.62**): Rf: 0.25 (hexanes/EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{23} = -65$ (c= 1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.54 – 4.35 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.24 – 4.01 (m, 4H), 4.00 – 3.78 (m, 2H), 3.67 (dt, J = 10.1, 6.0 Hz, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 – 1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 4H), 1.36 (s, 5H), 1.24 (td, J = 7.1, 5.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 172.43, 172.18, 154.23, 154.03, 145.29, 145.28, 132.48, 132.45, 130.05, 130.03, 128.04, 80.62, 77.36, 77.11, 74.39, 74.15, 67.92, 67.85, 63.53, 63.09, 61.50, 61.32, 61.25, 61.16, 44.49, 43.43, 29.20, 28.38, 28.34, 28.26, 21.73, 14.36, 14.19. HRMS (ESI+): Calc. for C₂₂H₃₁NO₈S (M+Na)⁺: 492.1663; found 492.1682.



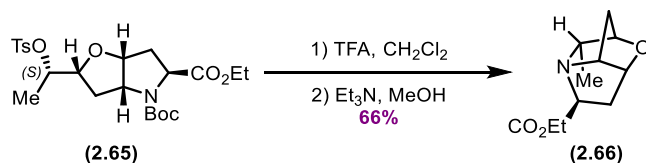
Ethyl (2S,3aR,4S,6aR)-hexahydro-1,4-methanofuro[3,4-b]pyrrole-2-carboxylate (2.63). To a solution of tosylate **2.62** (112 mg, 239 μ mol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added trifluoroacetic acid (369 μ L, 4.77 mmol). After 1h, the solvent was evaporated, and the sample was dried overnight under high vacuum to give the TFA salt. The salt was then dissolved in EtOH (2.4 mL), triethylamine (101 μ L, 716 μ mol) was added at r.t and the solution was stirred for 16h. The solvent was evaporated, Na₂CO₃ sat. was added and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL) the combined organic phases were dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under vacuum to give **2.63** as an orange colored oil (47 mg, 84 %). $[\alpha]_D^{23} = +53$ (c= 0.70,

CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (qd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.33 (dt, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 13.6, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 1.74 (dd, *J* = 13.5, 8.8 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.26, 79.09, 68.73, 68.70, 66.75, 61.44, 59.05, 44.45, 24.29, 14.32. HRMS (ESI+): Calc. for C₁₀H₁₆NO₃ (M+H)⁺: 198.1125; found 198.1118.



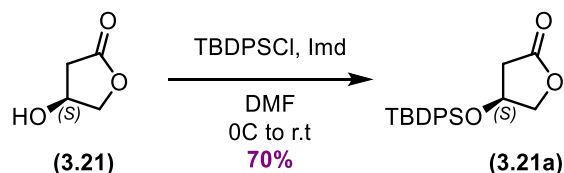
4-(*tert*-Butyl) 5-ethyl (2*R*,3*aR*,5*S*,6*aR*)-2-((*S*)-1-(tosyloxy)ethyl)hexahydro-4*H*-furo[3,2-*b*]pyrrole-4,5-dicarboxylate (2.65). A solution of aldehyde **2.57** (400mg, 1.28 mmol) in THF (12.8 mL) was cooled to 0°C, treated drop-wise with LaCl₃.LiCl solution (638 μL, 383 μmol, 0.6M) followed drop-wise by methylmagnesium chloride (468 μL, 1.4 mmol), and stirred for 15 min. The ice bath was removed and the reaction mixture warmed to r.t for 16h. A saturated aqueous solution of ammonium chloride (10mL), was added to the reaction mixture, which was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The organic phases were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum to give an oil which was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc, 1:1) to afford a mixture of inseparable alcohols **2.63** (212mg, 644 μmol, 50%) as a colorless oil, which was dissolved in CH₂Cl₂ (2.5 mL) The reaction mixture was cooled to 0°C, and treated with *p*-toluenesulfonyl chloride (275 mg, 1.42 mmol), 4-dimethylaminopyridine (1 mg, 8.2 μmol) and triethylamine (270 μL, 1.93 mmol) and stirred for 30h. The volatiles were removed under vacuum to give an oil which was purified by column chromatography (hexanes/EtOAc, 7:3) to afford the pure (*S*)-tosylate **2.65** as a colorless oil (118mg mg, 38%) and a mixture of tosylates **2.65** and **2.64** (NMR ratio 4/2, 138mg, 44%) as a colorless oil. Data for **2.54**: Rf: 0.30 (hexanes/EtOAc, 7:3). Data for **2.65**: Rf: 0.25 (hexanes/EtOAc, 7:3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 2H), 4.26 – 4.06 (m, 4H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 – 2.19 (m, 2H), 2.07 – 1.90 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.30 – 1.18 (m, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, mixture

of rotamers) δ 172.78, 172.26, 153.88, 153.60, 144.74, 144.65, 134.58, 134.47, 129.85, 129.79, 127.87, 82.65, 82.27, 82.16, 82.03, 80.67, 80.58, 79.48, 79.20, 63.39, 62.89, 61.22, 61.14, 59.91, 59.85, 36.07, 35.34, 34.74, 33.79, 28.45, 28.28, 17.04, 16.72, 14.27, 14.20; HRMS (ESI+): Calc. for $C_{23}H_{33}NO_8S$ (M+H)⁺: 484.2000; found 484.2015.

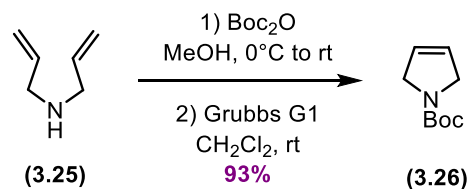


Ethyl (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,7*aS*)-5-methylhexahydro-1*H*-1,6-epoxypyrrolizine-3-carboxylate (2.66). To a solution of tosylate **2.65** (69 mg, 143 μmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added trifluoroacetic acid (219 μL , 2.85 mmol). After 1h, the solvent was evaporated, and the residue was dried overnight under high vacuum to give the TFA salt. The salt was then dissolved in EtOH (1.5mL), triethylamine (40 μL , 285 μmol) was added at r.t, and the solution was stirred for 16h. The solvent was evaporated, Na_2CO_3 sat. was added and the resulting solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL), the combined organic phases were dried with anhydrous MgSO_4 , filtered, and the solvent was removed under vacuum to give **2.66** as an orange colored oil (20 mg, 66 %). $[\alpha]_D^{23} = -63$ ($c = 1.00$, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.16 (qd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 14.6, 9.1, 1.0$ Hz, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.90 (dd, $J = 10.5, 2.7$ Hz, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 3H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174.49, 83.01, 77.52, 69.19, 63.59, 61.03, 60.95, 38.60, 35.39, 14.20, 11.88; HRMS (ESI+): Calc. for $C_{11}H_{18}NO_3$ (M+H)⁺: 212.1281; found 212.1288.

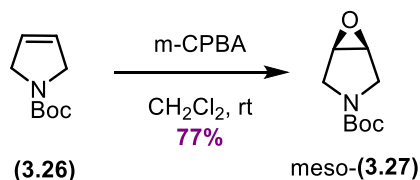
1.27 Procédures expérimentales des composés du chapitre 3



(*S*)-4-hydroxydihydrofuran-2(3*H*)-one (3.21). To a mixture of lactone **3.21** (1.00 g, 9.80 mmol) and imidazole (667 mg, 9.80 mmol) in DMF (4 mL), TBDPSCI (2.60 mL, 9.80 mmol) was added

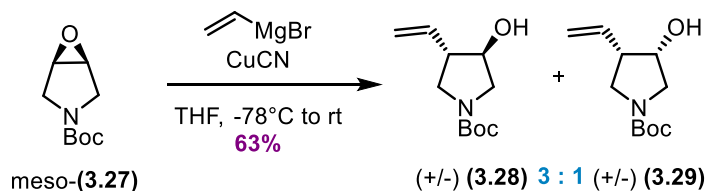


tert-Butyl 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (3.26). To a solution of diallylamine **3.25** (25.7 mL, 206 mmol, 1.0 eq) in methanol (635 mL) was added dropwise di-tert-Butyl dicarbonate (55.8 mL, 240 mmol, 1.2 eq) at 0°C. The mixture was stirred for 40 min at room temperature (rt) then concentrated under reduced pressure. The crude was dissolved in dry dichloromethane (468 mL). Grubbs 1st Generation (1.2 g, 1.45 mmol, 0.007 eq) was added at rt. in the solution previously degassed for 15 min. The resulting mixture was stirred for 17 h at rt. then concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (FCC) on silica gel (Hex/EtOAc = 97:3) to give the desired cyclised compound **3.26** as a colorless oil (33.3 g, 93% yield over 2 steps). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddd, J = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 125.9, 125.8, 79.3, 53.1, 52.8, 28.5. HRMS (ESI+): m/z calculated for C₉H₁₅NO₂Na (M+Na)⁺: 192.0995; found: 192.0987.

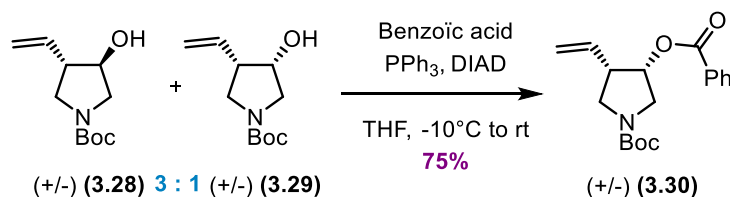


tert-Butyl 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (3.27). To a solution of tert-Butyl 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate **3.26** (10.6 g, 63 mmol, 1.0 eq) in dry dichloromethane (145 mL) was added at rt 3-chloroperbenzoic acid (77%, 30 g, 126 mmol, 2.0 eq). The mixture was stirred for 4 h at rt then quenched with a 1:1 solution of a saturated aqueous sodium thiosulfate solution and a saturated aqueous sodium bicarbonate solution at 0°C. After 30 min stirring, the mixture was extracted with dichloromethane. The organics were washed with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and dried over magnesium sulfate. After concentration the crude was purified by flash column chromatography (FCC) on silica gel (Hex/EtOAc = 7:3) to afford the desired epoxide **3.27** as a yellow oil (7 g, yield 59%) – on 4 g scale, 77% yield –. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82 – 3.61 (m, 4H), 3.28 (ddd, J = 12.8, 3.6, 1.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ 154.9, 79.9, 55.7, 55.2, 47.4, 47.0, 28.5. HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₉H₁₅NO₃ (M+Na)⁺: 208.0944; found: 208.0944.

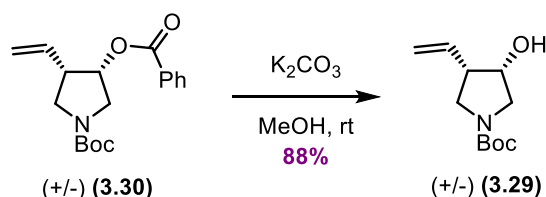


(+/-) tert-Butyl (3R,4S)-3-hydroxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.28) and (+/-) tert-Butyl (3S,4S)-3-hydroxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.29). To a solution of epoxide **3.27** (7 g, 38.3 mmol, 1.0 eq) and copper cyanide (340 mg, 0.38 mmol, 0.01 eq) in THF (105 mL) was added at -78°C a solution of vinyl magnesium bromide in THF (1 M, 100 mL, 100 mmol, 2.6 eq) dropwise. The mixture was stirred for 18 h at rt. The reaction was quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. Then, the mixture was extracted with EtOAc. The organics were washed with brine and dried over magnesium sulfate. After concentration the crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 7:3) to give an inseparable mixture (6:4 ratio) of **3.28** and **3.29** (4.7 g, 63% yield). ¹H NMR (300 MHz, CHCl₃, mixture of rotamers and diastereoisomers) δ 5.90 (ddd, $J = 17.4, 10.6, 7.2$ Hz, 0.3H), 5.70 (ddd, $J = 17.7, 10.4, 7.8$ Hz, 0.7H), 5.36 – 5.09 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.3H), 4.19 – 4.03 (m, 0.7H), 3.75 – 3.29 (m, 3H), 3.29 – 3.12 (m, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 0.3H), 2.75 – 2.60 (m, 0.7H), 2.08 (s, 0.7H), 1.77 (s, 0.3H), 1.46 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers and diastereoisomer) δ 154.7, 136.4, 133.8, 133.5, 119.3, 118.9, 117.4, 79.6, 79.6, 75.0, 74.4, 72.9, 72.3, 54.1, 52.3, 52.1, 50.7, 50.1, 48.9, 48.4, 48.1, 47.7, 47.2, 47.0, 28.7, 28.6. HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₁H₁₉NO₃ (M+Na)⁺: 236.1257; found: 236.1265.

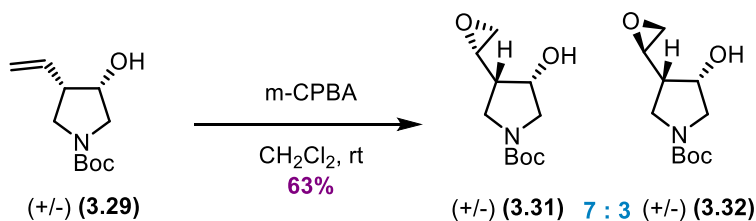


(+/-) tert-Butyl (3R,4R)-3-(benzoyloxy)-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.30). To a solution of alcohol mixture **3.28** and **3.29** mixture (4.5 g, 21.1 mmol, 1.0 eq) in THF (150 mL) at -10°C was added benzoic acid (3.2 g, 26.4 mmol, 1.25 eq), triphenylphosphine (6.9 g, 26.4 mmol, 1.25 eq)

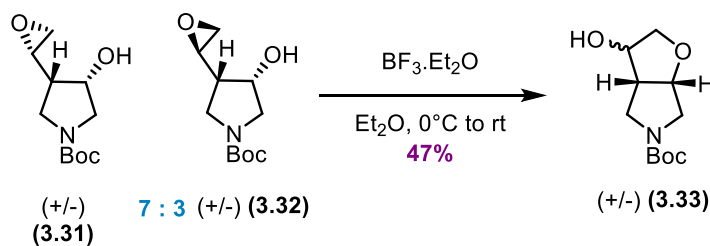
and diisopropyl azodicarboxylate (5.7 mL, 26.4 mmol, 1.25 eq) dropwise. The mixture was stirred at rt. for 17 h then concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 9:1) to afford the corresponding benzoate ester **3.30** as a yellow oil (5.1 g, 75% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 8.11 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 0.5H), 8.05 – 7.97 (m, 1.5H), 7.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (q, *J* = 7.5, 6.8 Hz, 2H), 6.00 – 5.78 (m, 1H), 5.58 – 5.47 (m, 1H), 5.27 – 5.11 (m, 2H), 3.84 – 3.36 (m, 4H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 1.48 (s, 4H), 1.45 (s, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 170.6, 166.1, 165.9, 154.6, 133.7, 133.4, 132.9, 130.3, 130.0, 129.8, 128.6, 128.6, 118.7, 79.9, 76.0, 75.1, 52.7, 52.3, 48.8, 48.3, 46.9, 46.1, 28.6. HRMS (ESI+): *m/z* calculated for C₁₈H₂₃NO₄ (M+Na)⁺: 340.1519; found: 340.1525.



(+/-) tert-Butyl (2R, 3S)-3-hydroxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.29). To a solution of benzoate ester **3.30** (5 g, 15.8 mmol, 1.0 eq) in methanol (25 mL) was added potassium carbonate (4.3 g, 31.5 mmol, 2.0 eq) at rt. The mixture was stirred at rt for 1h then concentrated. The residue was partitioned between EtOAc and water. The two layers were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 7:3) to give the desired alcohol **3.29** as a colorless oil (3.1 g, 88% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 5.90 (ddd, *J* = 17.7, 8.6 Hz, 1H), 5.34 – 5.17 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.64 – 3.29 (m, 4H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 154.6, 133.6, 133.4, 119.3, 118.9, 79.4, 72.8, 72.2, 54.1, 54.0, 47.9, 47.5, 47.0, 46.8, 28.5. HRMS (ESI+): *m/z* calculated for C₁₁H₁₉NO₃ (M+Na)⁺: 236.1257; found: 236.1262.

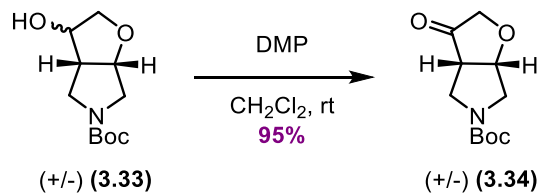


(+/-) tert-Butyl (3S,4S)-3-hydroxy-4-((S)-oxiran-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.31) and (+/-) tert-Butyl (3S,4S)-3-hydroxy-4-((R)-oxiran-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.32). To a solution of vinyl compound **3.29** (6 g, 28.2 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (90 mL) was added *m*-chloroperbenzoic acid (18.2 g, 64.7 mmol, 2.3 eq) at -10°C. The mixture was stirred at rt for 17 h then quenched with a 1:1 solution of a saturated aqueous sodium thiosulfate solution and a saturated aqueous sodium carbonate solution at 0°C. The mixture was extracted with dichloromethane. The organics were washed with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and dried over magnesium sulfate. After concentration the crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = from 7:3 to 6:4) to afford the desired epoxides **3.31** and **3.32** as a colorless oil (4.3 g, 63% yield). Data for pure fraction of the major compound **3.31**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.46 – 4.39 (m, 1H), 3.65 – 3.33 (m, 4H), 3.21 (ddd, *J* = 6.7, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 2.88 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.67 (q, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.77, 79.74, 71.28, 70.41, 54.81, 54.62, 49.99, 49.75, 46.65, 46.51, 46.26, 45.78, 45.50, 45.42, 28.58. HRMS (ESI+): *m/z* calculated for C₁₁H₁₉NO₄ (M+Na)⁺: 252.1206; found: 252.1211. Data for pure fraction of the minor compound **3.32**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (s, 1H), 3.60 – 3.31 (m, 4H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.78, 79.67, 72.77, 71.69, 54.79, 50.38, 50.18, 50.17, 46.24, 46.05, 45.60, 44.96, 44.69, 44.61, 28.47.

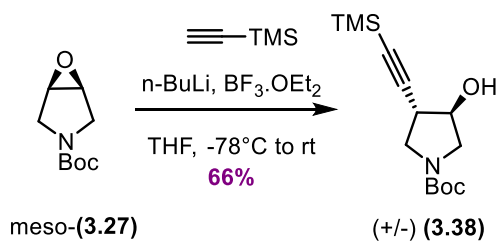


(+/-) tert-Butyl (3aR,6aS)-3-hydroxyhexahydro-5H-furo[2,3-c]pyrrole-5-carboxylate (3.33). To a solution of epoxides **3.31** and **3.32** (2.15 g, 9.4 mmol, 1.0 eq) in diethyl ether (500 mL) was added boron trifluoride etherate (1.3 mL, 9.4 mmol, 1.0 eq) dropwise at 0°C. The mixture was stirred at rt for 2h. The reaction was quenched with water. Then the mixture was extracted with EtOAc. The organics were washed with brine and dried over magnesium sulfate. After concentration the crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = from 5:5 to 3:7) to afford the desired

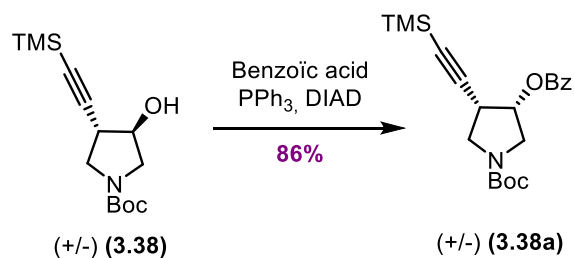
bicyclic compound **3.33** as a white solid (1 g, 46% yield) –489 mg of corresponding non bicyclic Boc-protected compound was recovered (41%)–. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 4.79 – 4.50 (m, 1H), 4.49 – 4.25 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85 – 3.53 (m, 3H), 3.48 – 3.11 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 154.8, 82.7, 79.8, 79.7, 75.2, 74.9, 72.8, 53.4, 52.7, 46.8, 44.5, 28.5. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 252.1206; found: 252.1206.



(+/-) tert-Butyl (3*a*S,6*a*S)-3-oxohexahydro-5H-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (3.34). *Epoxide pathway:* To a solution of the previously synthesized alcohol **3.33** (276 mg, 1.2 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (18 mL) was added Dess-Martin periodinane (610.6 mg, 1.4 mmol, 1.2 eq) at rt. The mixture was stirred for 17h at rt. The reaction was quenched with a 1:1 solution of a saturated aqueous sodium thiosulfate solution and a saturated aqueous sodium carbonate solution. The resulting biphasic mixture was stirred until the both phases were limpid. After separation, the organics were washed with a saturated aqueous sodium carbonate solution, dried over magnesium sulfate and concentrated to give the desired ketone **3.34** (259.8 mg, 94% yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 4.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 2.98 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 214.0, 154.2, 154.2, 82.5, 81.7, 80.2, 71.2, 52.7, 49.5, 48.7, 46.8, 28.4. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 250.1050; found: 250.1045.

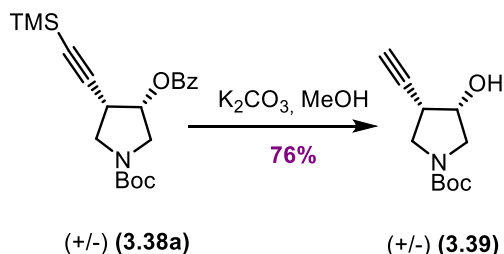


(+/-) *tert*-Butyl (3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.38). To a solution of ethynyltrimethylsilane (900 μ L, 7.02 mmol, 2.6 eq) in THF (7.5 mL) was added a solution of *n*-buthyllithium in hexanes (2.5 M, 2.16 mL, 5.4 mmol, 2.0 eq) dropwise at -78°C . After 30 min stirring boron trifluoride etherate (1.26 mL, 10.26 mmol, 3.8 eq) was added dropwise at -78°C . After 30 min stirring a solution of epoxide **3.27** (500 mg, 2.7 mmol, 1.0 eq) in THF (9 mL) was added dropwise at -78°C . The resulting mixture was stirred for 1 h 30 min at -78°C then at rt for 4 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution. The mixture was partitioned between water and EtOAc then extracted with EtOAc. The organics were washed with brine and dried over magnesium sulfate. After concentration, the crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 6:4) to give the desired compound **3.38** as a white solid (487.7 mg, 66% yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 4.32 – 4.27 (m, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.40 (ddd, $J = 30.3, 10.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.31 – 3.10 (m, 2H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.11 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 154.7, 104.6, 87.7, 79.8, 79.8, 75.4, 74.7, 52.4, 52.1, 49.9, 49.4, 39.1, 38.6, 28.5. HRMS (ESI⁺): m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$ (M+Na)⁺: 306.1495; found: 306.1507.

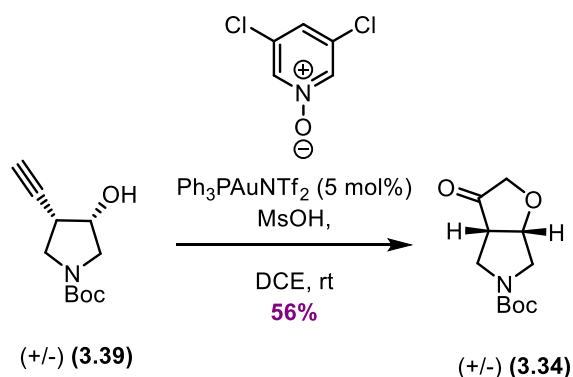


(+/-) *tert*-Butyl (3*S*,4*S*)-3-(benzoyloxy)-4-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.38a). To a solution of previously synthesized alcohol **3.38** (230.7 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq) in THF (7 mL) was added benzoic acid (123 mg, 1.2 mmol, 1.25 eq), triphenylphosphine (265 mg, 1.2 mmol, 1.25 eq) and diisopropyl azodicarboxylate (222 μ L, 1.2 mmol, 1.25 eq) dropwise at -10°C . The mixture was stirred at rt. for 1 h 30 min then concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 8.5:1.5) to afford the corresponding benzoate ester **3.38a** as a white solid (269.9 mg, 86% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 5.68 – 5.58 (m, 1H), 3.87 (dt, $J = 17.7, 9.6$ Hz, 1H), 3.73 – 3.45 (m, 3H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 1.47 (s, 5H), 1.45 (s, 4H), -

0.02 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 165.7, 154.0, 151.8, 134.8, 133.2, 132.0, 129.9, 128.3, 128.2, 100.6, 89.2, 79.9, 74.0, 73.2, 72.7, 51.5, 51.2, 49.7, 49.4, 36.2, 35.5, 28.4.

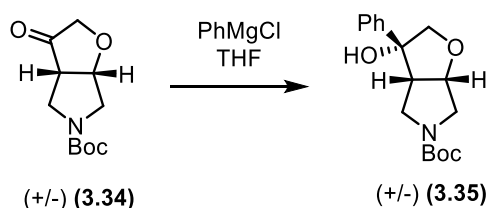


(+/-) *tert*-Butyl (3*R*,4*R*)-3-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (3.39). To a solution of benzoate ester **3.38a** (150 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq) in methanol (2 mL) was added potassium carbonate (213 mg, 1.56 mmol, 4.0 eq) at rt. The mixture was stirred at rt for 1h then concentrated. The residue was partitioned between EtOAc and water. The two layers were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 7:3) to give the desired alcohol **3.39** as a white solid (62.7 mg, 76% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 4.37 – 4.29 (m, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 19.5, 8.4 Hz, 3H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.28 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 154.1, 79.7, 79.6, 73.6, 73.4, 71.6, 70.9, 52.6, 52.4, 48.5, 48.2, 37.0, 36.4, 28.4. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 234.1101; found: 234.1104.

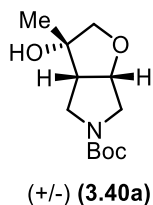


(+/-) *tert*-Butyl (3*aS*,6*aS*)-3-oxohexahydro-5*H*-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (3.34). *Gold-catalysis pathway:* To a solution of alcohol **3.39** (54.4 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) in dichloroethane (2.6 mL) was added 3,5-dichloropyridine 1-oxide (86.3 mg, 0.52 mmol, 2.0 eq), a solution of

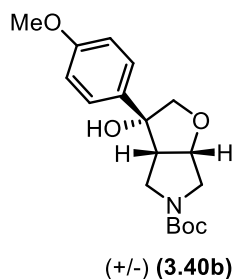
methanesulfonic acid (16.6 μ L, 0.26 mmol, 1.0 eq) in dichloroethane (3.6 mL) and $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (20 mg, 0.013 mmol, 5mol%). The resulting mixture was stirred for 3.5h then concentrated under reduced pressure. The crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 7:3) to afford the desired ketone **3.34** (32,6 mg, 56% yield). This compound was found to be identical with the one obtained from the oxydation of alcohol **3.33** and separation as evidenced by NMR spectroscopy.



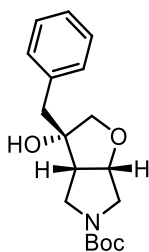
(+/-) tert-Butyl (3R,3aS,6aS)-3-hydroxy-3-phenylhexahydro-5H-furo[2,3-c]pyrrole-5-carboxylate (3.35). To a 2M solution of phenyl magnesium chloride (0.4 mL, 0.80 mmol, 2.0 eq) in THF was added a 1M solution of ketone **3.34** (123 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) in THF dropwise at 0°C. The mixture was stirred at rt for 4h. The reaction was quenched by a saturated aqueous ammonium chloride solution. The mixture was diluted with water and EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organics were washed with brine and dried over magnesium sulfate. After concentration, the crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 5:5) to afford the tertiary alcohol **3.35** (78 mg, 64%) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 4.75 (ddd, $J = 7.6, 5.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 3H), 3.74 (dd, $J = 12.5, 1.7$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 12.5, 5.7$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 11.8, 8.5$ Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 154.8, 141.9, 128.5, 127.6, 125.3, 83.3, 81.7, 80.4, 79.89, 54.1, 52.7, 45.2, 28.4. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 328.1519; found: 328.1523.



(+/-) *tert*-Butyl (3*S*,3*aS*,6*aS*)-3-hydroxy-3-methylhexahydro-5H-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (3.40a). The compound was synthesized following the procedure used for **3.35**. Reactant: 3.0 M solution of methyl magnesium chloride in THF. Scale: 123.2 mg, 0.40 mmol; 4 h reaction. Colourless oil, 79% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 4.56 (ddd, $J = 7.0, 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 12.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 11.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.55 (ddd, $J = 8.7, 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 154.7, 83.0, 79.7, 78.9, 78.2, 53.0, 52.3, 45.3, 28.4, 25.0. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 266.1363; found: 266.1364.

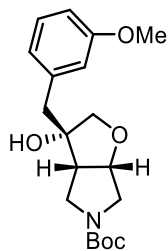


(+/-) *tert*-Butyl (3*R*,3*aS*,6*aS*)-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)hexahydro-5H-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (3.40b). The compound was synthesized following the procedure used for **3.35**. Reactant: 0.5 M solution of 4-methoxyphenyl magnesium bromide in THF. Scale: 52 mg, 0.23 mmol; 4 h reaction. Colourless oil, 23% yield. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 7.44 – 7.38 (m, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 4.73 (ddd, $J = 7.6, 5.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.38 (dd, $J = 12.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 11.8, 8.4$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 159.1, 154.8, 133.6, 126.5, 113.9, 83.2, 81.5, 80.4, 79.9, 55.3, 53.9, 52.7, 45.2, 28.4, 28.1. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 358.1625; found: 358.1629.



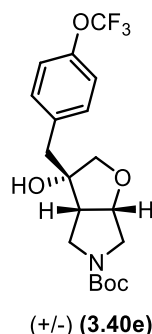
(+/-) (3.40c)

(+/-) *tert*-Butyl (3*S*,3*aS*,6*aS*)-3-benzyl-3-hydroxyhexahydro-5H-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (3.40c). The compound was synthesized following the procedure used for 3.35. Reactant: 2 M solution of benzyl magnesium chloride in THF. Scale: 156 mg, 0.68 mmol; 18 h reaction. Colourless oil, 55% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.36 – 7.22 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.36 (dd, *J* = 12.6, 5.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.54 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 154.2, 136.1, 129.8, 128.1, 126.6, 82.6, 80.3, 79.3, 77.1, 52.5, 50.0, 44.9, 43.6, 28.1. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₈H₂₄NO₄ (M+Na)⁺: 342.1676; found: 342.1683.

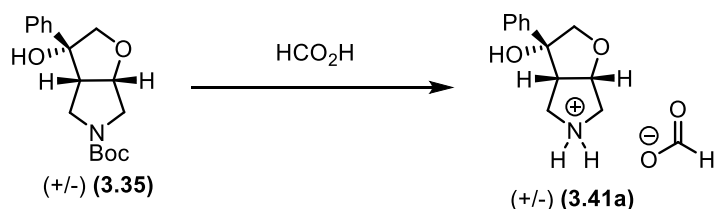


(+/-) (3.40d)

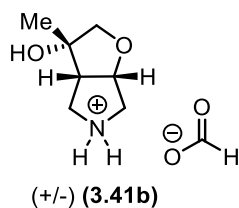
(+/-) *tert*-Butyl (3*S*,3*aS*,6*aS*)-3-hydroxy-3-(3-methoxybenzyl)hexahydro-5H-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (3.40d). The compound was synthesized following the procedure used for 3.35. Reactant: 0.25 M solution of 3-methoxybenzyl magnesium bromide in THF. Scale: 73.5 mg, 0.32 mmol; 5 h reaction. Colourless oil, 7% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 3H), 4.62 (ddd, *J* = 7.3, 5.6, 1.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 12.6, 5.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 2H), 2.73 (ddd, *J* = 8.7, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 159.7, 154.6, 137.8, 129.6, 122.4, 116.0, 112.2, 83.0, 80.7, 79.7, 77.9, 55.2, 52.8, 50.4, 45.2, 43.8, 28.4. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculated for C₁₉H₂₇NO₅ (M+Na)⁺: 372.1781; found: 372.1798.



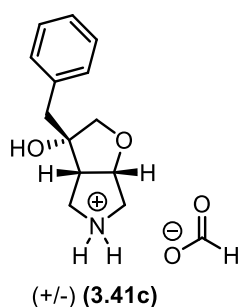
(+/-) *tert*-Butyl (3*S*,3*aS*,6*aS*)-3-hydroxy-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)hexahydro-5H-furo[2,3-c]pyrrole-5-carboxylate (**3.40e**). The compound was synthesized following the procedure used for **3.35**. Reactant: 1 M solution of 4-trifluoromethoxybenzyl magnesium bromide in ether. Scale: 73.5 mg, 0.32 mmol; 5 h reaction. Colourless oil, 12% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 4.61 (ddd, J = 7.3, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 4H), 3.31 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 11.9, 8.5 Hz, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.42 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 154.6, 148.3, 148.2, 135.3, 131.4, 120.9, 83.0, 80.8, 79.9, 78.0, 52.7, 50.5, 45.2, 42.8, 28.4. HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₉H₂₄F₃NO₅ (M+Na)⁺: 426.1499; found: 426.1506.



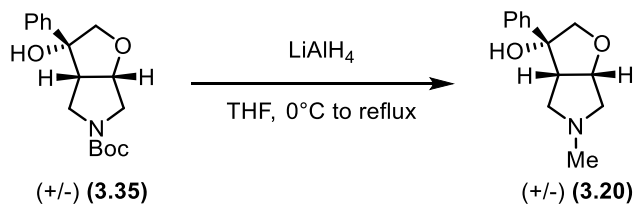
(+/-) (3*R*,3*aS*,6*aS*)-3-hydroxy-3-phenylhexahydro-2H-furo[2,3-c]pyrrol-5-ium formate salt (**3.41a**). Tertiary alcohol **3.35** (28mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) was dissolved in formic acid (1 mL) at rt. The mixture was stirred for 1 h then concentrated under reduced pressure to give the ammonium formate salt **3.41a** (21 mg, 90%) as white amorphous solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 7.19 (s, 2H), 4.93 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.66 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 10.1, 8.9 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 11.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 141.3, 128.6, 127.7, 125.4, 82.5, 81.4, 81.3, 54.7, 51.5, 45.9. HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₂H₁₆NO₂ (M⁺): 206.1180; found: 206.1176.



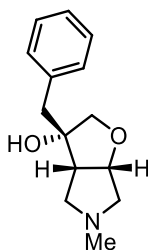
(+/-) (**3S,3aS,6aS**)-3-hydroxy-3-methylhexahydro-2H-furo[2,3-c]pyrrol-5-ium formate salt (**3.41b**). The compound was synthesized following the procedure used for **3.41a**. Scale: 28.9 mg, 0.11 mmol. White solid, 91% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 81.7, 80.4, 78.3, 52.1, 51.8, 46.2, 23.1. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2$ (M^+): 144.1019; found: 144.1026.



(+/-) (**3S,3aS,6aS**)-3-benzyl-3-hydroxyhexahydro-2H-furo[2,3-c]pyrrol-5-ium formate salt (**3.41c**). The compound was synthesized following the procedure used for **3.41a**. Scale: 28.9 mg, 0.094 mmol. Yellow solid, 97% yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 4H), 8.25 (s, 2H), 7.36 – 7.15 (m, 6H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 13.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.00 – 2.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 136.6, 130.1, 128.3, 126.8, 82.2, 80.5, 79.3, 51.4, 50.5, 45.8, 43.4. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ (M^+): 220.1336; found: 220.1332.

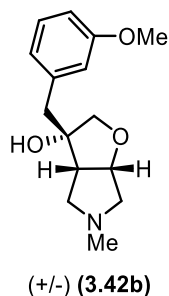


(+/-) (3*R*,3*aS*,6*aS*)-5-methyl-3-phenylhexahydro-2H-furo[2,3-*c*]pyrrol-3-ol (3.20). To a 0.08M solution of tertiary alcohol **3.35** (38 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) in THF was added LiAlH₄ (36mg, 0.96 mmol, 8.0 eq) at 0°C. The mixture was heated at reflux for 1h. The reaction was quenched at 0°C with a saturated aqueous sodium sulfate solution. The mixture was extracted with EtOAc. The organics were dried over magnesium sulfate then concentrated. The crude was purified by FCC on silica gel (DCM/MeOH = 9:1) to afford the N-methyl compound **3.20** (24mg, 92%) as colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 4.76 (ddd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.95 (ddd, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.3, 128.3, 127.1, 125.5, 83.4, 81.8, 81.21, 62.5, 56.0, 54.8, 40.6. HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₃H₁₇NO₂ (M+Na)⁺: 242.1152; found: 242.1153. Some crystals of **3.35** was obtained after slow evaporation in EtOH.



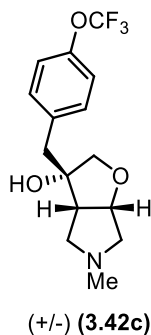
(+/-) (**3.42a**)

(+/-) (3*S*,3*aS*,6*aS*)-3-benzyl-5-methylhexahydro-2H-furo[2,3-*c*]pyrrol-3-ol (3.42a). The compound was synthesized following the procedure used for **3.20**. Scale: 30 mg, 0.024 mmol. Colourless oil, 88% yield. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.23 (m, 5H), 4.52 (ddd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 87.3, 13.5 Hz, 2H), 2.61 (ddd, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 130.2, 128.04, 126.4, 83.2, 80.3, 80.2, 62.4, 56.1, 50.2, 42.0, 40.6. HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₄H₁₉NO₂ (M+H)⁺: 234.1489; found: 234.1499.



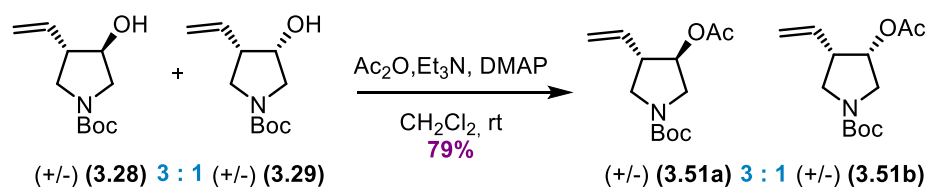
(+/-) (3*S*,3*aS*,6*aS*)-3-(3-methoxybenzyl)-5-methylhexahydro-2H-furo[2,3-*c*]pyrrol-3-ol (3.42b).

The compound was synthesized following the procedure used for **3.20**. Scale: 8.3 mg, 0.024 mmol. Colourless oil, 79% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 4.50 (ddd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 51.6, 13.4$ Hz, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (dd, $J = 10.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.84 (dd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 139.0, 128.9, 122.6, 116.0, 111.7, 83.2, 80.2, 80.2, 62.3, 56.1, 55.2, 50.3, 42.0, 40.6. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 286.1414; found: 286.1421.



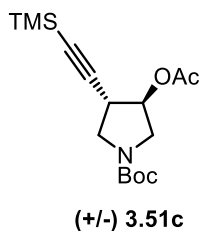
(+/-) (3*S*,3*aS*,6*aS*)-5-methyl-3-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)hexahydro-2H-furo[2,3-*c*]pyrrol-3-ol (3.42c).

The compound was synthesized following the procedure used for **3.20**. Scale: 16.2 mg, 0.040 mmol. Colourless oil, 78% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 4.53 (ddd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 56.9, 13.3$ Hz, 2H), 2.55 (ddd, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.98 (dd, $J = 10.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 9.6, 5.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.9, 136.3, 131.3, 120.5, 83.2, 80.2, 80.1, 62.3, 56.1, 50.4, 41.3, 40.6. HRMS (ESI+): m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 318.1312; found: 318.1318.



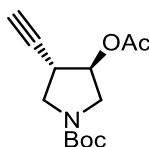
(+/-) *tert*-Butyl (3*R*,4*S*)-3-acetoxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.51a) and (+/-) *tert*-Butyl (3*S*,4*S*)-3-acetoxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.51b).

To a 0.23 M solution of the mixture (3:1 ratio) of racemic alcohol **3.51a** and **3.51b** (611 mg, 2.84 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane, was added anhydride acetic, 4-dimethylaminopyridine (21 mg, 0.17 mmol, 0.06 eq) and triethylamine (1.1 mL, 8.52 mmol, 3 eq) at 0°C. The mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous sodium carbonate solution. The resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organics were washed with brine and dried over magnesium sulfate. After concentration, the crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 9:1) to afford the corresponding racemic acetate **3.51a** (431mg, 60%) and **3.51b** (137 mg, 19%) as colorless oils. Data for **3.51a**: colourless oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 5.78 (ddd, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 5.30 (ddd, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 5.22 – 5.13 (m, 2H), 3.73 – 3.26 (m, 4H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.47 (d, J = 4.9 Hz, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 170.6, 170.4, 154.4, 154.3, 132.8, 132.8, 118.4, 118.3, 79.7, 75.2, 74.3, 52.4, 52.1, 48.5, 48.0, 46.4, 45.6, 28.5, 21.0. HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₃H₂₁NO₄ (M+Na)⁺: 278.1363; found: 278.1371. Data for **3.51b**: colourless oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 5.76 (ddd, J = 17.3, 5.0 Hz, 1H), 5.28 (ddd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 5.19 – 5.11 (m, 2H), 3.70 – 3.24 (m, 4H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.05 (s, J = 2.6 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 4.9 Hz, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 170.18, 169.97, 154.03, 153.92, 132.41, 132.38, 117.97, 117.90, 79.26, 74.85, 73.94, 52.04, 51.67, 48.06, 47.59, 46.04, 45.26, 28.10, 20.63. HRMS (ESI⁺): m/z calculated for C₁₃H₂₁NO₄ (M+Na)⁺: 278.1363; found: 278.1373.



(+/-) *tert*-Butyl (3*R*,4*S*)-3-acetoxy-4-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.51c).

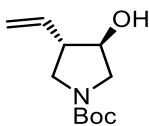
The compound was synthesized following the procedure used for **3.51a** and **3.51b**. Starting material: racemic **3.38**. Scale: 40 mg, 0.12 mmol. White solid, 81% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 5.17 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.64 – 3.29 (m, 3H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.14 (s, 9H).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 154.4, 104.3, 103.3, 88.4, 87.9, 79.9, 76.2, 50.5, 50.1, 36.7, 35.8, 29.7. HRMS (ESI+): m/z calculated for C₁₆H₂₇NO₄Si (M+Na)⁺: 348.1602; found: 348.1616.



(+/-) 3.51d

(+/-) *tert*-Butyl (3*R*,4*S*)-3-acetoxy-4-ethynylpyrrolidine-1-carboxylate (3.51d).

The compound was synthesized following the procedure used for **3.51a** and **3.51b**. Starting material: racemic **3.52**. Scale: 40 mg, 0.19 mmol; white solid, 84% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 5.21 (m, 1H), 3.88 – 3.30 (m, 5H), 3.05 (ddd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.48 (d, J = 1.8 Hz, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 154.3, 81.4, 80.0, 75.9, 71.9, 50.4, 50.0, 49.9, 49.4, 35.6, 34.7, 28.4, 21.0.

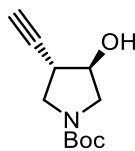


(+/-) 3.28

(+/-) *tert*-Butyl (2*R*,3*S*)-3-hydroxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.28).

To a solution of racemic *trans*-acetate **3.51a** (45 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) in methanol (1.2 mL) was added potassium carbonate (50 mg, 0.42 mmol, 2.0 eq) at rt. The mixture was stirred at rt for 1 h 30 min then concentrated. The residue was partitioned between EtOAc and water. The two layers were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the corresponding racemic *trans*-alcohol **3.28** as a yellow oil (37.8 mg, 97% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 5.99 – 5.87 (m, 1H), 5.35 – 5.21 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.67 – 3.32 (m, 4H), 2.85 (ddd, J = 7.0, 3.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 154.7, 133.6,

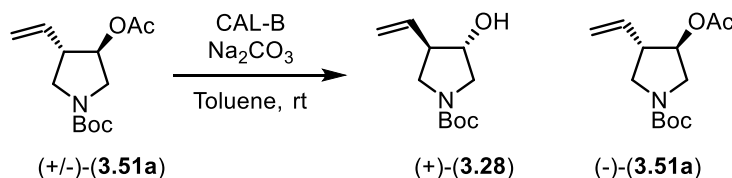
133.3, 119.3, 118.94, 79.4, 72.8, 72.2, 54.1, 54.0, 47.9, 47.5, 47.0, 46.8, 28.5. HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{11}H_{19}NO_3$ ($M+Na$)⁺: 236.1257; found: 236.1265.



(+/-) **3.52**

(+/-) *tert*-Butyl (3*S*,4*R*)-3-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (3.52). To a solution of racemic TMS alcohol **3.38** (1.03 g, 3.64 mmol, 1.0 eq) in methanol (18 mL) was added potassium carbonate (994 mg, 7.28 mmol, 4.0 eq) at rt. The mixture was stirred at rt for 5h then concentrated. The residue was partitioned between EtOAc and water. The two layers were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc = 7:3) to give the desired alcohol **3.52** as a white solid (620.8 mg, 84% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 4.41 – 4.29 (m, 1H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 1H), 3.37 – 3.12 (m, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 2.1 Hz, 9H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 154.6, 82.6, 79.9, 79.9, 75.3, 74.5, 71.4, 52.3, 52.1, 49.7, 49.2, 37.9, 37.4, 28.5. HRMS (ESI+): m/z calculated for $C_{11}H_{17}NO_3$ ($M+Na$)⁺: 234.1101; found: 234.1104.

Enzymatic resolutions procedures (0.16 mmol scale)

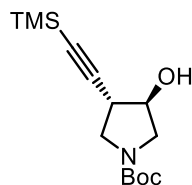


Enzymatic hydrolysis of *tert*-Butyl (3*R*,4*S*)-3-acetoxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.51a):

To a 0.5M solution of the racemic acetate **3.51a** (40mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) in toluene was added sodium carbonate (17 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) and CAL-B (32mg) at rt. The resulting mixture was stirred at 40°C for 39 h, corresponding to 50% conversion observed by TLC. Then the mixture was filtered concentrated under reduced pressure. The crude was purified by FCC on silica gel (Hex/EtOAc 9:1 then 7:3) to obtain the remaining enantioenriched acetate **3.51a** (8 mg, 20%) and

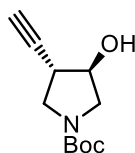
***tert*-Butyl (3*S*,4*S*) or (3*R*,4*R*)-3-hydroxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.29).**

t1 = 5.04 min; t2 = 6.07 min for 96% e.e (product) and 97% e.e (substrate).



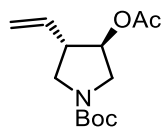
***tert*-Butyl (3*S*,4*R*) or (3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.38).**

t1 = 4.85 min; t2 = 5.71 min for > 99% e.e (product) and 70% e.e (substrate).



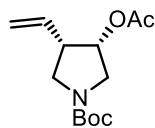
***tert*-Butyl (3*R*,4*S*) or (3*S*,4*R*)-3-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (3.52).**

t1 = 5.12 min; t2 = 5.69 min for 17% e.e (product) and 76% e.e (substrate).



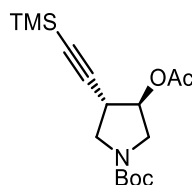
***tert*-Butyl (3*S*,4*R*) or (3*R*,4*S*)-3-acetoxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.51a).**

t1 = 4.65 min; t2 = 4.93 min for 73% e.e (product) and 69% e.e (substrate).



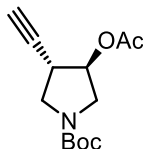
***tert*-Butyl (3*S*,4*S*) or (3*R*,4*R*)-3-acetoxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.51b).**

t1 = 5.10 min; t2 = 6.13 min for 95% e.e (product) and 99% e.e (substrate).



***tert*-Butyl (3*S*,4*R*) or (3*R*,4*S*)-3-acetoxy-4-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.51c).**

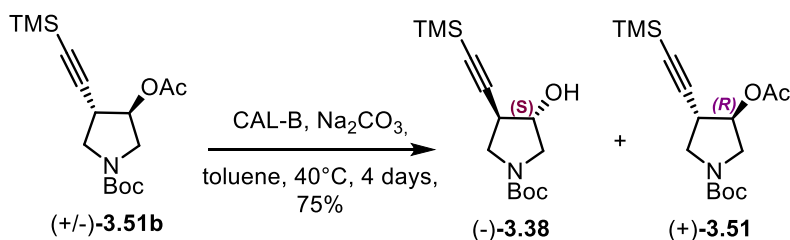
t1 = 5.75 min for > 99% e.e (product) and 3% e.e (substrate).



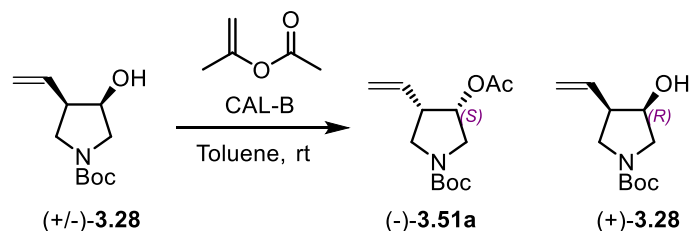
***tert*-Butyl (3*S*,4*R*) or (3*R*,4*S*)-3-acetoxy-4-ethynylpyrrolidine-1-carboxylate (3.51d).**

t1 = 5.03 min; t2 = 5.50 min for 71% e.e (product) and 51% e.e (substrate).

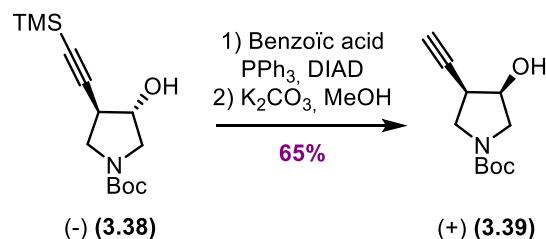
Enzymatic resolutions procedures (Large scale)



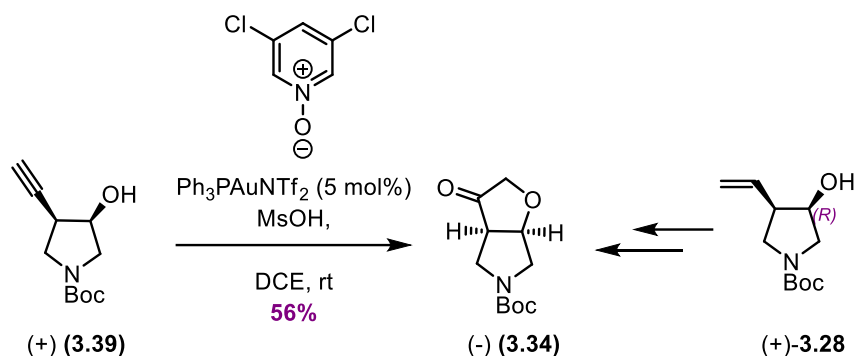
Enzymatic hydrolysis of *tert*-Butyl (3*R*,4*S*)-3-acetoxy-4-((trimethylsilyl)ethynyl)pyrrolidine-1-carboxylate (3.51c). A procedure similar to that used on small-scale enzymatic hydrolysis reactions has been used here with some modification: Starting material (1.5g, 4.6 mmol, 1.0 eq); CAL-B (750 mg, 50% w/w); reaction time: 3 days. Data for (-)-**3.38**: (980mg, 32% yield); $[\alpha]_D^{20\text{ }^\circ\text{C}} = -3.7$ ($c = 21.9$, CHCl_3); all NMR spectroscopy concord with the (+/-)-**3.38** previously described. The enantiomeric excess was determined using chiral SFC [AD-H (5). 5% IPA; t_r (R)= 5.16 min and t_r (S)= 5.70 min]. for 99% e.e (for the corresponding free alkyne compound). Data for (+)-**3.51**: (1.5g, 43% yield); $[\alpha]_D^{20\text{ }^\circ\text{C}} = 19.8$ ($c = 44.5$, CHCl_3); all NMR spectroscopy concord with the (+/-)-**3.51** previously described. The enantiomeric excess was determined using chiral SFC [AD-H (5). 5% IPA; t_r (R)= 5.16 min and t_r (S)= 5.82 min]. for 99% e.e (for the corresponding free OH/alkyne compound)



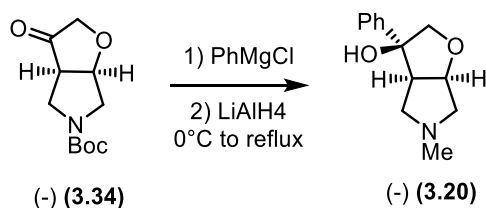
Enzymatic acylation of *tert*-Butyl (3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (3.28): A procedure similar to that used on small-scale enzymatic acetylation reactions has been used here with some modification: Starting material (950 mg, 4.41 mmol, 1.0 eq); 4Å molecular sieve (600mg, 60 %w/w), isopropenyl acetate (1.96 ml, 18.1 mmol, 4.1 eq) and CAL-B (200mg, 20 %w/w). Data for (-)-**3.51a**: (510mg, 45%); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.9$ ($c = 10$, CHCl_3); The enantiomeric excess was determined using chiral SFC [AD-H (5). 5% IPA; $t_{\text{r}}(\text{S}) = 4.75$ min and $t_{\text{r}}(\text{R}) = 5.11$ min]. for 99% e.e (for the corresponding alcohol). all NMR spectroscopy concord with the (+/-)-**3.51a** previously described. Data for (+)-**3.28**: (360mg, 38% yield); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +3.4$ ($c = 10$, CHCl_3); all NMR spectroscopy concord with the (+/-)-**12** previously described. The enantiomeric excess was determined using chiral SFC [AD-H (5). 5% IPA; $t_{\text{r}}(\text{S}) = 5.06$ min and $t_{\text{r}}(\text{R}) = 6.13$ min]. for 98% e.e.



(+) *tert*-Butyl (3*R*,4*R*)-3-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (3.39). Same procedure as the racemic version. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +3.3$ ($c = 10$, CHCl_3); all NMR spectroscopy concord with the (+/-)-**3.39** previously described.

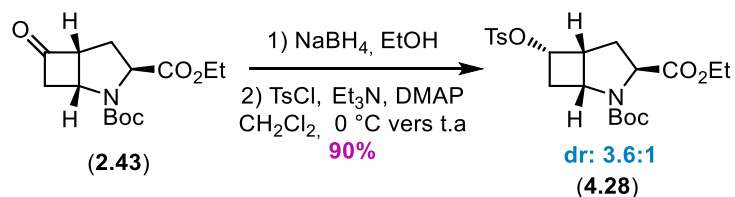


(-) *tert*-Butyl (3*a*S,6*a*S)-3-oxohexahydro-5H-furo[2,3-*c*]pyrrole-5-carboxylate (**3.34**). Same procedures as the racemic versions. For the gold catalysis way: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -81.6$ ($c = 10$, CHCl_3); all NMR spectroscopy concord with the (+/-)-**3.34** previously described. For the epoxyde way: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -84.5$ ($c = 10$, CHCl_3); all NMR spectroscopy concord with the (+/-)-**3.34** previously described.



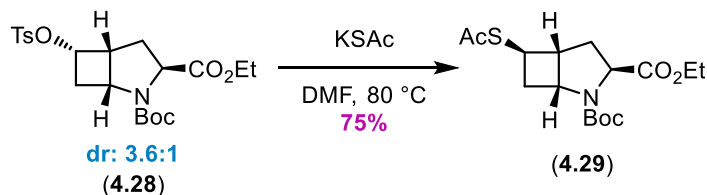
(-) (3*R*,3*a*S,6*a*S)-5-methyl-3-phenylhexahydro-2H-furo[2,3-*c*]pyrrol-3-ol (**3.20**). Same procedure as the racemic version. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -44.7$ ($c = 10$, CHCl_3); all NMR spectroscopy concord with the (+/-)-**3.34** previously described.

1.28 Procédures expérimentales des composés du chapitre 4



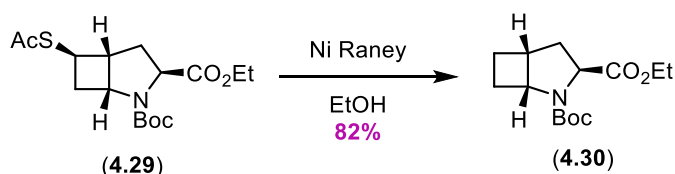
2-(*tert*-Butyl) 3-ethyl (1*R*,3*S*,5*R*,6*S*)-6-(tosyloxy)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (**4.28**). To solution of ketone **2.42** (3.3 g, 11.6 mmol) in ethanol (240 ml, 0.05 M) was added sodium borohydride (1.32 g, 34.9 mmol) portionwise at 0°C . The solution was then stirred for 30min at 0°C , monitoring by TLC. After completion, the methanol was removed under vacuum and the residue was diluted with DCM, then poured into water. The aqueous layer was then

extracted 3 times with DCM. The organic layers were then combined, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the crude alcohol as a colorless oil, which was dissolved in DCM (23 ml). At 0 °C was added triethylamine (0.82 ml, 34.9 mmol) and 4-Diméthylaminopyridine (2.4mg, 0.12 mmol). To the resulting mixture was added p-toluene sulfonyl chloride (5g, 26.2 mmol). The solution was then stirred for 24 hours at room temperature. After completion the reaction was mixed with water and extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were then washed with water and brine, then dried over Mg₂SO₄, filtered, and concentrated, ¹H NMR indicate >3.6:1 dr. The resulting crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel; 20% EtOAc/ Hexane) to give a mixture of the major tosylate **4.28** and the minor diastereoisomer (4.6g, 90%) as a colorless oil. Data for **4.28**: [α]_D^{25°C} = -117 (c = 0.54, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4H, minor Boc conformer), 4.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.6H, major Boc conformer), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 4.06 (m, 0.6H, major Boc conformer), 3.93 (m, 1H, minor Boc conformer), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1.6H), 2.66 – 2.56 (m, 0.4H), 2.45 (s, 3H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.29 – 1.19 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 172.85, (172.63 minor conformer), 153.66, (153.50 minor conformer), 145.23, (133.57 minor conformer), 133.49, (130.07 minor conformer), 127.98, 80.68, (80.35 minor conformer), 69.59, (69.13 minor conformer), 61.60, (61.27 minor conformer), 61.20, 51.54, (51.05 minor conformer), (44.23 minor conformer), 43.34, 38.05, 37.78, 29.97, (29.06 minor conformer), (28.44 minor conformer), 28.34, 21.79, 14.37, (14.24 minor conformer). IR: ν_{\max} 2977, 1741, 1697, 1391, 1365, 1175 cm⁻¹. HRMS (ESI+) : Calc. for C₂₁H₂₉NO₇S (M+Na)⁺ : 462.1557; found 462.1564



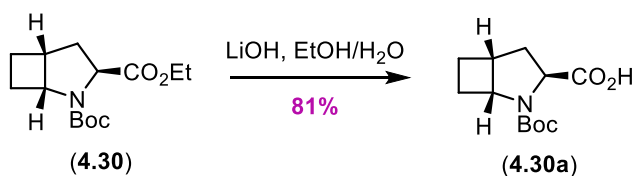
2-(tert-Butyl) 3-ethyl (1R,3S,5R,6R)-6-(acetylthio)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (4.29). To a solution of tosylate **4.28** (4.5 g, 10.21 mmol) in DMF (22 mL), was added KSAc (2.9 g, 25.7 mmol) and the resulting mixture was then heated at 90°C for 16 h in a sealed tube. The resulting dark brown solution was taken up in 50 mL of EtOAc and washed with

50 mL of water. The aqueous phase was extracted twice with 30mL of EtOAc, and the organic layers were combined, dried over MgSO₄, and concentrated to give the crude dithioacetate as a brown oil. The major impurities were removed by flash chromatography (silica gel; 10% EtOAc/Hexane), The thioacetate was not obtained pure, but the major isomer **4.29** was characterised quickly by NMR and the both isomers were used for the next step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 4.64 – 4.58 (m, 0.5H, minor Boc conformer), 4.58 – 4.51 (m, 0.6H), 4.49 – 4.42 (m, 0.6H), 4.39 – 4.33 (m, 0.5H, minor Boc conformer), 4.31 – 4.13 (m, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.60 – 2.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.46 (s, 4H, minor Boc conformer), 1.45 (s, 5H), 1.36 – 1.23 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 195.88, (195.77 minor conformer), 173.06, (172.63 minor conformer), (154.25 minor conformer), 153.55, 80.75, (80.31 minor conformer), (61.23 minor conformer), (61.21 minor conformer), 61.15, 61.04, 56.64, (56.13 minor conformer), (48.10 minor conformer), 47.54, 39.00, (38.86 minor conformer), 35.21, (34.48 minor conformer), (33.51 minor conformer), 32.50, (28.52 minor conformer), 28.36, 14.33, (14.25 minor conformer).

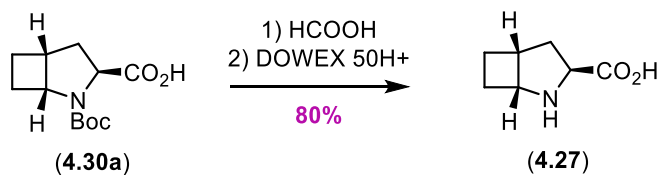


2-(tert-Butyl) 3-ethyl (1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (4.30). The crude mixture of thioacetate **4.29** was dissolved in anhydrous EtOH (60 ml), two Raney Nickel teaspoons were added. The suspension was refluxed 30min to 1h until total consumption of the starting material by TLC checking. The mixture was then cooled to rt and filtered through Celite pad to remove the Nickel. The filtrate was rotaevaporated to give a colorless oil which was purified by chromatography (silica gel; 5-10% EtOAc/Hexane) to afford **4.30** (1.7g, 62%) as colorless oil. $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -148$ (c= 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 4.57 – 4.50 (m, 0.5H, Boc conformer), 4.46 (dd, *J* = 7.9, 6.7 Hz, 0.5H, Boc conformer), 4.39 – 4.32 (m, 0.5H, Boc conformer), 4.27 – 4.09 (m, 3H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 2.35 – 1.99 (m, 4H), 1.92 – 1.84 (m, 0.5H, Boc conformer), 1.84 – 1.76 (m, 0.5H, Boc conformer), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.43 (s, 4.5H, Boc conformer), 1.41 (s, 4.5H, Boc conformer), 1.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃,

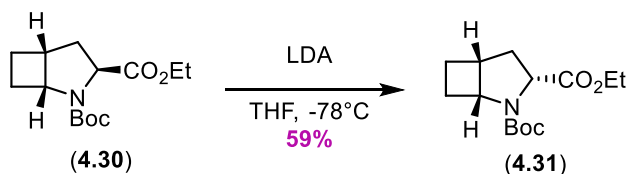
mixture of rotamers) δ (173.44 minor Boc conformer), 173.02, 154.46, (153.58 minor Boc conformer), (80.25 minor Boc conformer), 79.79, (61.48 minor Boc conformer), 61.18, 61.06, (60.99 minor Boc conformer), (58.86 minor Boc conformer), 58.42, (37.92 minor Boc conformer), 37.01, (36.80 minor Boc conformer), 35.92, (28.54 minor Boc conformer), 28.41, 26.92, (26.33 minor Boc conformer), 23.40, (23.08 minor Boc conformer), (14.35 minor Boc conformer), 14.27; IR: ν_{\max} 2976, 1742, 1698, 1386, 1366, 1184, 1135 cm^{-1} . HRMS (ESI+): Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (M+Na)⁺: 292.1519; found 292.1519



(1R,3S,5R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.30a). A solution of ethyl ester (**4.30**) (400 mg, 1.49 mmol) in EtOH/H₂O (1:1, 10 mL) was treated with solid LiOH (142 mg, 5.94 mmol) and stirred vigorously overnight. The mixture was washed with dichloromethane and the organic layer was discarded. The aqueous layer was acidified to pH 4 using a solution of 10% KHSO₄. The aqueous layer was then extracted with dichloromethane twice. The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure to give 291 mg (81%) of the carboxylic acid (**4.30a**) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = -196$ ($c = 0.55$, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, MeOD, mixture of rotamers) δ 4.88 (br s, 2H), 4.48 (ddd, $J = 15.1, 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 0.6H, major Boc conformer), 4.25 – 4.19 (m, 0.4H, minor Boc conformer), 3.04 (s, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.43 (s, 4H, minor Boc conformer), 1.43 (s, 5H, major Boc conformer); ¹³C NMR (126 MHz, MeOD, mixture of rotamers) δ 175.46, (175.04 minor Boc conformer), (154.64 minor Boc conformer), 154.14, 80.45, (79.75 minor Boc conformer), 61.32, (61.06 minor Boc conformer), 58.73, (58.39 minor Boc conformer), (37.68 minor Boc conformer), 37.05, 35.99, (35.54 minor Boc conformer), (27.33 minor Boc conformer), 27.13, (26.40 minor Boc conformer), 25.61, 22.60, (22.32 minor Boc conformer); IR: ν_{\max} 2975, 1673, 1390, 1366, 1138 cm^{-1} . HRMS (ESI+): Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M+Na)⁺: 264.1206; found 264.1208.

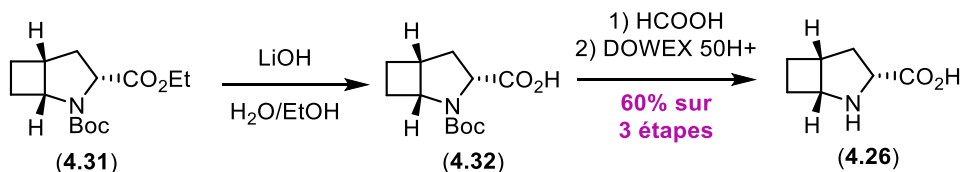


(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.27). The Carboxylic acid **4.30a** (200 mg, 0.83 mmol) was dissolved in formic acid (97%, 1mL) and stirred for 14h. After evaporation of the volatiles and dissolution and evaporation twice from water under reduced pressure, the resultant oil was further purified by elution, using water then NH₄OH sol. (1M) through an ion exchange chromatography column (Dowex 50WX8, mesh 200, freshly regenerated with 1N hydrochloric acid and water). Lyophilization afforded the amino acid **4.27** (94 mg, 80%) as white amorphous powder. $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -38$ ($c = 0.51$, H₂O); ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.58 (dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 173.98, 61.26, 57.49, 37.17, 34.88, 21.80, 21.58. IR: ν_{max} 2948, 1590, 1394, 1347, 1314, 1286 cm^{-1} . HRMS (ESI+): Calc. for C₇H₁₁NO₂ (M+H)⁺: 142.0863; found 142.0863. Some crystals were then obtained after slow evaporation in EtOH.

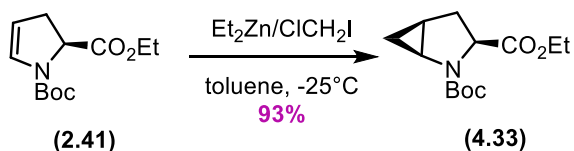


2-(tert-Butyl) 3-ethyl (1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (4.31). A solution of ethyl ester **4.30** (495 mg, 1.84 mmol) in THF (15 mL) was treated with LDA solution in hexane (2.76 mL, 2.76 mmol) at -78°C, stirred for 2h, poured into water and extracted with dichloromethane twice. The combined organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to give the crude mixture, which was purified by chromatography (silica gel; 5-10% EtOAc/ Hexane) to afford the epimer **4.31** (290 mg, 59%) as colorless oil. $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -66$ ($c = 0.57$, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 4.58 (dd, $J = 10.3, 2.3$ Hz, 0.4H, minor Boc conformer), 4.48 (dd, $J = 10.3, 2.7$ Hz, 0.6H, major Boc conformer), 4.35 – 4.29 (m, 0.6H, major Boc conformer), 4.28 – 4.13 (m, 2.4H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.38 – 1.98 (m, 4H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.42 (s, 4H), 1.40 (s, 5H), 1.31 –

1.24 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 173.79, (173.40, minor Boc conformer), (153.92, minor Boc conformer), 153.32, 79.84, (79.52, minor Boc conformer), 61.45, (61.14, minor Boc conformer), (61.00, minor Boc conformer, 60.98, 58.66, (58.52, minor Boc conformer), (38.42, minor Boc conformer), 37.47, 35.60, (34.56, minor boc conformer), (28.44, minor Boc conformer), 28.32, (26.28, minor Boc conformer), 25.95, 23.44, (23.26, minor Boc conformer), 14.25, (14.13, minor Boc conformer); IR: ν_{max} 2977, 1745, 1698, 1386, 1247, 1159, 1126, 752 cm^{-1} ; $^1\text{HRMS}$ (ESI+) : Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 292.1519; found 292.1526

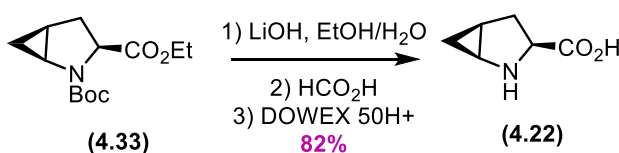


(1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.26): The compound was synthesized following the procedures used for **4.27**, using 280 mg (1.04 mmol) of ethyl ester **4.31**. The aminoacid **4.26** (88mg, 60%) was obtained as a white amorphous powder. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +58$ (c 0.36, H_2O); ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.62 (dd, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 2H), 2.37 (ddd, $J = 14.2, 5.3, 3.5$ Hz, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 172.08, 62.45, 59.53, 37.83, 34.46, 22.18, 21.74; IR: ν_{max} 2956, 1615, 1562, 1377, 1340, 1308, 808 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) : Calc. for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 142.0863; found 142.0863. Some crystals of **4.32** and **4.26** were obtained after slow evaporation in EtOH.

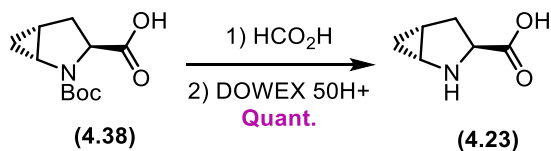


2-(tert-Butyl) 3-ethyl (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,3-dicarboxylate (4.33). Diethylzinc (17.2 mL of 1 M in toluene, 17.2 mmol) was added dropwise over 15 min to a cooled (-30°C) toluene (25 mL) solution of **2.41** (2g, 8.28 mmol). Chloriodomethane (stabilized over copper; 3.0 mL, 41.2 mmol) was added dropwise over 10 min, and stirred while maintaining the bath temperature at -25°C for 1 h and at -25°C for 19 h. The reaction mixture was quenched by the slow addition of 50% saturated NaHCO_3 solution (40 mL), and then removed from the cooling bath and stirred at ambient temperature for 20 min. the resulting mixture was filtered and the

filtrate was separated and washed with water (40 mL, 2x), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography (10% EtOAc/hexanes) to afford **4.33** (2.17 g, 93%) as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 4.53 (ddd, *J* = 27.7, 11.5, 3.2 Hz, 1H), 4.28 – 4.02 (m, 2H), 3.48 (dtd, *J* = 27.8, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.45 (m, 1H), 2.01 (ddd, *J* = 13.6, 3.3, 2.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 4H), 1.40 (s, 5H), 1.31 – 1.09 (m, 3H), 0.95 – 0.81 (m, 1H), 0.79 – 0.59 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 173.70, 173.44, 154.55, 154.33, 80.15, 61.16, 61.12, 60.02, 59.47, 37.40, 37.23, 31.88, 31.04, 30.75, 28.57, 28.51, 28.41, 28.28, 15.39, 14.54, 14.35, 14.21, 13.05, 12.52.

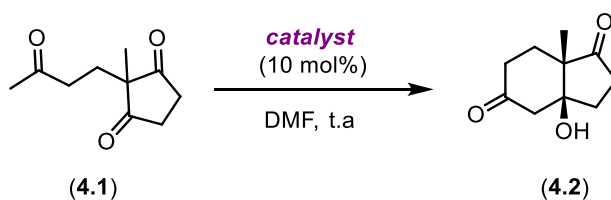


(1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid (4.22). A solution of ethyl ester **4.33** (1g, 3.9 mmol) in EtOH/H₂O (4:1, 27 mL) was treated with solid LiOH (375mg, 15.6 mmol) and stirred vigorously overnight, extracted with dichloromethane. The aqueous layer was acidified to pH 4 using a solution of 10% KHSO₄. The aqueous layer was then extracted with dichloromethane twice. The organic extraction layers were combined, dried over Na₂SO₄, evaporated under reduced pressure to give the crude carboxylic acid, which was dissolved in formic acid (97%, 2.7mL) and stirred for 14h. After evaporation of the volatiles and dissolution and evaporation twice from water under reduced pressure, the resultant oil was further purified by elution, using water then NH₄OH sol. (1M) through an ion exchange chromatography (Dowex 50WX8, mesh 200, freshly regenerated with 1N hydrochloric acid and water). Lyophilization afforded the free amino acid **4.22** (406 mg, 82%) as white amorphous powder. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 4.61 (dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 7.0, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 2.65 (dddd, *J* = 13.8, 11.0, 5.4, 1.4 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 13.8, 2.7, 0.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.08 – 0.83 (m, 1H), 0.64 (ddd, *J* = 7.8, 5.1, 2.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 172.85, 59.48, 36.27, 29.76, 16.49, 8.36.



(1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid (4.23). The known²¹¹ Carboxylic acid **4.38** (200 mg, 0.88 mmol) was dissolved in formic acid (97%, 1mL) and stirred for 14h. After evaporation of the formic acid and evaporation twice from water under reduced pressure the resultant oil was further purified by elution, from an ion exchange chromatography (Dowex 50WX8, mesh 200, freshly regenerated with 1N hydrochloric acid and washed with water) using water followed by NH₄OH sol. (1M). Lyophilization afforded the aminoacid **4.23** (111 mg, quant.) as white amorphous powder. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 4.13 (dd, *J* = 11.2, 8.1 Hz, 1H), 3.36 (ddd, *J* = 6.6, 5.5, 2.9 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 2.27 (dddd, *J* = 13.1, 11.2, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 0.99 – 0.81 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 170.78, 56.39, 34.62, 29.01, 14.90, 5.21. Some crystals were then obtained after slow evaporation in EtOH.

Typical Procedure for Hajos Parish Ketone:



Catalyst (11-16 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv.) was mixed respectively with 0.5 mL of DMF and stirred at 15°C for 15 min. A solution of triketone **4.1** (0.182 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in 1 mL of DMF was added and stirred for 140 h at 15°C in a reaction tube, immersed in a water bath and protected from light. DMF was removed under reduced pressure and the residual dark oil was chromatographed using 1 : 1 EtOAc:hexanes. to give the bicyclic compound **4.2**. The enantiomeric excess was determined using chiral SFC [Chiralcel AD-H 25 cm, 5 μm, 10% i-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar; *t_r* (R)= 4.4 min and *t_r* (S)= 7.6 min].

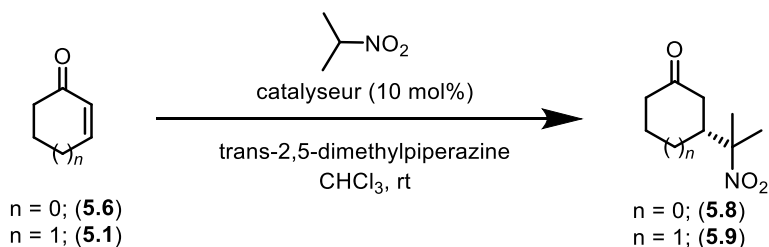
NMR tracking procedure:

In an NMR tube equipped with stir bar, 5-8 mg of catalyst (0.05 mmol, 0.1 equiv.) were mixed respectively with 0.25 mL of DMSO-*d*₆ and stirred at r.t for 15 min. A solution of triketone **4.1** (0.91 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in 0.5 mL of DMSO-*d*₆ was then added and stirred for 140 h at r.t protected from light. The stir bar is removed before each ¹H NMR analysis, then replaced in the tube. The conversion was determined by integrating the singlets corresponding to the methyl

group of the starting product **4.1** at 1 ppm and the one of the formed bicycle compound **4.2** at 1.1ppm.

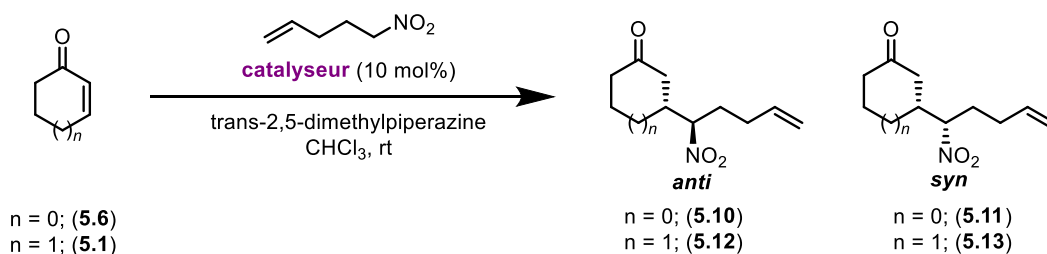
1.29 Procédures expérimentales des composés du chapitre 5

Typical Procedure for addition of 2-nitropropane on cyclic enone:



A mixture of 2-cycloen-1-one (0.52 mmol), 2-nitropropane (100 μL , 1.1 mmol), 2,5-dimethylpiperazine (60 mg, 0.53 mmol) and a catalytic amount of catalyst (10 mol%) were stirred in the reagent grade chloroform (4 mL) for 93-163 h at rt. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1 M HCl. The organic phase was dried with Na_2SO_4 , filtered, concentrated and chromatographed on a silica column to obtain the corresponding ketone as colorless solid (49-87% yields). All the ketones synthesized in this part are already described in the literature as well as the method for determining enantiomeric excesses^{238,240}

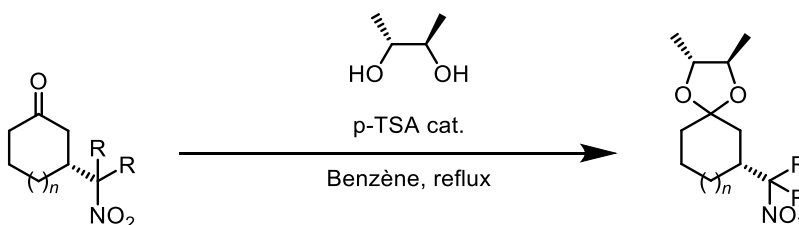
Typical Procedure for addition of 5-nitro-pent-1-ene on cyclic enone:



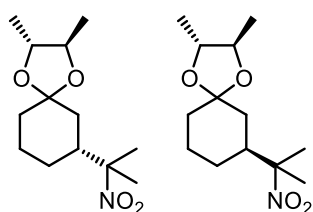
A mixture of 2-cycloen-1-one (0.52 mmol), 5-nitro-pent-1-ene (126.5 mg, 1.1 mmol), 2,5-dimethylpiperazine (60 mg, 0.53 mmol) and a catalytic amount of catalyst (10 mol%) were stirred in the reagent grade chloroform (4 mL) for 115-163 h at rt. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1 M HCl. The organic phase was dried with Na_2SO_4 , filtered, concentrated and chromatographed on a silica column to obtain the more polar isomer (*syn*) as major product

and the less polar isomer (*anti*) as minor product. All the ketones synthesized in this part are already described in the literature as well as the method for determining enantiomeric excesses ^{238,240}

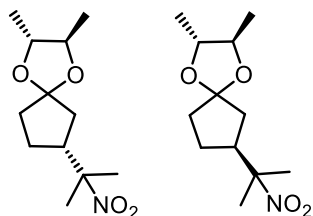
Typical Procedure for ketal formation:



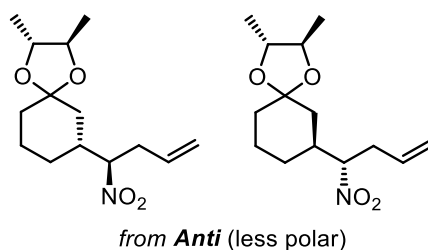
Under argon atmosphere, a mixture of 3-(nitroalkane)-cyclo-enone (0.27 mmol), (2R,3R)-2,3-butane diol (46.6 mL, 0.51 mmol) and a catalytic amount of p-toluensulfonic acid in dry benzene (10 mL) were heated for 1h. The reaction was cooled to rt, diluted with ethyl acetate (15 mL) and washed with saturated NaHCO₃. The organic phase was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated to obtain the corresponding ketal as a colorless oil quantitatively. The enantiomeric excess of the ketone was deduced from the diastereomeric excess of the ketal, which was determined by ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃). All the ketals synthesized in this part are already described in the literature as well as the method for determining enantiomeric excesses ^{238,240}



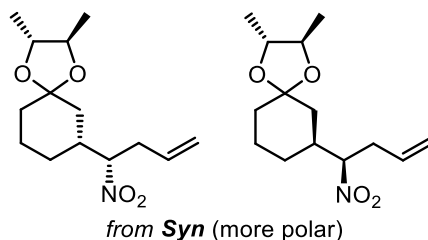
(2R,3R,7R)-2,3-dimethyl-7-(2-nitropropan-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane and (2R,3R,7S)-2,3-dimethyl-7-(2-nitropropan-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane. The enantiomeric excess of the corresponding ketone was deduced from the diastereomeric excess of the ketal, which was determined by ¹³C NMR of the ketal above, observing at (100 MHz, CDCl₃) δ d 44.1/43.6, 38.3/37.2 and 36.6/35.5.



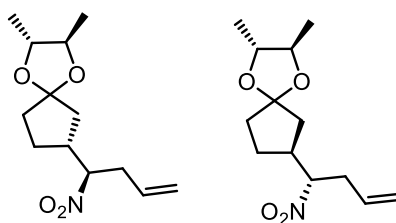
(2R,3R,7R)-2,3-dimethyl-7-(2-nitropropan-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane and (2R,3R,7S)-2,3-dimethyl-7-(2-nitropropan-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane. The enantiomeric excess of the corresponding ketone was deduced from the diastereomeric excess of the ketal, which was determined by ^{13}C NMR of the ketal above, observing at (100 MHz, CDCl_3) δ 46.0/46.6, 39.4/39.2, 37.2/37.0 and 24.9/24.6



(2R,3R,7R)-2,3-dimethyl-7-((R)-1-nitrobut-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane and (2R,3R,7S)-2,3-dimethyl-7-((S)-1-nitrobut-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane. The enantiomeric excess of the corresponding ketone was deduced from the diastereomeric excess of the ketal, which was determined by ^{13}C NMR of the ketal above, observing at (100 MHz, CDCl_3) δ 36.5/35.5 and 22.1/21.7.



(2R,3R,7R)-2,3-dimethyl-7-((S)-1-nitrobut-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane and (2R,3R,7S)-2,3-dimethyl-7-((R)-1-nitrobut-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane. The enantiomeric excess of the corresponding ketone was deduced from the diastereomeric excess of the ketal, which was determined by ^{13}C NMR of the ketal above, observing at (100 MHz, CDCl_3) δ 36.5/35.5 and 22.4/22.0

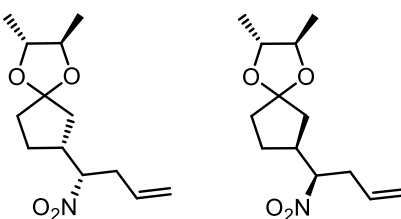


from *Anti* (less polar)

(2R,3R,7R)-2,3-dimethyl-7-((R)-1-nitrobut-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane and

(2R,3R,7S)-2,3-dimethyl-7-((S)-1-nitrobut-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane. The

enantiomeric excess of the corresponding ketone was deduced from the diastereomeric excess of the ketal, which was determined by ^{13}C NMR of the ketal above, observing at (100 MHz, CDCl_3) δ 36.9/36.6 and 27.1/26.6



from *Syn* (more polar)

(2R,3R,7R)-2,3-dimethyl-7-((S)-1-nitrobut-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane and **(2R,3R,7S)-**

2,3-dimethyl-7-((R)-1-nitrobut-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane. The enantiomeric excess

of the corresponding ketone was deduced from the diastereomeric excess of the ketal, which was determined by ^{13}C NMR of the ketal above, observing at (100 MHz, CDCl_3) δ 37.1/36.8 and 26.5/26.2

Références bibliographiques

Revoir les ref de lubell à la toute fin

- (1) Delost, M. D.; Smith, D. T.; Anderson, B. J.; Njardarson, J. T. From Oxiranes to Oligomers: Architectures of U.S. FDA Approved Pharmaceuticals Containing Oxygen Heterocycles. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (24), 10996–11020. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00876>.
- (2) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>.
- (3) Zier, A.; Doshay, L. J. Procyclidine Hydrochloride (Kemadrin) Treatment of Parkinsonism: Result in 108 Patients. *Neurology* **1957**, *7* (7), 485–489. <https://doi.org/10.1212/wnl.7.7.485>.
- (4) Hunter, J. M. New Neuromuscular Blocking Drugs. *N. Engl. J. Med.* **1995**, *332* (25), 1691–1699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199506223322507>.
- (5) Shahid, M.; Walker, G. B.; Zorn, S. H.; Wong, E. H. F. Asenapine: A Novel Psychopharmacologic Agent with a Unique Human Receptor Signature. *J. Psychopharmacol.* **2009**, *23* (1), 65–73. <https://doi.org/10.1177/0269881107082944>.
- (6) Klainer, A. S. Clindamycin. *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71* (6), 1169–1175. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30804-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30804-5).
- (7) Duncan, I. B.; Jeans, B. Lincomycin in Hospital Practice. *Can. Med. Assoc. J.* **1965**, *93* (13), 685–691.
- (8) Bourland, J. A.; French, E. D. Effects of Remoxipride, an Atypical Antipsychotic, on Cocaine Self-Administration in the Rat Using Fixed- and Progressive-Ratio Schedules of Reinforcement. *Drug Alcohol Depend.* **1995**, *40* (2), 111–114.

[https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01187-0](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01187-0).

- (9) Vlasses, P. H.; Larijani, G. E.; Conner, D. P.; Ferguson, R. K. Enalapril, a Nonsulfhydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Clin. Pharm.* **1985**, *4* (1), 27–40.
- (10) Nobel, T. A.; Murray, K. M. Lisinopril: A Nonsulfhydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Clin. Pharm.* **1988**, *7* (9), 659–669.
- (11) Simko, F.; Simková, M.; Kovacs, L. The ACE Inhibitor, Captopril, in the Light of New Clinical Studies. *Ceska Slov. Farm.* **2002**, *51* (2), 63–67.
- (12) Frampton, J. E.; Peters, D. H. Ramipril: An Updated Review of Its Therapeutic Use in Essential Hypertension and Heart Failure. *Drugs* **1995**, *49* (3), 440–466. <https://doi.org/10.2165/00003495-199549030-00008>.
- (13) Zannad, F. Trandolapril: How Does It Differ from Other Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors? *Drugs* **1993**, *46* (2), 172–182. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300462-00027>.
- (14) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. The Synthesis of Enantiopure ω -Methanoprolines and ω -Methanopipicolinic Acids by a Novel Cyclopropanation Reaction: The “Flattening” of Proline. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36* (17), 1881–1884. <https://doi.org/10.1002/anie.199718811>.
- (15) Vilchis-reyes, M. A.; Hanessian, S. Proline Methanologues : Design , Synthesis , Structural Properties , and Applications in Medicinal Chemistry. *Top Heterocycl Chem* **2017**, *48*, 51–96. <https://doi.org/10.1007/7081>.
- (16) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Saulnier, M.; Claridge, S. Probing the Importance of Spatial and Conformational Domains in Captopril Analogs for Angiotensin Converting Enzyme Activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1998**, *8* (16), 2123–2128. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00377-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00377-1).
- (17) Boulton, D. W. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Saxagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. *Clin. Pharmacokinet.* **2017**, *56* (1), 11–24.

<https://doi.org/10.1007/s40262-016-0421-4>.

- (18) Coutts, S. J.; Kelly, T. A.; Snow, R. J.; Kennedy, C. A.; Barton, R. W.; Adams, J.; Krolikowski, D. A.; Freeman, D. M.; Campbell, S. J.; Ksiazek, J. F.; et al. Structure–Activity Relationships of Boronic Acid Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. 1. Variation of the P 2 Position of Xaa-BoroPro Dipeptides. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (10), 2087–2094. <https://doi.org/10.1021/jm950732f>.
- (19) Boduszek, B.; Oleksyszyn, J.; Kam, C. M.; Selzler, J.; Smith, R. E.; Powers, J. C. Dipeptide Phosphonates as Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (23), 3969–3976. <https://doi.org/10.1021/jm00049a016>.
- (20) Ashworth, D. M.; Atrash, B.; Baker, G. R.; Baxter, A. J.; Jenkins, P. D.; Jones, D. M.; Szelke, M. 2-Cyanopyrrolidides as Potent, Stable Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1996**, *6* (10), 1163–1166. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00190-4](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00190-4).
- (21) Villhauer, E. B.; Brinkman, J. A.; Naderi, G. B.; Dunning, B. E.; Mangold, B. L.; Mone, M. D.; Russell, M. E.; Weldon, S. C.; Hughes, T. E. 1-[2-[(5-Cyanopyridin-2-yl)Amino]-Ethylamino]Acetyl-2-(S)-Pyrrolidine -Carbonitrile: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (12), 2362–2365. <https://doi.org/10.1021/jm025522z>.
- (22) Villhauer, E. B.; Brinkman, J. A.; Naderi, G. B.; Burkey, B. F.; Dunning, B. E.; Prasad, K.; Mangold, B. L.; Russell, M. E.; Hughes, T. E. 1-[[[3-Hydroxy-1-Adamantyl)Amino]Acetyl]-2-Cyano-(S)-Pyrrolidine: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (13), 2774–2789. <https://doi.org/10.1021/jm030091l>.
- (23) Magnin, D. R.; Robl, J. A.; Sulsky, R. B.; Augeri, D. J.; Huang, Y.; Simpkins, L. M.; Taunk, P. C.; Betebenner, D. A.; Robertson, J. G.; Abboa-Offei, B. E.; et al. Synthesis of Novel Potent Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors with Enhanced Chemical Stability: Interplay between the N-Terminal Amino Acid Alkyl Side Chain and the Cyclopropyl Group of α -Aminoacyl-L-Cis-

- 4,5-Methanoprolinenitrile-Based Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (10), 2587–2598. <https://doi.org/10.1021/jm049924d>.
- (24) Augeri, D. J.; Robl, J. A.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; et al. Discovery and Preclinical Profile of Saxagliptin (BMS-477118): A Highly Potent, Long-Acting, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (15), 5025–5037. <https://doi.org/10.1021/jm050261p>.
- (25) Berger, G.; Chab-Majdalani, I.; Hanessian, S. Properties of the Amide Bond Involving Proline 4,5-Methanologues: An Experimental and Theoretical Study. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57* (3), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ijch.201600106>.
- (26) Tang, P. C.; Lin, Z. G.; Wang, Y.; Yang, F. L.; Wang, Q.; Fu, J. H.; Zhang, L.; Gong, A. S.; Luo, J. J.; Dai, J.; et al. Design and Synthesis of DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21* (3), 253–256. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2009.11.014>.
- (27) Lankas, G. R.; Leiting, B.; Roy, R. S.; Eiermann, G. J.; Beconi, M. G.; Biftu, T.; Chan, C. C.; Edmondson, S.; Feeney, W. P.; He, H.; et al. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition for the Treatment of Type 2 Diabetes: Potential Importance of Selectivity over Dipeptidyl Peptidases 8 and 9. *Diabetes* **2005**, *54* (10), 2988–2994. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2988>.
- (28) Lorthiois, E.; Anderson, K.; Vulpetti, A.; Rogel, O.; Cumin, F.; Ostermann, N.; Steinbacher, S.; Mac Sweeney, A.; Delgado, O.; Liao, S. M.; et al. Discovery of Highly Potent and Selective Small-Molecule Reversible Factor D Inhibitors Demonstrating Alternative Complement Pathway Inhibition in Vivo. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (13), 5717–5735. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00425>.
- (29) Kozlowski JA, Rosenblum SB, Coburn CA, Shankar BB, Anilkumar GN, Chen L, Dwyer MP, Jiang Y, Keertikar KM, Lavey BJ, Selyutin OB, Tong L, Wong M, Yang D-Y, Yu W, Zhou G, Wu H, Hu B, Zhong B, Sun F, Ji T, Shen C, Rizvi R, Z. Q. No Title. WO 2012041014 A1, 2012.

- (30) Yu W, Tong L, Kozlowski JA, Selyutin O, Chen L, Kim J-H, Sha D, Rizvi R, Shankar B, Hu B, Zhong B, Wai D, Hao J, Wei W, Ji T, Z. S. Heterocycle-Substitued Tetracyclic Compounds and Methods of Use Thereof for Treatment of Viral Diseases. WO 2014110705 A1, 2004.
- (31) Bachand C, Belema M, Deon DH, Good AC, Goodrich J, James CA, Lavoie R, Lopez OD, Martel A, M. N. Hepatitis c Virus Inhibitor. US 20090068140 A1, 2009.
- (32) Kim S, Gao Q, Y. F. Hepatitis C Virus Inhibitors. US 20100158862, 2010.
- (33) Pack SK, Tymonko S, Patel BP, Natalie JKJ, B. M. Hepatitis C Virus Inhibitors. US 20110269956, 2012.
- (34) Or YS, Peng X, Wang C, Ying L, Q. Y. Hepatitis C Virus Inhibitors. WO 2011031904 A1, 2011.
- (35) Qiu YL, Wang C, Cao H, Peng X, Ying L, Gao X, O. Y. Hepatitis C Virus Inhibitors. WO 2013052362 A1, 2013.
- (36) Qiu YL, Cao H, Peng X, Chen Z, O. Y. Hepatitis C Virus Inhibitors. WO 2013059278 A2, 2013.
- (37) Urbach HD, Henning RD, B. R. Derivatives of 2-Azabicyclo (3.1.0) Hexane-3-Carboxylic Acid, Process for Their Preparation, Agents Containing Them and Their Use as Well as 2-Azabicyclo (3.1.0) Hexane Derivatives as Intermediates and Processes for Their Preparation. DE 3324263 A1, 1985.
- (38) Urbach H, Henning R, B. R. Derivatives of 2-Azabicyclo[3.1.0]Hexane-3-Carboxylic Acid, and Hypotensive Use Thereof. US 4591598, 1986.
- (39) Altmann E, Hommel U, Lorthiois ELJ, Maibaum JK, Ostermann N, Quancard J, Randl SA, Simic O, Vulpetti A, R. O. Indole Compounds or Analogues Thereof Useful for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration (Amd). WO 2012093101, 2012.
- (40) Altmann E, Hommel U, Lorthiois ELJ, Maibaum JK, Ostermann N, Quancard J, Randl SA, Vulpetti A, R. O. Complement Pathway Modulators and Uses Thereof. WO 2014002051 A2, 2014.
- (41) Xu, S.; Otto, F. D.; Mather, A. E. Dissociation Constants of Some Alkanolamines. *Can. J.*

- Chem.* **1993**, 71 (7), 1048–1050. <https://doi.org/10.1139/v93-139>.
- (42) Al-Ghorbani, M.; Bushra Begum, A.; Zabiulla, Z.; Mamatha, S. V.; Khanum, S. A. Piperazine and Morpholine: Synthetic Preview and Pharmaceutical Applications. *Res. J. Pharm. Technol.* **2015**, 8 (5), 611–628. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00100.6>.
- (43) Bobzin, S. C.; Faulkner, D. J. Aromatic Alkaloids from the Marine Sponge *Chelonaplyaila* Sp. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (14), 4403–4407. <https://doi.org/10.1021/jo00014a015>.
- (44) Muñoz, J.; Köck, M. Hybrid Pyrrole-Imidazole Alkaloids from the Sponge *Agelas Sceptrum*. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79 (2), 434–437. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00265>.
- (45) Tong, X. G.; Zhou, L. L.; Wang, Y. H.; Xia, C.; Wang, Y.; Liang, M.; Hou, F. F.; Cheng, Y. X. Acortatarins A and B, Two Novel Antioxidative Spiroalkaloids with a Naturally Unusual Morpholine Motif from *Acorus Tatarinowii*. *Org. Lett.* **2010**, 12 (8), 1844–1847. <https://doi.org/10.1021/ol100451p>.
- (46) Schmidt, J. L.; Blockus, L. E.; Richards, R. K. The Pharmacology of Pramoxine Hydrochloride: A New Topical Local Anesthetic. *Curr. Res. Anesth. Analg.* **1953**, 32 (6), 418–425. <https://doi.org/10.1213/00000539-195301000-00064>.
- (47) Orwin, J. M. The Effect of Doxapram on Buprenorphine Induced Respiratory Depression. *Acta Anaesthesiol. Belg.* **1977**, 28 (2), 93–106.
- (48) Perry, C. M.; Jarvis, B. Linezolid: A Review of Its Use in the Management of Serious Gram-Positive Infections. *Drugs* **2001**, 61 (4), 525–551. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161040-00008>.
- (49) Heel, R. C.; Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. Timolol: A Review of Its Therapeutic Efficacy in the Topical Treatment of Glaucoma. *Drugs* **1979**, 17 (1), 38–55. <https://doi.org/10.2165/00003495-197917010-00002>.
- (50) Kan, J. P.; Mouget-Goniot, C.; Worms, P.; Biziere, K. Effect of the Antidepressant Minaprine on Both Forms of Monoamine Oxidase in the Rat. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, 35 (6), 973–978. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(86\)90085-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(86)90085-7).

- (51) Fulton, B.; Benfield, P.; Chouinard, G.; Evans, L.; Kragh-Sorensen, P.; Laux, G.; Maquire, K.; Nair, N. P. V.; Priest, R. G.; Reynaert, C.; et al. Moclobemide. An Update of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs* **1996**, *52* (3), 450–474. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652030-00013>.
- (52) Clark, M. L.; Huber, W. K.; Sakata, K.; Fowles, D. C.; Serafetinides, E. A. Molindone in Chronic Schizophrenia. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1970**, *11* (5), 680–688. <https://doi.org/10.1002/cpt1970115680>.
- (53) Paik, J.; Dhillon, S. Alectinib: A Review in Advanced, ALK-Positive NSCLC. *Drugs* **2018**, *78* (12), 1247–1257. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0952-0>.
- (54) Seymour, L. Gefitinib: A Viewpoint by Lesley Seymour. *Drugs* **2002**, *62* (15), 2249–2250. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262150-00010>.
- (55) Hu, P.; Hu, J.; Jiao, J.; Tong, X. Amine-Promoted Asymmetric (4+2) Annulations for the Enantioselective Synthesis of Tetrahydropyridines: A Traceless and Recoverable Auxiliary Strategy. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (20), 5319–5322. <https://doi.org/10.1002/anie.201300526>.
- (56) Dave, R.; Sasaki, N. A. Synthesis of Chiral C/N-Functionalized Morpholine Alcohols: Study of Their Catalytic Ability as Ligand in Asymmetric Diethylzinc Addition to Aldehyde. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (3), 388–401. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.12.027>.
- (57) Baldoli, C.; Del Buttero, P.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Zanotti-Gerosa, A. The First Chiral Racemic Fischer-Type Aminocarbene Complex Bearing a C₂ Symmetry Amine: Stereochemical Characteristics and Application to Michael Addition Reactions. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486* (1–2), 279–282. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(94\)05111-N](https://doi.org/10.1016/0022-328X(94)05111-N).
- (58) Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Pryce, M.; Gerosa, A. Z.; Riva, S. Asymmetric Synthesis of (-)-(2R, 6R)-2,6-Dimethylmorpholine. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6* (8), 1891–1894. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00245-K](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00245-K).

- (59) Rupak, K.; Vulichi, S. R.; Suman, K. Emphasizing Morpholine and Its Derivatives (Maid): Typical Candidate of Pharmaceutical Importance. *Int. J. Chem. Sci.* **2016**, *14* (3), 1777–1788.
- (60) Grassi, L.; Biancosino, B.; Marmai, L.; Righi, R. Effect of Reboxetine on Major Depressive Disorder in Breast Cancer Patients: An Open-Label Study. *J. Clin. Psychiatry* **2004**, *65* (4), 515–520. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0410>.
- (61) Burness, C. B. Sonidegib: First Global Approval. *Drugs* **2015**, *75* (13), 1559–1566. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0458-y>.
- (62) Kozáková, Š.; Goněc, R. Aprepitant. *Klin. Farmakol. a Farm.* **2010**, *24* (3), 152–154. <https://doi.org/10.2165/11203680-000000000-00000>.
- (63) Garnock-Jones, K. P. Fosaprepitant Dimeglumine: A Review in the Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Chemotherapy. *Drugs* **2016**, *76* (14), 1365–1372. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0627-7>.
- (64) McKeage, K. Finafloxacin: First Global Approval. *Drugs* **2015**, *75* (6), 687–693. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0384-z>.
- (65) Zhan, H.; Hu, Y.; Wang, P.; Chen, J. Molecular Structures of Gas-Phase Neutral Morpholine and Its Monohydrated Complexes: Experimental and Theoretical Approaches. *RSC Adv.* **2017**, *7* (11), 6179–6186. <https://doi.org/10.1039/c6ra26582k>.
- (66) Xie, M.; Zhu, G.; Hu, Y.; Gu, H. Conformations of Morpholine in Liquid and Adsorbed on Gold Nanoparticles Explored by Raman Spectroscopy and Theoretical Calculations. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115* (42), 20596–20602. <https://doi.org/10.1021/jp206544a>.
- (67) Capparelli, A. L.; Marañon, J.; Sorarrain, O. M.; Filgueria, R. R. A Theoretical Conformational Analysis of Morpholine. *J. Mol. Struct.* **1974**, *23* (1), 145–151. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(74\)85064-7](https://doi.org/10.1016/0022-2860(74)85064-7).
- (68) Baldock, R. W.; Katritzky, A. R. The Conformational Equilibria of Piperidine and Morpholine from Infrared Spectra. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (10), 1159–1162. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)98911-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)98911-7).

- (69) Katritzky, R. W. B. and A. R. The Orientation of NH-Groups in Piperidines and Morpholines from Infrared Spectroscopy. *J. Chem. Soc. B* **1967**, 1470–1477. <https://doi.org/10.1039/J29680001470>.
- (70) Haldeman, M.; Vieira, B.; Winer, F.; Knutsen, L. Exploration Tools for Drug Discovery and Beyond: Applying SciFinder® to Interdisciplinary Research. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2005**, 2 (2), 69–74. <https://doi.org/10.2174/1570163054064693>.
- (71) Degorce, S. L.; Bodnarchuk, M. S.; Cumming, I. A.; Scott, J. S. Lowering Lipophilicity by Adding Carbon: One-Carbon Bridges of Morpholines and Piperazines. *J. Med. Chem.* **2018**, 61 (19), 8934–8943. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01148>.
- (72) Coleman, P. J.; Schreier, J. D.; Cox, C. D.; Fraley, M. E.; Garbaccio, R. M.; Buser, C. A.; Walsh, E. S.; Hamilton, K.; Lobell, R. B.; Rickert, K.; et al. Kinesin Spindle Protein (KSP) Inhibitors. Part 6: Design and Synthesis of 3,5-Diaryl-4,5-Dihydropyrazole Amides as Potent Inhibitors of the Mitotic Kinesin KSP. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17 (19), 5390–5395. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.07.046>.
- (73) He, S.; Ye, Z.; Dobbelaar, P. H.; Sebhat, I. K.; Guo, L.; Liu, J.; Jian, T.; Lai, Y.; Franklin, C. L.; Bakshi, R. K.; et al. Spiroindane Based Amides as Potent and Selective MC4R Agonists for the Treatment of Obesity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (15), 4399–4405. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.062>.
- (74) Zimmermann, K.; Wittman, M. D.; Saulnier, M. G.; Velaparthy, U.; Langley, D. R.; Sang, X.; Frennesson, D.; Carboni, J.; Li, A.; Greer, A.; et al. Balancing Oral Exposure with Cyp3A4 Inhibition in Benzimidazole-Based IGF-IR Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18 (14), 4075–4080. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.05.104>.
- (75) Gunzner-Toste, J.; Zhao, G.; Bauer, P.; Baumeister, T.; Buckmelter, A. J.; Caligiuri, M.; Clodfelter, K. H.; Fu, B.; Han, B.; Ho, Y. C.; et al. Discovery of Potent and Efficacious Urea-Containing Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (NAMPT) Inhibitors with Reduced CYP2C9 Inhibition Properties. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, 23 (12), 3531–3538. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.040>.

- (76) Verheijen, J.; Yu, K.; Zask, A. Chapter 12 MTOR Inhibitors in Oncology. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2008**, *43*, 189–202. [https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(08\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(08)00012-2).
- (77) Maira, S. M.; Stauffer, F.; Brueggen, J.; Furet, P.; Schnell, C.; Fritsch, C.; Brachmann, S.; Chène, P.; De Pover, A.; Schoemaker, K.; et al. Identification and Characterization of NVP-BEZ235, a New Orally Available Dual Phosphatidylinositol 3-Kinase/Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor with Potent in Vivo Antitumor Activity. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7* (7), 1851–1863. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0017>.
- (78) Folkes, A. J.; Ahmadi, K.; Alderton, W. K.; Alix, S.; Baker, S. J.; Box, G.; Chuckowree, I. S.; Clarke, P. A.; Depledge, P.; Eccles, S. A.; et al. The Identification of 2-(1H-Indazol-4-Yl)-6-(4-Methanesulfonyl-Piperazin-1-Ylmethyl)-4-Morpholin-4-Yl-Thieno[3,2-d]Pyrimidine (GDC-0941) as a Potent, Selective, Orally Bioavailable Inhibitor of Class I PI3 Kinase for the Treatment of Cancer. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (18), 5522–5532. <https://doi.org/10.1021/jm800295d>.
- (79) Zask, A.; Kaplan, J.; Verheijen, J. C.; Richard, D. J.; Curran, K.; Brooijmans, N.; Bennett, E. M.; Toral-Barza, L.; Hollander, I.; Ayrál-Kaloustian, S.; et al. Morpholine Derivatives Greatly Enhance the Selectivity of Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (24), 7942–7945. <https://doi.org/10.1021/jm901415x>.
- (80) Zask, A.; Verheijen, J. C.; Richard, D. J.; Kaplan, J.; Curran, K.; Toral-Barza, L.; Lucas, J.; Hollander, I.; Yu, K. Discovery of 2-Ureidophenyltriazines Bearing Bridged Morpholines as Potent and Selective ATP-Competitive MTOR Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (8), 2644–2647. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.02.045>.
- (81) Pasquier, B.; El-Ahmad, Y.; Filoche-Rommé, B.; Dureuil, C.; Fassy, F.; Abecassis, P. Y.; Mathieu, M.; Bertrand, T.; Benard, T.; Barrière, C.; et al. Discovery of (2 S)-8-[(3 R)-3-Methylmorpholin-4-Yl]-1-(3-Methyl-2-Oxobutyl)-2-(Trifluoromethyl)-3,4-Dihydro-2 H - Pyrimido[1,2- a]Pyrimidin-6-One: A Novel Potent and Selective Inhibitor of Vps34 for the Treatment of Solid Tumors. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (1), 376–400. <https://doi.org/10.1021/jm5013352>.

- (82) Aranyi, P.; Balazs, L.; Batori, S.; Bence, J.; Boer, K.; Hajdu, F.; Kapui, Z.; Mikus, E.; Szabo, T.; Nagy, L. T.; et al. Preparation of Triazoloquinolines as Adenosine Receptor Ligands. WO03049741, 2003.
- (83) Shilvock, J. P.; Nash, R. J.; Lloyd, J. D.; Winters, A. L.; Asano, N.; Fleet, G. W. . Intermediates for Incorporation of Tetrahydroxy-pipecolic Acid Analogues of α - and β -D-Mannopyranose into Combinatorial Libraries: Unexpected Nanomolar-Range Hexosaminidase Inhibitors. Synthesis of α - and β - Homomannojirimycin. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9* (19), 3505–3516. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00365-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00365-6).
- (84) Hendry, D.; Hough, L.; Richardson, A. C. Enantiospecific Synthesis of Polhydroxylated Indolizidines Related to Castanospermine:1 (6R,7S,8aR)-6,7-Dihydroxyindolizidine and (6R,7R,8S,8aR)-6,7,8-Trihydroxyindolizidine. *Tetrahedron* **1988**, *44* (19), 6153–6168. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89805-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89805-7).
- (85) Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Shing, T. K. M. Syntheses of 1,5-Dideoxy-1,5-Imino-D-Mannitol from D-Mannose and from D-Glucose. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (36), 4029–4032. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(84\)80058-1](https://doi.org/10.1016/0040-4039(84)80058-1).
- (86) Moriguchi, T.; Krishnamurthy, S.; Arai, T.; Matsumoto, T.; Araki, K.; Tsuge, A.; Nishino, N. Synthesis and Molecular Structure of Tert -Butyl 3-Oxo-2-Oxa-5-Azabicyclo[2.2.2]Octane-5-Carboxylate. *J. Crystallogr.* **2014**, *2014*, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/645079>.
- (87) Jung, J. C.; Avery, M. A. Diastereoselective Synthesis of (2S,5S)- and (2S,5R)-N-Benzyloxycarbonyl-5-Hydroxy-pipecolic Acids from Trans-4-Hydroxy-L-Proline. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (17), 2479–2486. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.07.035>.
- (88) Bailey, P. D.; Smith, P. D.; Morgan, K. M.; Rosair, G. M. The Use of the Aza-Diels-Alder Reaction in the Synthesis of Pinidine and Other Piperidine Alkaloids. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (6), 1071–1074. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)02149-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)02149-9).
- (89) Miller, S. P.; Zhong, Y. L.; Liu, Z.; Simeone, M.; Yasuda, N.; Limanto, J.; Chen, Z.; Lynch, J.; Capodanno, V. Practical and Cost-Effective Manufacturing Route for the Synthesis of a β -Lactamase Inhibitor. *Org. Lett.* **2014**, *16* (1), 174–177. <https://doi.org/10.1021/ol4031606>.

- (90) Cecere, G.; Galley, G.; Hu, Y.; Norcross, R.; Pflieger, P.; Shen, H. 5-Oxa-2-Azabicyclo[2.2.2]Octan-4-yl AND 5-Oxa-2-Azabicyclo[2.2.1]Heptan-4-yl Derivatives as TAAR1 Modulators. WO 2015181061.
- (91) Tyler, M. W.; Zaldivar-Diez, J.; Haggarty, S. J. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8* (3), 444–453. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.7b00018>.
- (92) Li, P.; Snyder, G.; Vanover, K. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16* (29), 3385–3403. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160608084834>.
- (93) Dold, M.; Samara, M. T.; Li, C.; Tardy, M.; Leucht, S. Haloperidol versus First-Generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *2017* (6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009831.pub2>.
- (94) Beaulieu, J. M.; Gainetdinov, R. R. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63* (1), 182–217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>.
- (95) Seeman, P. All Roads to Schizophrenia Lead to Dopamine Supersensitivity and Elevated Dopamine D2 High Receptors. *CNS Neurosci. Ther.* **2011**, *17* (2), 118–132. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00162.x>.
- (96) Madras, B. K. History of the Discovery of the Antipsychotic Dopamine D2 Receptor: A Basis for the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *J. Hist. Neurosci.* **2013**, *22* (1), 62–78. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2012.678199>.
- (97) Sanner, M. A. Selective Dopamine D4 Receptor Antagonists. *Expert Opin. Ther. Pat.* **1998**, *8* (4), 383–393. <https://doi.org/10.1517/13543776.8.4.383>.
- (98) Haloperidol Monograph for Professionals - Drugs.com <https://www.drugs.com/monograph/haloperidol.html> (accessed Sep 10, 2019).

- (99) Schuckit, M. A. Recognition and Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens). *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371* (22), 2109–2113. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1407298>.
- (100) Lyles-Eggleston, M.; Altundas, R.; Xia, J.; Sikazwe, D. M. N.; Fan, P.; Yang, Q.; Li, S.; Zhang, W.; Zhu, X.; Schmidt, A. W.; et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Metabolism-Based Analogues of Haloperidol Incapable of Forming MPP⁺-like Species. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (3), 497–508. <https://doi.org/10.1021/jm0301033>.
- (101) Sikazwe, D. M. N.; Li, S.; Mardenborough, L.; Cody, V.; Roth, B. L.; Ablordeppey, S. Y. Haloperidol: Towards Further Understanding of the Structural Contributions of Its Pharmacophoric Elements at D₂-like Receptors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (23), 5739–5742. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.09.046>.
- (102) Sikazwe, D. M. N.; Nkansah, N. T.; Altundas, R.; Zhu, X. Y.; Roth, B. L.; Setola, V.; Ablordeppey, S. Y. Synthesis and Evaluation of Ligands for D₂-like Receptors: The Role of Common Pharmacophoric Groups. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17* (4), 1716–1723. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.12.054>.
- (103) Lu, Z.; Tata, J. R.; Cheng, K.; Wei, L.; Chan, W. W.-S.; Butler, B.; Schleim, K. D.; Jacks, T. M.; Hickey, G.; Patchett, A. A. Substituted Bridged Phenyl Piperidines: Orally Active Growth Hormone Secretagogues. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (10), 1817–1820. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00261-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00261-0).
- (104) Paul, N. M.; Taylor, M.; Kumar, R.; Deschamps, J. R.; Luedtke, R. R.; Newman, A. H. Structure-Activity Relationships for a Novel Series of Dopamine D₂-like Receptor Ligands Based on N-Substituted 3-Aryl-8-Azabicyclo[3.2.1]Octan-3-ol. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (19), 6095–6109. <https://doi.org/10.1021/jm800532x>.
- (105) Sampson, D.; Bricker, B.; Zhu, X. Y.; Peprah, K.; Lamango, N. S.; Setola, V.; Roth, B. L.; Ablordeppey, S. Y. Further Evaluation of the Tropane Analogs of Haloperidol. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (17), 4294–4297. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.07.018>.
- (106) Etukala, J. R.; Zhu, X. Y.; Eyunni, S. V. K.; Onyameh, E. K.; Ofori, E.; Bricker, B. A.; Kang, H. J.; Huang, X. P.; Roth, B. L.; Ablordeppey, S. Y. Development of CNS Multi-Receptor Ligands:

- Modification of Known D2pharmacophores. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24* (16), 3671–3679. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.06.011>.
- (107) Mattsson, C.; Andreasson, T.; Waters, N.; Sonesson, C. Systematic in Vivo Screening of a Series of 1-Propyl-4-Arylpiperidines against Dopaminergic and Serotonergic Properties in Rat Brain: A Scaffold-Jumping Approach. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (22), 9735–9750. <https://doi.org/10.1021/jm300975f>.
- (108) de Yebenes, J. G.; Landwehrmeyer, B.; Squitieri, F.; Reilmann, R.; Rosser, A.; Barker, R. A.; Saft, C.; Magnet, M. K.; Sword, A.; Rembratt, Å.; et al. Pridopidine for the Treatment of Motor Function in Patients with Huntington's Disease (MermaiHD): A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Neurol.* **2011**, *10* (12), 1049–1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70233-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70233-2).
- (109) Pettersson, F.; Svensson, P.; Waters, S.; Waters, N.; Sonesson, C. Synthesis, Pharmacological Evaluation and QSAR Modeling of Mono-Substituted 4-Phenylpiperidines and 4-Phenylpiperazines. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 241–255. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.031>.
- (110) Maertens, G.; Saavedra, O. M.; Vece, V.; Reyes, M. A. V.; Hocine, S.; Öney, E.; Goument, B.; Mirguet, O.; Le Tiran, A.; Gloanec, P.; et al. Design and Synthesis of Bridged Piperidine and Piperazine Isosteres. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, *28* (15), 2627–2630. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.06.038>.
- (111) Liu, J.; Jian, T.; Sebat, I.; Nargund, R. Preparation of 2,3-Dihydro-1H-Spiro[Isoquinoline-4,4'-Piperidine] via an N-Sulfonyl Pictet-Spengler Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (29), 5115–5117. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.082>.
- (112) Lehn, J. M. Nitrogen Inversion. In *Dynamic Stereochemistry*; Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, 2006; pp 311–377. <https://doi.org/10.1007/bfb0050820>.
- (113) Hofmeister, F. Die Wirksamen Bestandtheile Des Taumellolchs. *Arch. für Exp. Pathol. und Pharmakologie* **1892**, *30* (3–4), 202–230. <https://doi.org/10.1007/BF01966216>.
- (114) Dannhardt, G.; Steindl, L. Alkaloids of *Lolium Temulentum*: Isolation, Identification and

Pharmacological Activity¹. *Planta Med.* **1985**, *51* (03), 212–214. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969459>.

- (115) Bates, R. B.; Morehead, S. R. Absolute Configurations of Pyrrolizidine Alkaloids of the Loline Group. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13* (17), 1629–1630. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)84704-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)84704-3).
- (116) Robbins, J. D.; Sweeny, J. G.; Wilkinson, S. R.; Burdick, D. Volatile Alkaloids of Kentucky 31 Tall Fescue Seed (*Festuca Arundinacea* Schreb.). *J. Agric. Food Chem.* **1972**, *20* (5), 1040–1043. <https://doi.org/10.1021/jf60183a003>.
- (117) Kamei, K.; Suzuki, E.; Takeda, A.; Nakata, H. Detection and Identification of Loline and Its Analogues in Horse Urine. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39* (4), 964–968. <https://doi.org/10.1248/cpb.39.964>.
- (118) Batirov, K.; Malikov, V. M.; Yunusov, S. Y. Lolidine — A New Chlorine-Containing Alkaloid from the Seeds of *Lolium Cuneatum*. *Chem. Nat. Compd.* **1976**, *12* (1), 52–54. <https://doi.org/10.1007/BF00570182>.
- (119) Schardl, C. L.; Grossman, R. B.; Nagabhyru, P.; Faulkner, J. R.; Mallik, U. P. Loline Alkaloids: Currencies of Mutualism. *Phytochemistry* **2007**, *68* (7), 980–996. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.01.010>.
- (120) Petroski, R. J.; Powell, R. G.; Ratnayake, S.; Mclaughlin, J. L. Note: Cytotoxic Activities of n-Acylloines. *Pharm. Biol.* **1994**, *32* (4), 409–412. <https://doi.org/10.3109/13880209409083025>.
- (121) Powell, R. G.; Petroski, R. J. N-Acyl Loline Derivatives as Insecticides and Herbicides. US5185028A, 1991.
- (122) Petroski, R. J.; Dornbos, D. L.; Powell, R. G. Germination and Growth Inhibition of Annual Ryegrass (*Lolium Multiflorum* L.) and Alfalfa (*Medicago Sativa* L.) by Loline Alkaloids and Synthetic N-Acylloine Derivatives. *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38* (8), 1716–1718. <https://doi.org/10.1021/jf00098a019>.

- (123) Cakmak, M.; Mayer, P.; Trauner, D. An Efficient Synthesis of Loline Alkaloids. *Nat. Chem.* **2011**, *3* (7), 543–545. <https://doi.org/10.1038/nchem.1072>.
- (124) Tufariello, J. J.; Meckler, H.; Winzenberg, K. Synthesis of the Lolium Alkaloids. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (18), 3556–3557. <https://doi.org/10.1021/jo00368a035>.
- (125) Blakemore, P. R.; Schulze, V. K.; White, J. D. Asymmetric Synthesis of (+)-Loline. *Chem. Commun.* **2000**, No. 14, 1263–1264. <https://doi.org/10.1039/b003121f>.
- (126) Glass, R. S.; Deardorff, D. R.; Gains, L. H. Pyrrolizidine Synthesis by Intramolecular Cyclization of a Substituted Azacyclooctane-4,5-Oxide. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (33), 2965–2968. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94913-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94913-5).
- (127) Wilson, S. R.; Sawicki, R. A.; Huffman, J. C. Synthetic and Structural Studies of the Lolium Alkaloids. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (19), 3887–3891. <https://doi.org/10.1021/jo00332a025>.
- (128) Hovey, M. T.; Eklund, E. J.; Pike, R. D.; Mainkar, A. A.; Scheerer, J. R. Synthesis of (±)-Acetylornoline via Stereoselective Tethered Aminohydroxylation. *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 1246–1249. <https://doi.org/10.1021/ol200155p>.
- (129) Badawi, A. M.; El-Marzibani, M. M.; Haroun, B.; Soliman, H. Quaternary Ammonium Salts of Potential Biological Activity. *Curr. Sci.* **1983**, *52* (24), 1169–1171. <https://doi.org/10.2307/24085664>.
- (130) Qvit, N.; Rubin, S. J. S.; Urban, T. J.; Mochly-Rosen, D.; Gross, E. R. Peptidomimetic Therapeutics: Scientific Approaches and Opportunities. *Drug Discov. Today* **2017**, *22* (2), 454–462. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.003>.
- (131) Estiarte, M. A.; Rich, D. H. Peptidomimetics for Drug Design. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2003; pp 633–685. <https://doi.org/10.1002/0471266949.bmc014>.
- (132) Wu, G.; Kou, B.; Tang, G.; Zhu, W.; Shen, H. C.; Liu, H.; Hu, T. Synthesis of Novel and Conformationally Constrained Bridged Amino Acids as Compact Modules for Drug Discovery. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (5), 599–602.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.097>.

- (133) Kou, B.; Zhu, W.; Liu, H.; Shen, H. C.; Wu, J.; Hu, T. Synthesis of Bridged Bicyclic Morpholine Amino Acids as Compact Modules for Medicinal Chemistry. *Chem. Lett.* **2017**, *46* (4), 566–568. <https://doi.org/10.1246/cl.170011>.
- (134) Aaron, H. S.; Rader, C. P. A Re-Examination of the Conformational Analysis of the Tropine-Pseudotropine System. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (11), 3426–3427. <https://doi.org/10.1021/jo01034a519>.
- (135) Ambrósio, J. C. L.; Santos, R. H. D. A.; Correia, C. R. D. Reductive Decarboxylation of Bicyclic Prolinic Systems. A New Approach to the Enantioselective Synthesis of the Geissman-Waiss Lactone. X-Ray Structure Determination of a Key Lactone Intermediate. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14* (1), 27–38. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532003000100006>.
- (136) Tidwell, T. T. *Ketenes II: Second Edition*, 2nd ed.; Willey, Ed.; Hoboken, 2006. <https://doi.org/10.1002/0471767670>.
- (137) De Faria, A. R.; Salvador, E. L.; Correia, C. R. D. Synthesis of Indolizidines and Pyrrolizidines through the [2 + 2]Cycloaddition of Five-Membered Endocyclic Enecarbamates to Alkyl Ketenes. Unusual Regioselectivity of Baeyer-Villiger Ring Expansions of Alkyl Aza-Bicyclic Cyclobutanones. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (11), 3651–3661. <https://doi.org/10.1021/jo016189u>.
- (138) de Faria, A. R.; Matos, C. R. R.; Correia, C. R. D. [2+2] Cycloaddition Reaction of Cyclic Enecarbamates and Enamides with Ketenes. A Short and Efficient Synthesis of the Geissman-Waiss Lactone. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (1), 27–30. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60049-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60049-7).
- (139) Crudden, C. M.; Chen, A. C.; Calhoun, L. A. A Demonstration of the Primary Stereoelectronic Effect in the Baeyer-Villiger Oxidation of α -Fluorocyclohexanones. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, *39* (16), 2851–2855. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000818\)39:16<2851::AID-ANIE2851>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000818)39:16<2851::AID-ANIE2851>3.0.CO;2-Y).
- (140) Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. Dimethyltitanocene. *Org.*

- Synth.* **2002**, 79 (19), 19. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.079.0019>.
- (141) Waschke, D.; Thimm, J.; Thiem, J. Highly Efficient Synthesis of Ketoheptoses. *Org. Lett.* **2011**, 13 (14), 3628–3631. <https://doi.org/10.1021/ol2012764>.
- (142) Csuk, R.; I. Glänzer, B. Methylenation of Aldonolactones. *Tetrahedron* **1991**, 47 (9), 1655–1664. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96909-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96909-1).
- (143) Austad, B. C.; Hart, A. C.; Burke, S. D. Halichondrin B: Synthesis of the C(37)-C(54) Subunit. *Tetrahedron* **2002**, 58 (10), 2011–2026. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00050-9).
- (144) McGarvey, G. J.; Bajwa, J. S. Studies on the Stereoselective Hydroboration of Vinyl Ethers. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (51), 6297–6300. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)84582-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)84582-2).
- (145) Carling, R. W.; Clark, J. S.; Holmes, A. B. Synthesis of Medium Ring Ethers. Part 2. Synthesis of the Fully Saturated Carbon Skeleton of Laurencia Non-Terpenoid Ether Metabolites Containing Seven-, Eight-and Nine-Membered Rings. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 0 (1), 83–94. <https://doi.org/10.1039/P19920000083>.
- (146) Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zee, S. H. Hydroboration. 71. Hydroboration of Representative Heterocyclic Olefins with Borane-Methyl Sulfide, 9-Borabicyclo[3.3.1]Nonane, Dicyclohexylborane, and Disiamylborane. Synthesis of Heterocyclic Alcohols. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (10), 1582–1589. <https://doi.org/10.1021/jo00210a004>.
- (147) Pasto, D. J.; Cumbo, C. C. Transfer Reactions Involving Boron. V. Reactions of the Intermediate Organoboranes Formed by Hydroboration of Enol Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86 (20), 4343–4350. <https://doi.org/10.1021/ja01074a022>.
- (148) Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P. Soluble Lanthanide Salts (LnCl₃·2 LiCl) for the Improved Addition of Organomagnesium Reagents to Carbonyl Compounds. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, 45 (3), 497–500. <https://doi.org/10.1002/anie.200502485>.
- (149) Amouroux, R.; Ejjiyar, S.; Chastrette, M. Diastereoselectivite Dans La Reaction Des

- Organomagnesiens Sur Le Tetrahydrofurfural et Son Gem-Diacetate En Presence de HMPT. Acces Aux Diols-1,2 Erythro. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (9), 1035–1038. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(86\)80041-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(86)80041-7).
- (150) Cram, D. J.; Kopecky, K. R. Studies in Stereochemistry. XXX. Models for Steric Control of Asymmetric. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 (11), 2748–2755. <https://doi.org/10.1021/ja01520a036>.
- (151) Clark Still, W.; McDonald, J. H. Chelation-Controlled Nucleophilic Additions. 1. A Highly Effective System for Asymmetric Induction in the Reaction of Organometallics with α -Alkoxyketones. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21 (11), 1031–1034. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78831-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78831-9).
- (152) Kobayashi, S.; Yokoi, T.; Inoue, T.; Hori, Y.; Saka, T.; Shimomura, T.; Masuyama, A. Stereocontrolled Synthesis of a Possible Stereoisomer of Laurenidificin and a Formal Total Synthesis of (+)-Aplysiallene Featuring a Stereospecific Ring Contraction. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (4), 1484–1498. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02595>.
- (153) Avdeef, A. *Absorption and Drug Development*; John Wiley & Sons, 2012. <https://doi.org/10.1002/9781118286067>.
- (154) Berger, G. Using Conceptual Density Functional Theory to Rationalize Regioselectivity: A Case Study on the Nucleophilic Ring-Opening of Activated Aziridines. *Comput. Theor. Chem.* **2013**, 1010, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.12.029>.
- (155) Méndez, F.; Romero, M. de L.; De Proft, F.; Geerlings, P. The Basicity of P-Substituted Phenolates and the Elimination - Substitution Ratio in p-Nitrophenethyl Bromide: A HSAB Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (17), 5774–5778. <https://doi.org/10.1021/jo972212t>.
- (156) Carosin, R. J.; Carson, J. R.; Pitis, P. M. 4-Arylcyclopenta[c]Pyrrole Analgesics. US 5541217, 1996.
- (157) Dart, M. J.; B, S. X.; R, T. K.; B, T. R. Preparation of Azabicyclic Compounds as Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands for Use as Central Nervous System Active Agents. WO

2004016604, 2004.

- (158) Beebe, X.; Darczak, D.; Henry, R. F.; Vortherms, T.; Janis, R.; Namovic, M.; Donnelly-Roberts, D.; Kage, K. L.; Surowy, C.; Milicic, I.; et al. Synthesis and SAR of 4-Aminocyclopentapyrrolidines as N-Type Ca²⁺ Channel Blockers with Analgesic Activity. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (13), 4128–4139. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.057>.
- (159) Beebe, X.; Yeung, C. M.; Darczak, D.; Shekhar, S.; Vortherms, T. A.; Miller, L.; Milicic, I.; Swensen, A. M.; Zhu, C. Z.; Banfor, P.; et al. Synthesis and SAR of 4-Aminocyclopentapyrrolidines as Orally Active N-Type Calcium Channel Inhibitors for Inflammatory and Neuropathic Pain. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (17), 4857–4861. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.06.074>.
- (160) Maertens, G.; Saavedra, O. M.; Vece, V.; Reyes, M. A. V.; Hocine, S.; Öney, E.; Goument, B.; Mirguet, O.; Le Tiran, A.; Gloanec, P.; et al. Design and Synthesis of Bridged Piperidine and Piperazine Isosteres. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, *28* (15). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.06.038>.
- (161) De Bruin, M. L.; Pettersson, M.; Meyboom, R. H. B.; Hoes, A. W.; Leufkens, H. G. M. Anti-HERG Activity and the Risk of Drug-Induced Arrhythmias and Sudden Death. *Eur. Heart J.* **2005**, *26* (6), 590–597. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi092>.
- (162) Vicente, J.; Zusterzeel, R.; Johannesen, L.; Mason, J.; Sager, P.; Patel, V.; Matta, M. K.; Li, Z.; Liu, J.; Garnett, C.; et al. Mechanistic Model-Informed Proarrhythmic Risk Assessment of Drugs: Review of the “CiPA” Initiative and Design of a Prospective Clinical Validation Study. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2018**, *103* (1), 54–66. <https://doi.org/10.1002/cpt.896>.
- (163) Kratz, J. M.; Grienke, U.; Scheel, O.; Mann, S. A.; Rollinger, J. M. Natural Products Modulating the HERG Channel: Heartaches and Hope. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34* (8), 957–980. <https://doi.org/10.1039/c7np00014f>.
- (164) Braga, R.; Alves, V.; Silva, M.; Muratov, E.; Fourches, D.; Tropsha, A.; Andrade, C. Tuning HERG Out: Antitarget QSAR Models for Drug Development. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**,

- 14 (11), 1399–1415. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140506124442>.
- (165) Springer, C.; Sokolnicki, K. L. A Fingerprint Pair Analysis of HERG Inhibition Data. *Chem. Cent. J.* **2013**, *7* (1), 167–174. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-167>.
- (166) Blain, J. C.; Ricardo, A.; Szostak, J. W. Synthesis and Nonenzymatic Template-Directed Polymerization of 2'-Amino-2'-Deoxythreose Nucleotides. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (5), 2033–2039. <https://doi.org/10.1021/ja411950n>.
- (167) Coldham, I.; Hufton, R. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (7), 2765–2809. <https://doi.org/10.1021/cr040004c>.
- (168) Camici, L.; Ricci, A.; Taddei, M. Heterocyclic Silyl Enol Ether Chemistry: Synthesis and Reactivity of 3-Trimethylsiloxyfuran and 3-Trimethylsiloxythiophene. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (42), 5155–5158. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85158-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85158-8).
- (169) Capon, B.; Kwok, F. C. Reversible Carbon Protonation in the Hydrolysis of Heterocyclic Enol Methyl Ethers. *Tetrahedron* **1987**, *43* (1), 69–76. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89931-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89931-2).
- (170) Longshaw, A. I.; Adanitsch, F.; Gutierrez, J. A.; Evans, G. B.; Tyler, P. C.; Schramm, V. L. Design and Synthesis of Potent “Sulfur-Free” Transition State Analogue Inhibitors of 5'-Methylthioadenosine Nucleosidase and 5'-Methylthioadenosine Phosphorylase. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (18), 6730–6746. <https://doi.org/10.1021/jm100898v>.
- (171) Dey, F.; Hu, Y.; Liu, Y.; Lin, X.; Shen, H.; Shi, H.; Tan, X.; Vercruyse, M.; Yan, S.; Zhou, C.; et al. Preparation of Novel Pyrido[2,3-b]Indole Compounds for the Treatment and Prophylaxis of Bacterial Infection. WO 2018178041, 2018.
- (172) Or, Y. S.; Ma, J.; Wang, G.; Xing, X.; Shen, R.; Wang, B. Preparation of Isoxazole Analogs as FXR Agonists. WO 2019118571, 2019.
- (173) Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. Alkynes as Equivalents of α -Diazo Ketones in Generating α -Oxo Metal Carbenes: A Gold-Catalyzed Expedient Synthesis of Dihydrofuran-3-Ones. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (10), 3258–3259. <https://doi.org/10.1021/ja100041e>.

- (174) Fu, J.; Shang, H.; Wang, Z.; Chang, L.; Shao, W.; Yang, Z.; Tang, Y. Gold-Catalyzed Rearrangement of Allylic Oxonium Ylides: Efficient Synthesis of Highly Functionalized Dihydrofuran-3-Ones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (15), 4198–4202. <https://doi.org/10.1002/anie.201208305>.
- (175) Ziegler, F. E.; Berlin, M. Y.; Lee, K.; Looker, A. R. Formation of 9,10-Unsaturation in the Mitomycins: Facile Fragmentation of β -Alkyl- β -Aryl- α -Oxo- γ -Butyrolactones. *Org. Lett.* **2000**, *2* (23), 3619–3621. <https://doi.org/10.1021/ol000245g>.
- (176) Oguni, N.; Miyagi, Y.; Itoh, K. Highly Enantioselective Arylation of Symmetrical Epoxides with Phenyllithium Promoted by Chiral Schiff Bases and Salens. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (49), 9023–9026. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02024-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02024-3).
- (177) Byung, T. C.; Sung, H. S. Enantioselective Ring Opening of Meso- and Racemic Epoxides with Phenyl Lithium Catalyzed by Chiral γ -Amino Alcohols Derived from α -D-Xylose. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27* (9), 1283–1284. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2006.27.9.1283>.
- (178) Veld, M. A. J. *Candida Antarctica Lipase B Catalysis in Organic, Polymer and Supramolecular Chemistry*; 2010. <https://doi.org/10.6100/IR656998>.
- (179) Bouzemi, N.; Grib, I.; Houiene, Z.; Aribi-Zouioueche, L. Enantiocomplementary Preparation of (S)-and (R)-Arylalkylcarbinols by Lipase-Catalysed Resolution and Mitsunobu Inversion: Impact of Lipase Amount. *Catalysts* **2014**, *4* (3), 215–225. <https://doi.org/10.3390/catal4030215>.
- (180) Rotticci, D.; Orrenius, C.; Hult, K.; Norin, T. Enantiomerically Enriched Bifunctional Sec-Alcohols Prepared by *Candida Antarctica Lipase B* Catalysis. Evidence of Non-Steric Interactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (3), 359–362. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(97\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00004-9).
- (181) Anderson, E. M.; Larsson, K. M.; Kirk, O. One Biocatalyst - Many Applications: The Use of *Candida Antarctica B-Lipase* in Organic Synthesis. *Biocatal. Biotransformation* **1998**, *16* (3), 181–204. <https://doi.org/10.3109/10242429809003198>.
- (182) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. A Rule To Predict Which

- Enantiomer of a Secondary Alcohol Reacts Faster in Reactions Catalyzed by Cholesterol Esterase, Lipase from *Pseudomonas Cepacia*, and Lipase from *Candida Rugosa*. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (8), 2656–2665. <https://doi.org/10.1021/jo00008a016>.
- (183) Belkacemi, F. Z.; Merabet-Khelassi, M.; Aribi-Zouiouèche, L.; Riant, O. Diastereoselective and Enantioselective Alkaline-Hydrolysis of 2-Aryl-1-Cyclohexyl Acetate: A CAL-B Catalyzed Deacylation/Acylation Tandem Process. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (11), 1644–1650. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.09.010>.
- (184) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (9), 999–1010. <https://doi.org/10.1002/adsc.200606074>.
- (185) List, B. The Ying and Yang of Asymmetric Aminocatalysis. *Chem. Commun.* **2006**, No. 8, 819–824. <https://doi.org/10.1039/b514296m>.
- (186) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. Asymmetric Enamine Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5471–5569. <https://doi.org/10.1021/cr0684016>.
- (187) List, B. Proline-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Tetrahedron*. 2002, pp 5573–5590. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00516-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00516-1).
- (188) Hajos, Zoltan George, Upper Monclaire; Parrish, David Richard, G. R. Asymmetric Synthesis of Optically Active Polycyclic Organic Compounds. DE 2102623, 1971.
- (189) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (12), 1615–1621. <https://doi.org/10.1021/jo00925a003>.
- (190) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1971**, *10* (7), 496–497. <https://doi.org/10.1002/anie.197104961>.
- (191) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; et al. Total Synthesis of Baccatin III and Taxol. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (12), 2843–2859.

<https://doi.org/10.1021/ja952692a>.

- (192) Zeng, C.; Zheng, C.; Zhao, J.; Zhao, G. Divergent Total Syntheses of (-)-Lycopladine D, (+)-Fawcettidine, and (+)-Lycoposerramine Q. *Org. Lett.* **2013**, *15* (22), 5846–5849. <https://doi.org/10.1021/ol402906y>.
- (193) Reddy, T. J.; Bordeau, G.; Trimble, L. Total Synthesis of (+)-Cyanthiwigin AC. *Org. Lett.* **2006**, *8* (24), 5585–5587. <https://doi.org/10.1021/ol062304h>.
- (194) Danishefsky, S.; Cain, P. Optically Specific Synthesis of Estrone and 19-Norsteroids from 2,6-Lutidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (16), 4975–4983. <https://doi.org/10.1021/ja00432a044>.
- (195) Hong, M. L.; Nieto-Oberhuber, C.; Shair, M. D. Enantioselective Synthesis of (+)-Cortistatin A, a Potent and Selective Inhibitor of Endothelial Cell Proliferation. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (50), 16864–16866. <https://doi.org/10.1021/ja8071918>.
- (196) Waters, S. P.; Tian, Y.; Li, Y. M.; Danishefsky, S. J. Total Synthesis of (-)-Scabronine G, an Inducer of Neurotrophic Factor Production. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (39), 13514–13515. <https://doi.org/10.1021/ja055220x>.
- (197) Stahl, P.; Kissau, L.; Mazitschek, R.; Huwe, A.; Furet, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. Total Synthesis and Biological Evaluation of the Nakijiquinones. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (47), 11586–11593. <https://doi.org/10.1021/ja011413i>.
- (198) Paquette, L. A.; Wang, T. Z.; Philippo, C. M. G.; Wang, S. Total Synthesis of the Cembranoid Diterpene Lactone (+)-Cleomeolide. Some Remarkable Conformational Features of Nine-Membered Belts Linked in 2, 6-Fashion to a Methylenecyclohexane Core. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (8), 3367–3374. <https://doi.org/10.1021/ja00087a023>.
- (199) Smith, A. B.; Kingery-Wood, J.; Leenay, T. L.; Nolen, E. G.; Sunazuka, T. Indole Diterpene Synthetic Studies. 8. The Total Synthesis of (+)-Paspalicine and (+)-Paspalinine. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (4), 1438–1449. <https://doi.org/10.1021/ja00030a046>.
- (200) List, B. Proline-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Tetrahedron* **2002**, *58* (28), 5573–5590.

[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00516-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00516-1).

- (201) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. New Mechanistic Studies on the Proline-Catalyzed Aldol Reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101* (16), 5839–5842. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307979101>.
- (202) Puchot, C.; Agami, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Kagan, H. B. Nonlinear Effects in Asymmetric Synthesis. Examples in Asymmetric Oxidations and Aldolization Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (9), 2353–2357. <https://doi.org/10.1021/ja00269a036>.
- (203) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. Kinetic and Stereochemical Evidence for the Involvement of Only One Proline Molecule in the Transition States of Proline-Catalyzed Intra- and Intermolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (1), 16–17. <https://doi.org/10.1021/ja028634o>.
- (204) Rajagopal, D.; Moni, M. S.; Subramanian, S.; Swaminathan, S. Proline Mediated Asymmetric Ketol Cyclization: A Template Reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (9), 1631–1634. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00174-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00174-3).
- (205) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (51), 12911–12912. <https://doi.org/10.1021/ja011714s>.
- (206) Clemente, F. R.; Houk, K. N. Computational Evidence for the Enamine Mechanism of Intramolecular Aldol Reactions Catalyzed by Proline. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (43), 5766–5768. <https://doi.org/10.1002/anie.200460916>.
- (207) Cheong, P. H. Y.; Houk, K. N.; Warriar, J. S.; Hanessian, S. Catalysis of the Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaction by Cis- and Trans-4,5-Methanoprolines: Sensitivity of Proline Catalysis to Pyrrolidine Ring Conformation. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (9–10), 1111–1115. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404127>.
- (208) Grostic, M. F.; Duchamp, D. J.; Chidester, C. G. Bicyclo[3.1.0]Hexane Conformation. The Crystal Structure of N-Exo-6-Bicyclo[3.1.0]Hexyll-p-Bromosulfonamide. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (20), 2929–2932. <https://doi.org/10.1021/jo00819a004>.

- (209) Vorberg, R.; Trapp, N.; Carreira, E. M.; Müller, K. Bicyclo[3.2.0]Heptane as a Core Structure for Conformational Locking of 1,3-Bis-Pharmacophores, Exemplified by GABA. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (13), 3126–3138. <https://doi.org/10.1002/chem.201605179>.
- (210) Elbert, T.; Černý, M. Reaction of 1,6-Anhydro-4-O-Benzyl-2-Deoxy-2-Isothiocyanato- β -D-Glucopyranose; Preparation of 2-Amino-1,6-Anhydro-2,3-Dideoxy-2,3-Dideoxy- β -D-Ribohexopyranose. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1985**, *50* (9), 2000–2009. <https://doi.org/10.1135/cccc19852000>.
- (211) Wang, G.; James, C. A.; Meanwell, N. A.; Hamann, L. G.; Belema, M. A Scalable Synthesis of (1R,3S,5R)-2-(Tert-Butoxycarbonyl)-2-Azabicyclo[3.1.0]Hexane-3-Carboxylic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (49), 6722–6724. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.114>.
- (212) Baranac-Stojanović, M.; Stojanović, M. ¹H NMR Chemical Shifts of Cyclopropane and Cyclobutane: A Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (4), 1504–1507. <https://doi.org/10.1021/jo3025863>.
- (213) Chai, J. Da; Head-Gordon, M. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom-Atom Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (44), 6615–6620. <https://doi.org/10.1039/b810189b>.
- (214) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (18), 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/b508541a>.
- (215) Weigend, F. Accurate Coulomb-Fitting Basis Sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8* (9), 1057–1065. <https://doi.org/10.1039/b515623h>.
- (216) Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Landis, C. R.; Weinhold, F. NBO 6.0. *Theor. Chem. Institute, Univ. Wisconsin, Madison, WI* **2013**. <https://doi.org/10.1002/9781118229101.fmatter>.
- (217) Clemente, F. R.; Houk, K. N. Theoretical Studies of Stereoselectivities of Intramolecular Aldol Cyclizations Catalyzed by Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (32), 11294–11302. <https://doi.org/10.1021/ja0507620>.

- (218) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; Wiley: New Jersey, 2012.
- (219) Badenhoop, J. K.; Weinhold, F. Natural Steric Analysis of Internal Rotation Barriers. *Int. J. Quantum Chem.* **1999**, *72* (4), 269–280. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-461x\(1999\)72:4<269::aid-qua9>3.3.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-461x(1999)72:4<269::aid-qua9>3.3.co;2-#).
- (220) Badenhoop, J. K.; Weinhold, F. Natural Bond Orbital Analysis of Steric Interactions. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107* (14), 5406–5421. <https://doi.org/10.1063/1.474248>.
- (221) Renzi, P.; Hioe, J.; Gschwind, R. M. Enamine/Dienamine and Brønsted Acid Catalysis: Elusive Intermediates, Reaction Mechanisms, and Stereoinduction Modes Based on in Situ NMR Spectroscopy and Computational Studies. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (12), 2936–2948. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00320>.
- (222) Kanzian, T.; Lakhdar, S.; Mayr, H. Kinetic Evidence for the Formation of Oxazolidinones in the Stereogenic Step of Proline-Catalyzed Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (49), 9526–9529. <https://doi.org/10.1002/anie.201004344>.
- (223) Sharma, A. K.; Sunoj, R. B. Enamine versus Oxazolidinone: What Controls Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions? *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (36), 6373–6377. <https://doi.org/10.1002/anie.201001588>.
- (224) Haindl, M. H.; Hioe, J.; Gschwind, R. M. The Proline Enamine Formation Pathway Revisited in Dimethyl Sulfoxide: Rate Constants Determined via NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (40), 12835–12842. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b03420>.
- (225) Renzi, P.; Hioe, J.; Gschwind, R. M. Enamine/Dienamine and Brønsted Acid Catalysis: Elusive Intermediates, Reaction Mechanisms, and Stereoinduction Modes Based on in Situ NMR Spectroscopy and Computational Studies. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (12), 2936–2948. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00320>.
- (226) Renzi, P.; Hioe, J.; Gschwind, R. M. Enamine/Dienamine and Brønsted Acid Catalysis: Elusive Intermediates, Reaction Mechanisms, and Stereoinduction Modes Based on in Situ NMR Spectroscopy and Computational Studies. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (12), 2936–2948.

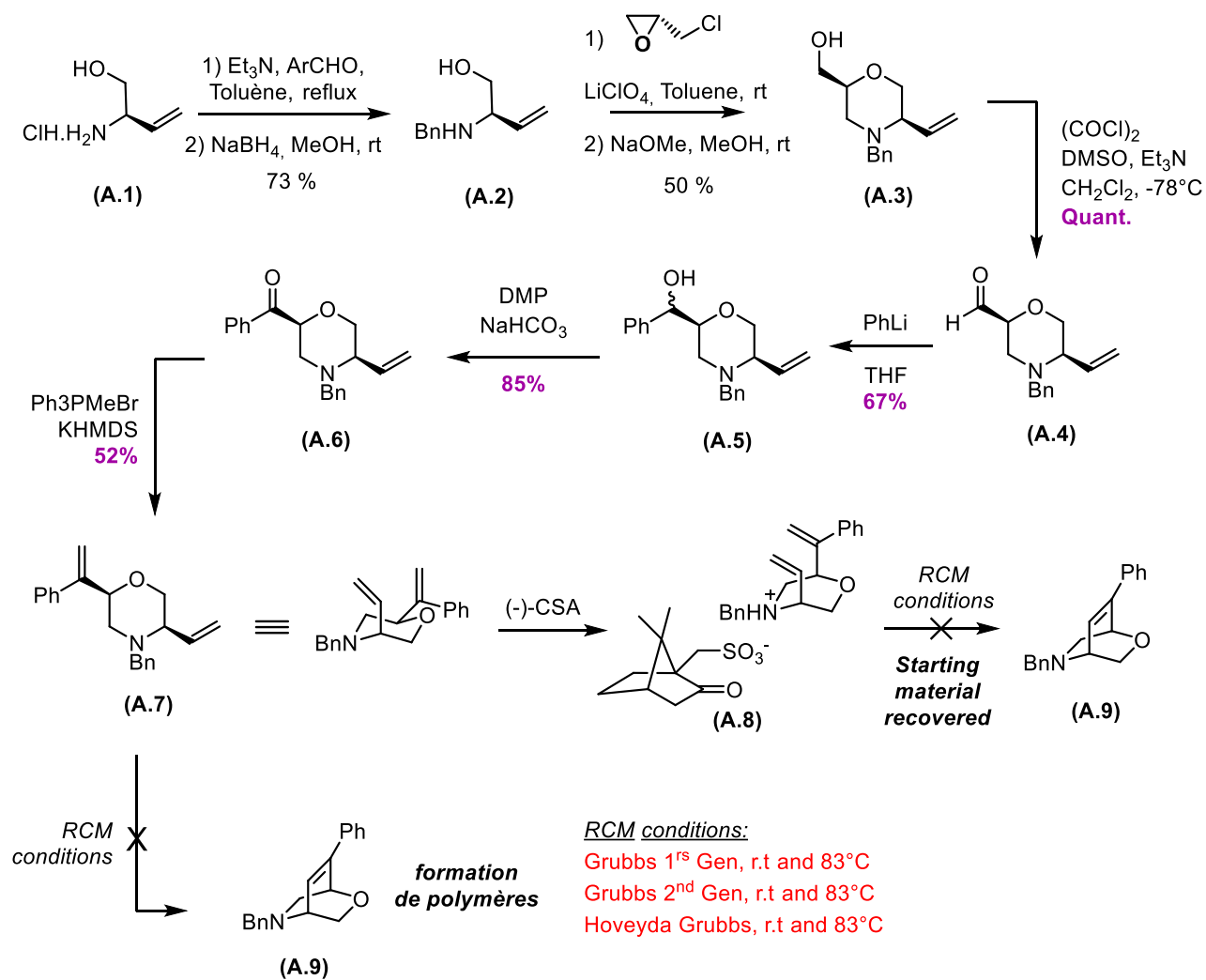
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00320>.

- (227) Tsogoeva, S. B. Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Additions. *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (11), 1701–1716. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600653>.
- (228) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. Conjugate Additions of Nitroalkanes to Electron-Poor Alkenes: Recent Results. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (3), 933–971. <https://doi.org/10.1021/cr040602r>.
- (229) Knudsen, K. R.; Mitchell, C. E. T.; Ley, S. V. Asymmetric Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to Enones Using a Proline Tetrazole Catalyst. *Chem. Commun.* **2006**, No. 1, 66–68. <https://doi.org/10.1039/b514636d>.
- (230) Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Xie, H.; Duan, W.; Wang, W. Organocatalytic Enantioselective Conjugate Additions to Enones. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (39), 12652–12653. <https://doi.org/10.1021/ja065187u>.
- (231) Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. Highly Enantioselective Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to Acyclic α,β -Unsaturated Enones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42* (6), 661–665. <https://doi.org/10.1002/anie.200390182>.
- (232) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hirama, M. Asymmetric Michael Addition of Malonate Anions to Prochiral Acceptors Catalyzed by L-Proline Rubidium Salt. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (10), 3520–3530. <https://doi.org/10.1021/jo960216c>.
- (233) Ballini, R.; Petrini, M. Recent Synthetic Developments in the Nitro to Carbonyl Conversion (Nef Reaction). *Tetrahedron* **2004**, *60* (5), 1017–1047. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.11.016>.
- (234) Luzzio, F. A. The Henry Reaction: Recent Examples. *Tetrahedron* **2001**, *57* (6), 915–945. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00965-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00965-0).
- (235) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley Series in Organic Nitro Chemistry; John Wiley & Sons, Inc.: New York, USA, 2001. <https://doi.org/10.1002/0471224480>.

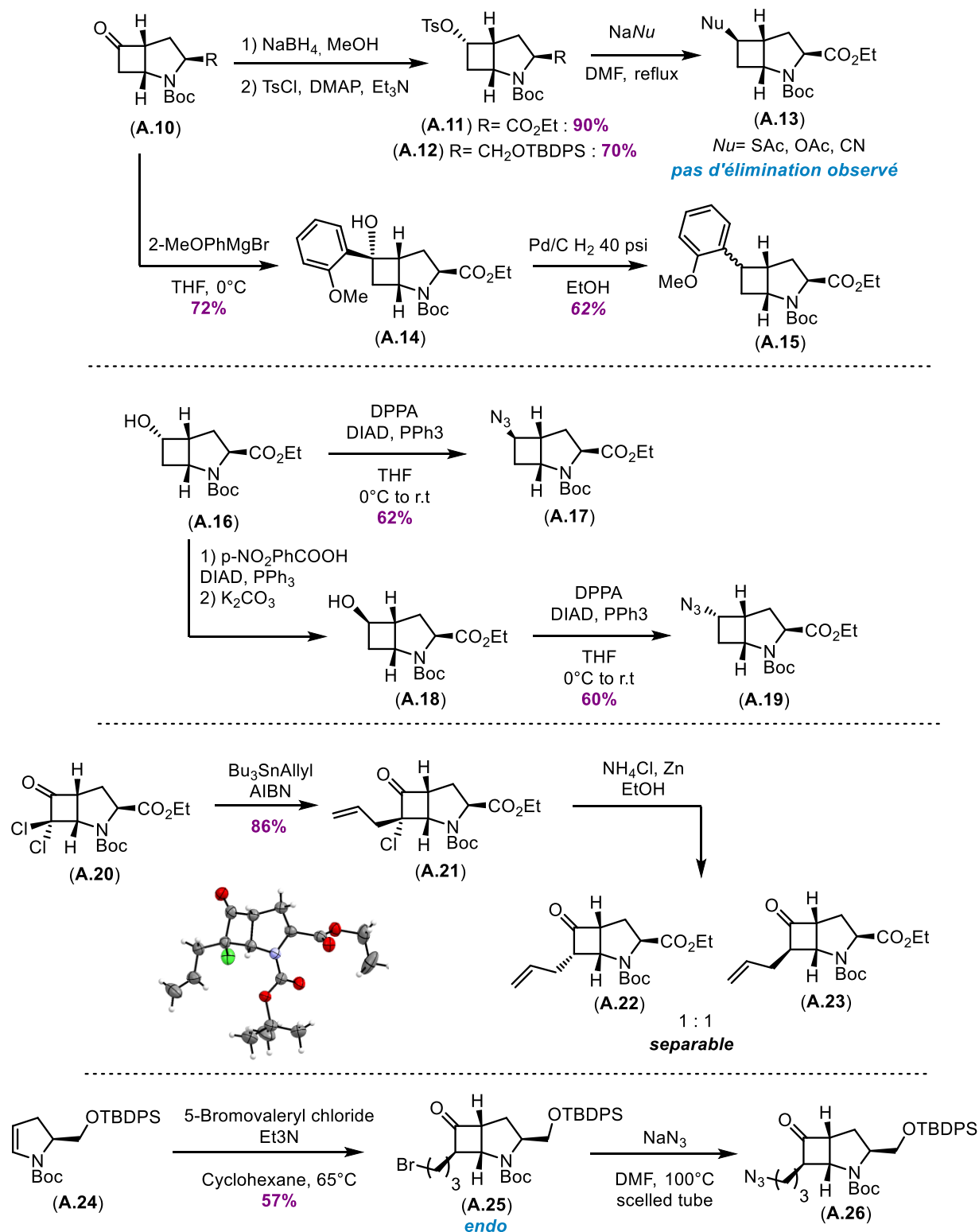
- (236) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Igarashi, Y.; Hirama, M. Catalytic Asymmetric Michael Addition of Nitroalkane to Enone and Enal. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (44), 8233–8236. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(94\)88290-8](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)88290-8).
- (237) Yamaguchi, M.; Igarashi, Y.; Reddy, R. S.; Shiraishi, T.; Hirama, M. Asymmetric Michael Addition of Nitroalkanes to Prochiral Acceptors Catalyzed by Proline Rubidium Salts. *Tetrahedron* **1997**, *53* (32), 11223–11236. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00379-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00379-7).
- (238) Hanessian, S.; Pham, V. Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to Cycloalkenones. *Org. Lett.* **2000**, *2* (19), 2975–2978. <https://doi.org/10.1021/ol000170g>.
- (239) Hanessian, S.; Govindan, S.; Warriar, J. S. Probing the “Additive Effect” in the Proline and Proline Hydroxamic Acid Catalyzed Asymmetric Addition of Nitroalkanes to Cyclic Enones. *Chirality* **2005**, *17* (9), 540–543. <https://doi.org/10.1002/chir.20201>.
- (240) Hanessian, S.; Shao, Z.; Warriar, J. S. Optimization of the Catalytic Asymmetric Addition of Nitroalkanes to Cyclic Enones with Trans-4,5-Methano-L-Proline. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4787–4790. <https://doi.org/10.1021/ol0618407>.

Annexes

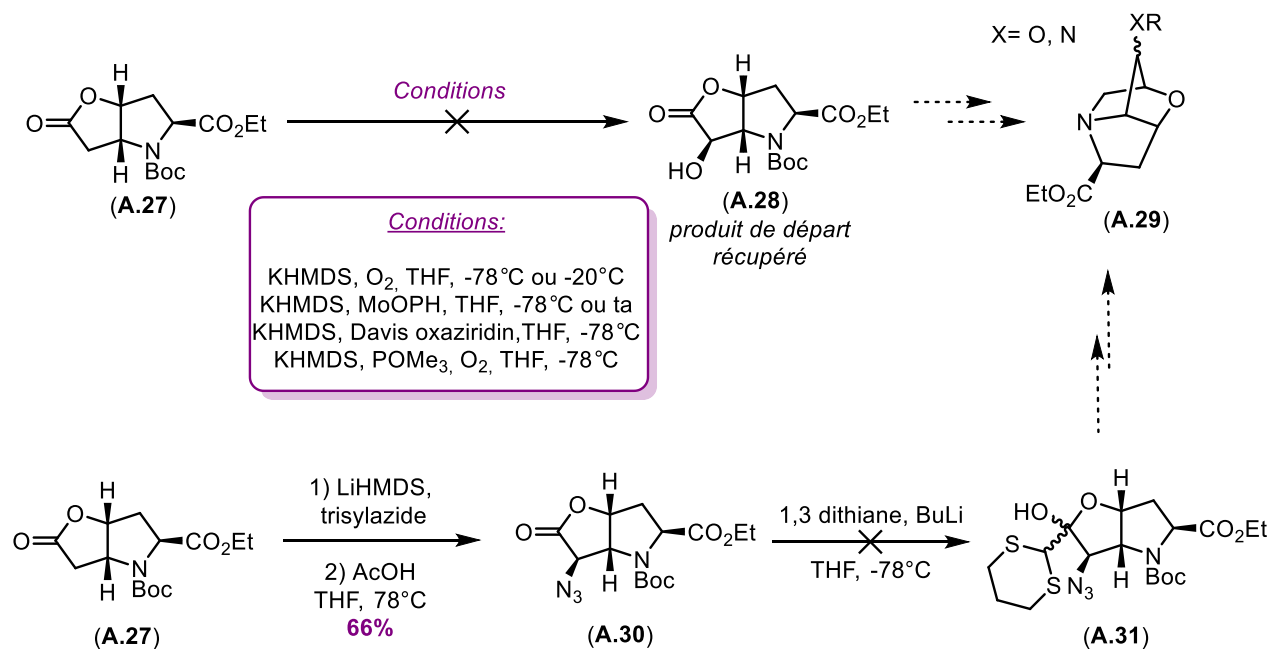
1.30Annexe A: Voie de synthèse d'azabicyclo[2,2,2]octanes fonctionnalisé par métathèse cyclisante



1.31Annexe B: Fonctionnalisation de la cétone bicyclique (2.43)



1.32Annexe C : Tentatives de fonctionnalisation des chimères morpholine-proline (2.53)



1.33Annexe D : Protocole et résultats détaillé de Pharmaron pour les tests l'inhibition hERG

1. Materials and Instrumentation

Materials	Vendor (Cat #)
6 cm cell culture dish	Nunc (150288)
3.5 cm cell culture dish	Nunc (153066)
Fetal Bovine Serum Dialyzed	BIOSUN (85-0005-500)
DMSO	Merk (102952)
DMEM medium	Gibco (10569)
HEPES	Gibco (15630080)
TrypLE™ Express	Gibco (12604)
1×PBS without Ca ²⁺ /Mg ²⁺	Gibco (14190)
Penicillin-Streptomycin	Gibco (15140-122)
MEM+NEAA	Gibco (11140)
G418	Gibco (11811031)
Blasticidin	Gibco (R21001)
Poly-D-Lysine	Sigma (P4832)
Dofetilide	TRC (D525700)
Doxycycline	Sigma (D9891)
Instrumentation	Vendor
Steri-Cycle CO2 Incubator	Thermo(371)
Micropipette Puller	Sutter (P-97 Model)
Micro manipulators	Siskiyou (MC1000e Controller)
Micro manipulators	Sutter (ROE-200; MP285)
Multiclamp 700B Amplifier	HEKA (EPC10)
EPC10 Amplifier	AXON (Multiclamp 700B)
Microscope	Olympus (IX51/71/73)
Perfusion system	ALA (VM8 gravity-flow delivery system)

2. Cell lines and cell culture

HEK 293 cell line stably expressing hERG channel (Cat. K1236) was purchased from Invitrogen. The cells are cultured in medium containing of 85% DMEM, 10% dialyzed FBS, 0.1 mM NEAA, 25 mM HEPES, 100 U/mL Penicillin-Streptomycin, 5 µg/mL Blasticidin and 400 µg/mL Geneticin. Cells are split using TrypLE™ Express about three times a week, and maintained between ~40% to ~80% confluence. Before the assay, the cells were induced with doxycycline at 1 µg/mL for 48 hours. On the experiment day, the induced cells are resuspended and plated onto the coverslips at 5×10^5 cells /per 6 cm cell culture dish prior to use.

3. Solution preparations

- 1) Extracellular solution (in mM): 132 NaCl, 4 KCl, 3 CaCl₂, 0.5 MgCl₂, 11.1 glucose, and 10 HEPES (pH adjusted to 7.35 with NaOH)
- 2) Intracellular solution (in mM): 140 KCl, 2 MgCl₂, 10 EGTA, 10 HEPES and 5 MgATP (pH adjusted to 7.35 with KOH)

4. Working solution preparation for test compounds

- 1) Test compounds were initially prepared in DMSO with final concentration of 30 mM as stock solution.
- 2) Then stock solution of test compound was serial-diluted with DMSO to prepare additional 4 intermediate solutions including 10, 3, 1 and 0.3 mM, respectively.
- 3) Before the experiment, the working solutions at concentration of 30, 10, 3, 1 and 0.3 µM were finally prepared by dilution of above described serial solutions in 1000 folds using extracellular solution. The final concentration of DMSO was 0.1% in working solutions.
- 4) hERG current in presence of 5 doses were tested for IC₅₀ determination.

Compound ID	MW	Conc. (mM) in stock solution
SH/SH-e200	219,28	30,00
SH/SH-e209	219,28	30,00
SH/SH-e214	217,31	30,00

5. Experimental procedure

- 1) Remove the coverslip from the cell culture dish and place it on the microscope stage in bath chamber.
- 2) Locate a desirable cell using the ×10 objective. Locate the tip of the electrode under the microscope using the ×10 objective by focusing above the plane of the cells. Once the tip is in focus, advance the electrode downwards towards the cell using the coarse controls of the manipulator, while simultaneously moving the objective to keep the tip in focus.
- 3) When directly over the cell, switch to the ×40 objective and use the fine controls of the manipulator to approach the surface of the cell in small steps.
- 4) Apply gentle suction through the side-port of the electrode holder to form a gigaohm seal.
- 5) Use the C_{fast} to remove the capacity current that is in coincidence with the voltage step. Obtain the whole cell configuration by applying repetitive, brief, strong suction until the membrane patch has ruptured.
- 6) Set membrane potential to -60 mV at this point to ensure that hERG channels are not open. The spikes of capacity current should then be cancelled using the C_{slow} on the amplifier.

7) Set holding potential to -90 mV for 500 ms; record current at 20 kHz and filter at 10 kHz. Leaking current was tested at -80 mV for 500 ms.

8) The hERG current was elicited by depolarizing at +30 mV for 4.8 seconds and then the voltage was taken back to -50 mV for 5.2 seconds to remove the inactivation and observe the deactivating tail current. The maximum amount of tail current size was used to determine hERG current amplitude.

9) Record current for 120 seconds to assess the current stability. Only stable cells with recording parameters above threshold were applied for the drug administrations.

10) Firstly vehicle control was applied to the cells to establish the baseline. Once the hERG current was found to be stabilized for 5 minutes, working solution was applied. hERG current in the presence of test compound were recorded for approximately 5 minutes to reach steady state and then 5 sweeps were captured. For dose response testing, 5 doses of test compound was applied to the cells cumulatively from low to high concentrations. The positive control article, dofetilide at concentration of 150 nM was also applied to each cell post hERG current measurement at highest concentration of test compound as the internal low control for normalization of percentage inhibition. In order to ensure the good performance of cultured cells and operations, Dofetilide with 5 doses was also used to test the same batch of cells.

6. Data analysis

6.1 Data acceptance criteria

The following criteria were used to determine data acceptability.

- 1) Initial seal resistance > 1 GΩ;
- 2) Leak currents < 50% of the control peak tail currents at any time;
- 3) The peak tail amplitude >250 pA;
- 4) Membrane resistance R_m > 500 MΩ;
- 5) Access resistance (R_a) < 10 MΩ;
- 6) Apparent run-down of peak current < 2.5% per min.

6.2 Data analysis

Data that met the above criteria for hERG current quality were further analyzed as the following steps.

- 1) Percent hERG current inhibition was calculated using the following equation.

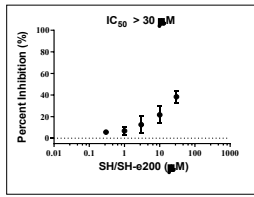
Note: PatchMaster or Clampfit software was used to extract the peak current from the original data.

$$\text{Peak current inhibition} = \left(1 - \frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}} - \text{Peak tail current}_{\text{positive control}}}{\text{Peak tail current}_{\text{Blank vehicle}} - \text{Peak tail current}_{\text{positive control}}} \right) \times 100$$

- 2) The dose response curve of test compounds was plotted with percentage of hERG current inhibition against the concentration of test compounds using Graphpad Prism 8.0, and fit to a sigmoid dose-response curve with a variable slope.

1.(+/-)-3.20 (SH/SH-e200)

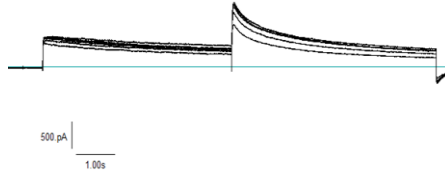
(1) Fitting curve



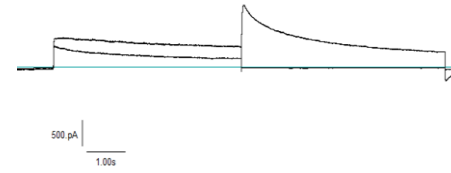
(2) Raw data

Compound ID	Concentration (μM)	% of hERG inhibition		Average % of hERG inhibition	SD
		Cell 1	Cell 2		
(±)-3.20	0,30	6,35	4,83	5,59	1,07
	1,00	9,33	4,18	6,76	3,64
	3,00	18,02	7,05	12,53	7,76
	10,00	27,17	16,14	21,65	7,80
	30,00	42,30	34,45	38,37	5,55

(3) Representative raw current traces responding to vehicle and SH/SH-e200 for 5 different doses

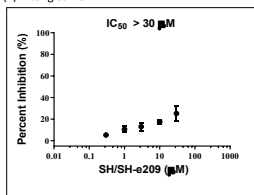


(4) Representative raw current traces of blank vehicle and positive control prior and post adding SH/SH-e200



2.(-)-3.20 (SH/SH-e209)

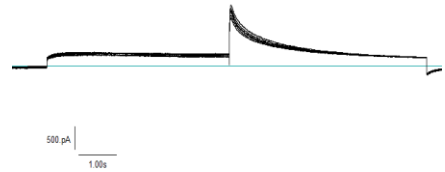
(1) Fitting curve



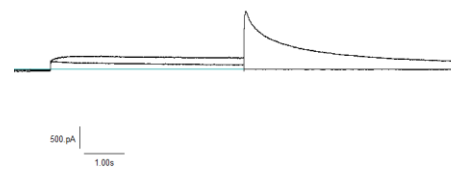
(2) Raw data

Compound ID	Concentration (μM)	% of hERG inhibition		Average % of hERG inhibition	SD
		Cell 1	Cell 2		
(-)-3.20	0,30	6,01	4,58	5,30	1,01
	1,00	12,69	8,60	10,65	2,89
	3,00	15,62	10,30	12,96	3,76
	10,00	18,95	15,97	17,46	2,10
	30,00	30,41	20,07	25,24	7,31

(3) Representative raw current traces responding to vehicle and SH/SH-e209 for 5 different doses

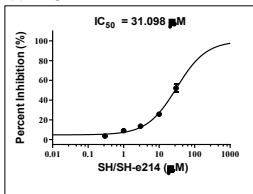


(4) Representative raw current traces of blank vehicle and positive control prior and post adding SH/SH-e209



3.(+/-)-3.13 (SH/SH-e214)

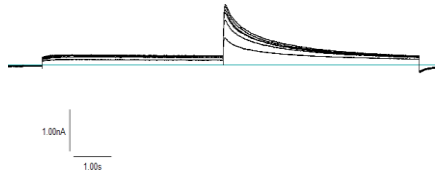
(1) Fitting curve



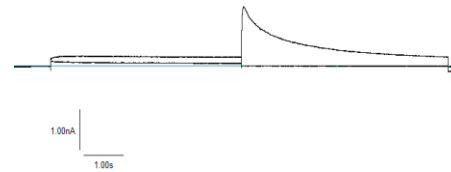
(2) Raw data

Compound ID	Concentration (μM)	% of hERG inhibition		Average % of hERG inhibition	SD
		Cell 1	Cell 2		
(±)-3.13	0,30	4,17	3,08	3,62	0,78
	1,00	9,98	8,14	9,06	1,30
	3,00	13,45	13,59	13,52	0,09
	10,00	25,85	25,62	25,73	0,16
	30,00	48,94	55,14	52,04	4,39

(3) Representative raw current traces responding to vehicle and SH/SH-e214 for 5 different doses

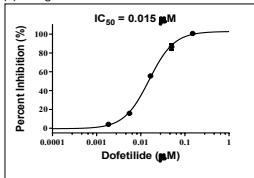


(4) Representative raw current traces of blank vehicle and positive control prior and post adding SH/SH-e214

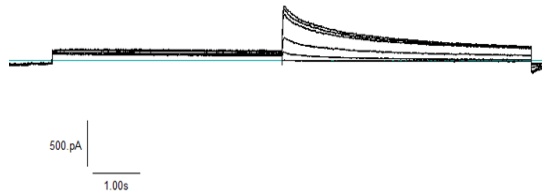


4.Dofetilide

(1) Fitting curve:



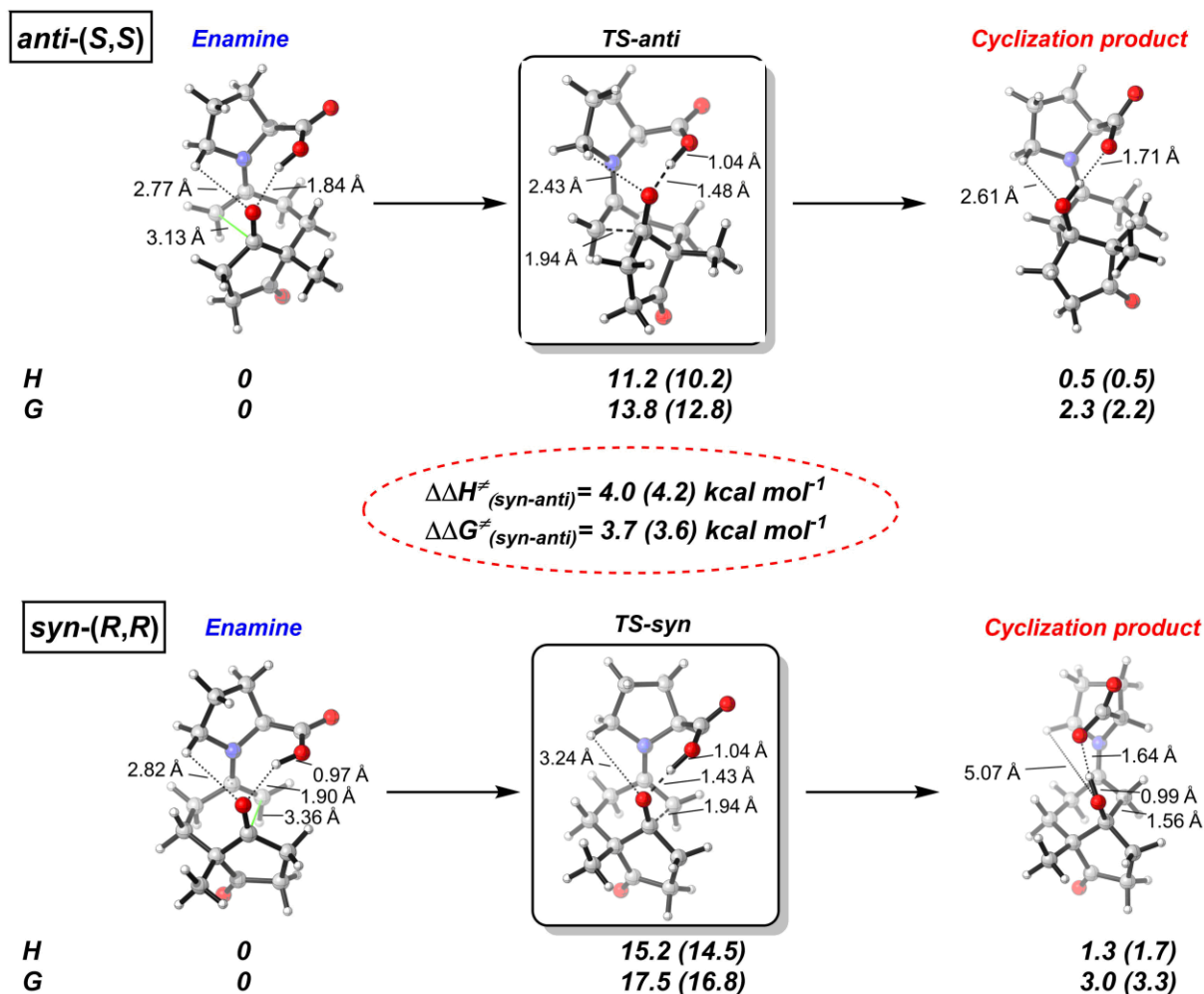
(2) Representative raw current traces responding to vehicle and Dofetilide for 5 different doses



(3) Raw data

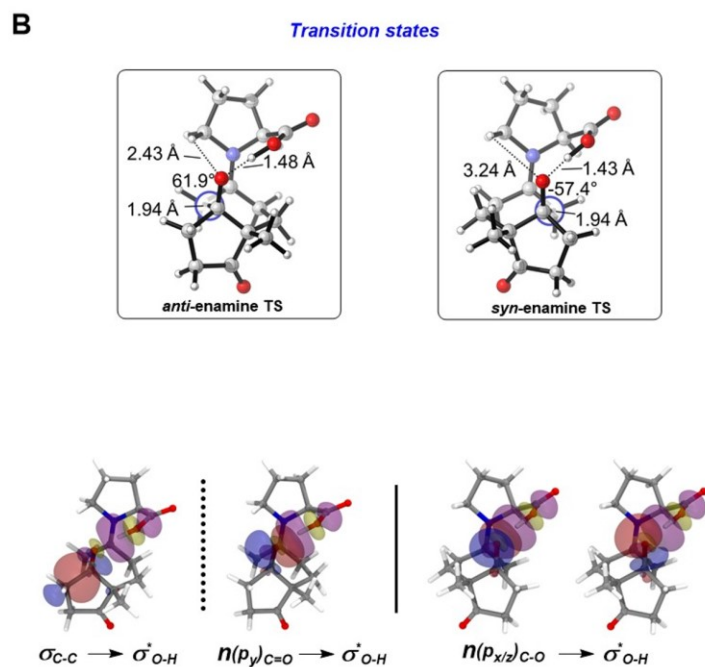
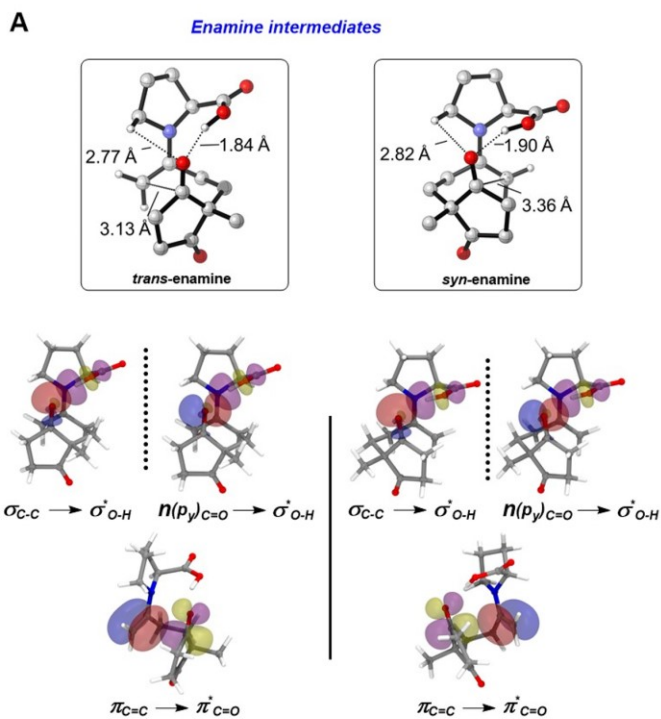
Compound ID	Concentration (μM)	% of hERG inhibition		Average % of hERG inhibition	SD
		Cell 1	Cell 2		
Dofetilide	0,00185	5,44	2,80	4,12	1,87
	0,00556	16,27	15,49	15,88	0,55
	0,01667	56,53	54,52	55,52	1,42
	0,05000	84,21	88,60	86,41	3,11
	0,15000	99,42	101,90	100,66	1,75

1.34 Annexe E : Structures de transition *anti* et *syn* calculées des réactions de HPESW catalysées par la proline



Niveau de théorie ω B97x-D/def2-TZVP dans le DMF. Les résultats ont été consolidés en utilisant la fonctionnelle M06-2X (valeurs entre parenthèses)

1.35 Annexe F: Délocalisations donneur-accepteur NBO pour les états de transition et les énamines *syn* et *anti*, pour la proline



1.36Annexe G : Données rayon X

1.36.12-(*tert*-Butyl) 3-ethyl (1*S*,3*S*,5*R*)-7,7-dichloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (2.45)

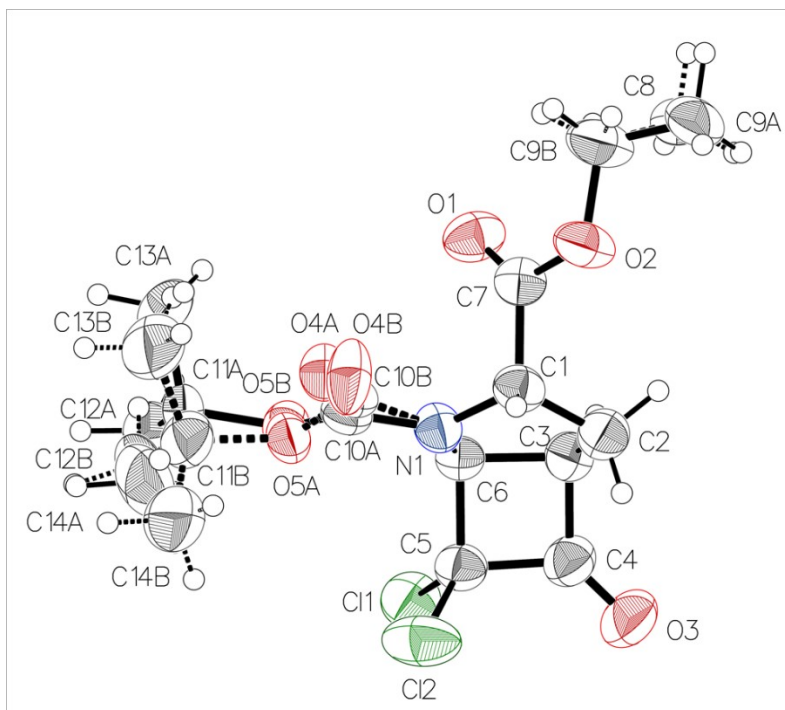


Table 1 Crystal data and structure refinement for han519.

Identification code	han519
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ NO ₅
Formula weight	352.20
Temperature/K	150
Crystal system	monoclinic
Space group	C2
a/Å	16.1023(8)

b/Å	9.4728(5)
c/Å	11.7087(6)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	106.547(2)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	1712.01(15)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.366
μ/mm^{-1}	2.354
F(000)	736.0
Crystal size/mm ³	0.3 × 0.12 × 0.06
Radiation	GaK α ($\lambda = 1.34139$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$ 6.852 to 121.788	
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 19, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	14481
Independent reflections	3920 [$R_{\text{int}} = 0.0709$, $R_{\text{sigma}} = 0.0608$]
Data/restraints/parameters	3920/310/275
Goodness-of-fit on F ²	1.082
Final R indexes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0680$, $wR_2 = 0.1786$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0801$, $wR_2 = 0.1932$

Largest diff. peak/hole / e Å⁻³ 0.34/-0.36

Flack parameter 0.00(3)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han519. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl1	2429.9 (9)	6488.5 (19)	8967.0 (12)	71.9 (5)
Cl2	2512.8 (14)	3520.6 (17)	8458.4 (16)	90.6 (6)
O1	2659 (3)	5865 (4)	3968 (4)	65.0 (9)
O2	1795 (3)	4190 (4)	2901 (3)	65.3 (10)
O3	548 (3)	5012 (8)	7472 (4)	91.7 (16)
N1	2715 (2)	4511 (5)	6076 (3)	50.5 (9)
C1	2107 (3)	4007 (5)	4974 (4)	51.7 (10)
C2	1222 (4)	4283 (8)	5135 (5)	66.1 (14)
C3	1373 (3)	5571 (6)	6015 (4)	56.1 (11)
C4	1186 (3)	5216 (6)	7173 (5)	58.8 (11)
C5	2161 (3)	5167 (5)	7858 (4)	52.4 (10)
C6	2358 (3)	5584 (5)	6663 (4)	47.2 (9)

C7	2244 (3)	4813 (5)	3915 (4)	50.5 (10)
C8	1797 (5)	4923 (8)	1806 (5)	79.0 (17)
C9A	1019 (7)	4534 (18)	872 (8)	83 (4)
C9B	1063 (9)	5800 (20)	1378 (14)	73 (5)
O4A	3947 (10)	3550 (16)	5746 (13)	59 (3)
O5A	4028 (9)	5230 (20)	7161 (18)	57 (4)
C10A	3594 (7)	4280 (30)	6354 (17)	55 (3)
C11A	4991 (7)	5270 (18)	7558 (10)	62 (3)
C12A	5137 (10)	6540 (20)	8405 (13)	86 (4)
C13A	5325 (9)	5680 (20)	6549 (13)	89 (4)
C14A	5313 (12)	3900 (20)	8206 (18)	110 (6)
O4B	3731 (18)	3320 (40)	5580 (30)	77 (7)
O5B	4015 (13)	4880 (40)	7170 (30)	58 (6)
C10B	3568 (12)	4340 (60)	6130 (30)	55 (3)
C11B	4954 (14)	4610 (40)	7692 (19)	78 (7)
C12B	5232 (17)	5750 (50)	8621 (19)	93 (8)
C13B	5438 (17)	4740 (60)	6790 (20)	110 (11)
C14B	5037 (19)	3140 (50)	8260 (30)	112 (11)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han519. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl1	77.9 (8)	85.7 (9)	56.2 (7)	-19.7 (6)	25.9 (6)	-10.2 (7)
Cl2	126.9 (15)	72.1 (9)	89.7 (11)	32.4 (8)	58 (1)	32.1 (9)
O1	82 (2)	55.8 (18)	63 (2)	-5.8 (16)	31.6 (18)	-13.8 (18)
O2	90 (3)	60 (2)	42.3 (16)	4.3 (14)	13.7 (16)	-12.3 (18)
O3	64 (2)	148 (5)	72 (3)	-10 (3)	34.1 (19)	-18 (3)
N1	48.9 (18)	59 (2)	43.4 (18)	-6.3 (16)	13.1 (15)	5.6 (16)
C1	60 (2)	51 (2)	45 (2)	-1.2 (18)	14.8 (19)	-1.8 (19)
C2	60 (3)	91 (4)	48 (2)	-9 (2)	17 (2)	-13 (3)
C3	50 (2)	67 (3)	52 (2)	4 (2)	15.5 (19)	4 (2)
C4	56 (2)	67 (3)	58 (3)	-4 (2)	23 (2)	-3 (2)
C5	57 (2)	55 (2)	48 (2)	-0.4 (19)	19.1 (18)	2 (2)
C6	50 (2)	51 (2)	42.1 (19)	0.2 (16)	16.3 (17)	-0.1 (16)
C7	57 (2)	47 (2)	49 (2)	-2.3 (17)	18.3 (18)	2.3 (18)
C8	104 (5)	79 (4)	53 (3)	17 (3)	20 (3)	-5 (3)
C9A	75 (6)	132 (11)	42 (4)	13 (6)	18 (4)	18 (6)
C9B	63 (8)	91 (11)	64 (8)	27 (8)	15 (6)	-8 (7)
O4A	49 (7)	70 (5)	55 (5)	-15 (4)	14 (5)	2 (5)

O5A	48 (5)	76 (7)	48 (5)	-11 (5)	14 (4)	-8 (4)
C10A	55 (3)	77 (4)	34 (8)	4 (6)	16 (3)	7 (2)
C11A	36 (4)	90 (8)	56 (5)	13 (5)	6 (3)	-1 (5)
C12A	66 (7)	125 (12)	64 (6)	-1 (8)	13 (5)	-27 (9)
C13A	61 (6)	128 (12)	87 (7)	6 (8)	33 (5)	-23 (7)
C14A	83 (10)	103 (11)	119 (12)	39 (9)	-9 (9)	10 (8)
O4B	40 (10)	100 (15)	87 (12)	-43 (9)	12 (8)	4 (9)
O5B	42 (8)	87 (15)	43 (8)	-1 (8)	9 (6)	10 (7)
C10B	55 (3)	77 (4)	34 (8)	4 (6)	16 (3)	7 (2)
C11B	55 (10)	120 (19)	62 (10)	-8 (13)	23 (8)	0 (13)
C12B	63 (10)	150 (20)	55 (10)	10 (13)	-5 (8)	-19 (15)
C13B	79 (13)	180 (30)	77 (13)	-18 (19)	37 (11)	-5 (18)
C14B	72 (14)	150 (30)	120 (20)	40 (20)	34 (13)	22 (16)

Table 4 Bond Lengths for han519.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Cl1	C5	1.767 (5)	C5	C6	1.570 (6)
Cl2	C5	1.738 (5)	C8	C9A	1.456 (14)
O1	C7	1.192 (6)	C8	C9B	1.413 (18)
O2	C7	1.338 (6)	O4A	C10A	1.242 (12)

O2	C8	1.458 (7)	O5A	C10A	1.344 (15)
O3	C4	1.191 (7)	O5A	C11A	1.488 (12)
N1	C1	1.460 (6)	C11A	C12A	1.535 (19)
N1	C6	1.436 (6)	C11A	C13A	1.483 (15)
N1	C10A	1.376 (11)	C11A	C14A	1.520 (19)
N1	C10B	1.368 (19)	O4B	C10B	1.23 (2)
C1	C2	1.512 (7)	O5B	C10B	1.33 (2)
C1	C7	1.525 (7)	O5B	C11B	1.482 (18)
C2	C3	1.570 (8)	C11B	C12B	1.51 (3)
C3	C4	1.509 (7)	C11B	C13B	1.49 (2)
C3	C6	1.550 (7)	C11B	C14B	1.53 (3)
C4	C5	1.547 (7)			

Table 5 Bond Angles for han519.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C7	O2	C8	115.7 (4)	O1	C7	O2	124.6 (4)
C6	N1	C1	113.3 (4)	O1	C7	C1	125.8 (4)
C10A	N1	C1	122.9 (7)	O2	C7	C1	109.5 (4)
C10A	N1	C6	121.6 (8)	C9A	C8	O2	108.8 (7)
C10B	N1	C1	114.3 (12)	C9B	C8	O2	112.4 (8)

C10B	N1	C6	126.7 (15)	C10A	O5A	C11A	121.7 (12)
N1	C1	C2	104.6 (4)	O4A	C10A	N1	124.1 (12)
N1	C1	C7	109.8 (4)	O4A	C10A	O5A	122.9 (15)
C2	C1	C7	112.0 (4)	O5A	C10A	N1	110.8 (12)
C1	C2	C3	103.9 (4)	O5A	C11A	C12A	100.3 (11)
C4	C3	C2	112.5 (4)	O5A	C11A	C14A	108.0 (12)
C4	C3	C6	90.0 (4)	C13A	C11A	O5A	109.9 (12)
C6	C3	C2	105.9 (4)	C13A	C11A	C12A	106.5 (11)
O3	C4	C3	135.2 (5)	C13A	C11A	C14A	118.2 (14)
O3	C4	C5	132.5 (5)	C14A	C11A	C12A	112.3 (11)
C3	C4	C5	92.3 (4)	C10B	O5B	C11B	122 (2)
C12	C5	C11	110.8 (3)	O4B	C10B	N1	116 (3)
C4	C5	C11	111.1 (3)	O4B	C10B	O5B	130 (3)
C4	C5	C12	113.7 (4)	O5B	C10B	N1	105.4 (19)
C4	C5	C6	87.9 (4)	O5B	C11B	C12B	103.3 (19)
C6	C5	C11	114.0 (3)	O5B	C11B	C13B	112 (2)
C6	C5	C12	117.4 (3)	O5B	C11B	C14B	107 (2)
N1	C6	C3	104.6 (4)	C12B	C11B	C14B	111 (2)
N1	C6	C5	117.3 (4)	C13B	C11B	C12B	110 (2)
C3	C6	C5	89.8 (3)	C13B	C11B	C14B	113 (2)

Table 6 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for han519.

Atom	x	y	z	U(eq)
H1	2189	2972	4877	62
H2A	1011	3450	5481	79
H2B	796	4521	4365	79
H3	1129	6489	5647	67
H6	2636	6530	6683	57
H8AA	1810	5956	1936	95
H8AB	2318	4656	1567	95
H8BC	2328	5506	1956	95
H8BD	1812	4218	1188	95
H9AA	994	3506	781	124
H9AB	1033	4972	120	124
H9AC	507	4864	1088	124
H9BA	536	5230	1249	110
H9BB	1078	6231	624	110
H9BC	1067	6538	1964	110
H12A	4946	7405	7945	129

H12B	5755	6616	8832	129
H12C	4804	6413	8980	129
H13A	5263	4888	5995	134
H13B	5938	5940	6852	134
H13C	4995	6492	6133	134
H14A	4945	3643	8711	164
H14B	5912	4021	8703	164
H14C	5291	3147	7623	164
H12D	5274	6654	8229	140
H12E	5798	5513	9168	140
H12F	4805	5837	9069	140
H13D	5284	3953	6225	166
H13E	6062	4716	7190	166
H13F	5288	5635	6362	166
H14D	5651	2918	8620	167
H14E	4736	3128	8883	167
H14F	4777	2436	7653	167

Table 7 Atomic Occupancy for han519.

Atom	Occupancy	Atom	Occupancy	Atom	Occupancy
-------------	------------------	-------------	------------------	-------------	------------------

H8AA	0.59 (2)	H8AB	0.59 (2)	H8BC	0.41 (2)
H8BD	0.41 (2)	C9A	0.59 (2)	H9AA	0.59 (2)
H9AB	0.59 (2)	H9AC	0.59 (2)	C9B	0.41 (2)
H9BA	0.41 (2)	H9BB	0.41 (2)	H9BC	0.41 (2)
O4A	0.64 (3)	O5A	0.64 (3)	C10A	0.64 (3)
C11A	0.64 (3)	C12A	0.64 (3)	H12A	0.64 (3)
H12B	0.64 (3)	H12C	0.64 (3)	C13A	0.64 (3)
H13A	0.64 (3)	H13B	0.64 (3)	H13C	0.64 (3)
C14A	0.64 (3)	H14A	0.64 (3)	H14B	0.64 (3)
H14C	0.64 (3)	O4B	0.36 (3)	O5B	0.36 (3)
C10B	0.36 (3)	C11B	0.36 (3)	C12B	0.36 (3)
H12D	0.36 (3)	H12E	0.36 (3)	H12F	0.36 (3)
C13B	0.36 (3)	H13D	0.36 (3)	H13E	0.36 (3)
H13F	0.36 (3)	C14B	0.36 (3)	H14D	0.36 (3)
H14E	0.36 (3)	H14F	0.36 (3)		

Experimental

A suitable crystal of $C_{14}H_{19}Cl_2NO_5$ han519 was selected and mounted on a Cryoloop on a Bruker Venture Metaljet diffractometer. The crystal was kept at 150 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the XT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

Crystal structure determination of han519

Crystal Data for $C_{14}H_{19}Cl_2NO_5$ ($M=352.20$ g/mol): monoclinic, space group C2 (no. 5), $a = 16.1023(8)$ Å, $b = 9.4728(5)$ Å, $c = 11.7087(6)$ Å, $\beta = 106.547(2)^\circ$, $V = 1712.01(15)$ Å³, $Z = 4$, $T = 150$ K, $\mu(\text{GaK}\alpha) = 2.354$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.366$ g/cm³, 14481 reflections measured ($6.852^\circ \leq 2\theta \leq 121.788^\circ$), 3920 unique ($R_{\text{int}} = 0.0709$, $R_{\text{sigma}} = 0.0608$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0680 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1932 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 310, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso

At 1.2 times of:

All C(H) groups, All C(H,H) groups, All C(H,H,H,H) groups

At 1.5 times of:

All C(H,H,H) groups

2. Restrained distances

N1-C10A \approx N1-C10B

with sigma of 0.02

3. Uiso/Uanis restraints and constraints

C9A \approx C9B \approx O4A \approx O5A \approx C10A \approx C11A \approx C12A \approx C13A

\approx C14A \approx O4B \approx O5B \approx C10B \approx C11B \approx C12B \approx C13B

\approx C14B: within 2A with sigma of 0.04 and sigma for terminal atoms of 0.08

Uanis(C9A) \approx Ueq, Uanis(C9B) \approx Ueq, Uanis(O4A) \approx Ueq, Uanis(O5A)

\approx Ueq, Uanis(C10A) \approx Ueq, Uanis(C11A) \approx Ueq, Uanis(C12A) \approx Ueq,

Uanis(C13A) \approx Ueq, Uanis(C14A) \approx Ueq, Uanis(O4B) \approx Ueq, Uanis(O5B)

\approx Ueq, Uanis(C10B) \approx Ueq, Uanis(C11B) \approx Ueq, Uanis(C12B) \approx Ueq,

Uanis(C13B) \approx Ueq, Uanis(C14B) \approx Ueq: with sigma of 0.1 and sigma for terminal atoms of 0.2

Uanis(C10A) = Uanis(C10B)

4. Same fragment restrains

{O4A, O5A, C10A, C11A, C12A, C13A, C14A} sigma for 1-2: 0.02, 1-3: 0.04

as

{O4B, O5B, C10B, C11B, C12B, C13B, C14B}

5. Others

Sof(H8BC)=Sof(H8BD)=Sof(C9B)=Sof(H9BA)=Sof(H9BB)=Sof(H9BC)=1-FVAR(1)

Sof(H8AA)=Sof(H8AB)=Sof(C9A)=Sof(H9AA)=Sof(H9AB)=Sof(H9AC)=FVAR(1)

Sof(O4B)=Sof(O5B)=Sof(C10B)=Sof(C11B)=Sof(C12B)=Sof(H12D)=Sof(H12E)=Sof(H12F)=

Sof(C13B)=Sof(H13D)=Sof(H13E)=Sof(H13F)=Sof(C14B)=Sof(H14D)=Sof(H14E)=

Sof(H14F)=1-FVAR(2)

Sof(O4A)=Sof(O5A)=Sof(C10A)=Sof(C11A)=Sof(C12A)=Sof(H12A)=Sof(H12B)=Sof(H12C)=

Sof(C13A)=Sof(H13A)=Sof(H13B)=Sof(H13C)=Sof(C14A)=Sof(H14A)=Sof(H14B)=

Sof(H14C)=FVAR(2)

6.a Ternary CH refined with riding coordinates:

C1(H1), C3(H3), C6(H6)

6.b Secondary CH2 refined with riding coordinates:

C2(H2A,H2B), C8(H8AA,H8AB), C8(H8BC,H8BD)

6.c Me refined with riding coordinates:

C14B(H14D,H14E,H14F)

6.d Idealised Me refined as rotating group:

C9A(H9AA,H9AB,H9AC), C9B(H9BA,H9BB,H9BC), C12A(H12A,H12B,H12C), C13A(H13A,

H13B,H13C), C14A(H14A,H14B,H14C), C12B(H12D,H12E,H12F), C13B(H13D,H13E,H13F)

This report has been created with Olex2, compiled on 2017.03.28 svn.r3405 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

1.36.2 (1*R*,3*S*,6*R*,7*aS*)-Hexahydro-1*H*-1,6-epoxypyrrolizine-3-carboxylic acid (2.22).

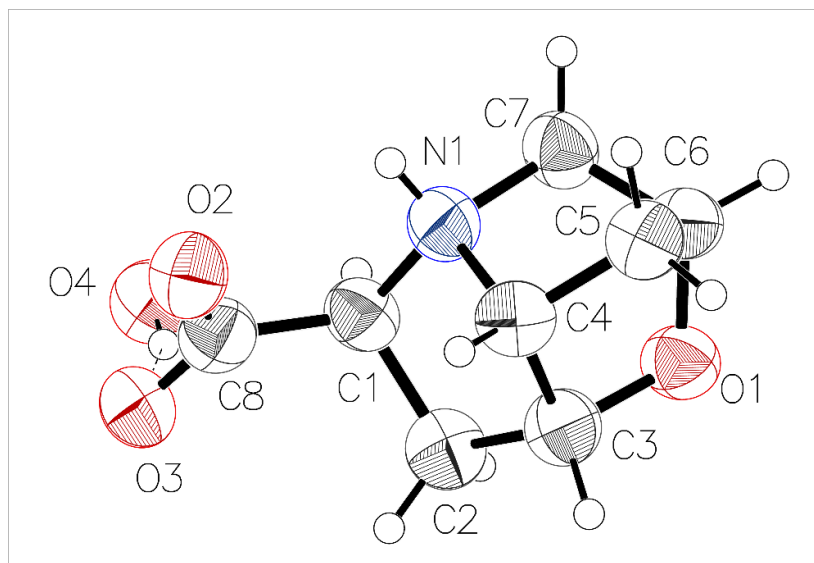


Table 1 Crystal data and structure refinement for han553(2).

Identification code	han553(2)
Empirical formula	C ₈ H ₁₃ NO ₄
Formula weight	187.19
Temperature/K	100
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	5.312(2)
b/Å	11.535(5)
c/Å	13.242(6)

$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	811.4(6)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.532
μ/mm^{-1}	1.043
F(000)	400.0
Crystal size/ mm^3	$0.12 \times 0.09 \times 0.08$
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54178$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	10.17 to 135.834
Index ranges	$-6 \leq h \leq 5, -13 \leq k \leq 13, -15 \leq l \leq 15$
Reflections collected	5786
Independent reflections	1468 [$R_{\text{int}} = 0.1030, R_{\text{sigma}} = 0.1040$]
Data/restraints/parameters	1468/3/131
Goodness-of-fit on F^2	0.911
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0649, wR_2 = 0.1316$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.1054, wR_2 = 0.1579$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.19/-0.26
Flack parameter	0.5(9)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han553(2). U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U(eq)$
O1	8269 (8)	6312 (3)	5082 (3)	61.5 (12)
O2	1738 (8)	3161 (3)	5637 (3)	64.6 (13)
O3	3817 (8)	2854 (4)	7099 (3)	64.2 (13)
N1	5387 (11)	4357 (5)	4757 (4)	56.7 (14)
C1	5868 (12)	3944 (5)	5812 (5)	56.1 (17)
C2	6415 (12)	5074 (5)	6411 (5)	60.9 (17)
C3	5997 (11)	6045 (5)	5658 (5)	59.4 (17)
C4	4233 (12)	5564 (5)	4854 (5)	57.6 (16)
C5	5057 (12)	6162 (5)	3886 (5)	60.1 (17)
C6	7833 (13)	5874 (5)	4070 (5)	58.2 (17)
C7	7777 (11)	4559 (5)	4143 (5)	59.5 (18)
C8	3577 (13)	3278 (5)	6217 (6)	60.0 (16)
O4	8415 (11)	1636 (4)	7126 (4)	69.8 (13)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han553(2). The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	56 (3)	67 (2)	61 (3)	-7 (2)	4 (3)	-2 (2)
O2	50 (3)	68 (3)	76 (3)	3 (2)	-3 (3)	-2 (2)
O3	61 (3)	69 (2)	63 (3)	4 (2)	7 (2)	-3 (2)
N1	52 (3)	58 (3)	60 (4)	-1 (3)	6 (3)	-1 (3)
C1	55 (4)	60 (3)	54 (4)	1 (3)	5 (3)	4 (3)
C2	55 (4)	68 (4)	59 (4)	4 (3)	-9 (4)	2 (4)
C3	51 (4)	63 (3)	64 (4)	-3 (3)	2 (3)	-1 (3)
C4	53 (4)	60 (3)	60 (4)	-2 (3)	-4 (4)	8 (3)
C5	54 (4)	63 (4)	63 (5)	0 (3)	-3 (4)	1 (3)
C6	62 (4)	59 (4)	54 (4)	-5 (3)	2 (4)	1 (3)
C7	52 (4)	64 (4)	63 (4)	1 (3)	8 (4)	2 (3)
C8	54 (4)	57 (3)	70 (5)	-6 (3)	6 (4)	3 (3)
O4	64 (3)	70 (3)	75 (3)	-1 (2)	2 (3)	1 (3)

Table 4 Bond Lengths for han553(2).

Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
O1	C3	1.461 (7)	C1	C2	1.554 (7)

O1	C6	1.451 (6)	C1	C8	1.536 (8)
O2	C8	1.250 (8)	C2	C3	1.516 (7)
O3	C8	1.273 (7)	C3	C4	1.523 (8)
N1	C1	1.498 (7)	C4	C5	1.520 (8)
N1	C4	1.527 (7)	C5	C6	1.531 (8)
N1	C7	1.525 (7)	C6	C7	1.521 (8)

Table 5 Bond Angles for han553(2).

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C6	O1	C3	106.1 (5)	C3	C4	N1	98.3 (5)
C1	N1	C4	106.3 (5)	C5	C4	N1	103.1 (5)
C1	N1	C7	113.8 (5)	C5	C4	C3	104.3 (5)
C7	N1	C4	103.9 (5)	C4	C5	C6	92.6 (5)
N1	C1	C2	104.0 (5)	O1	C6	C5	103.0 (5)
N1	C1	C8	110.5 (6)	O1	C6	C7	106.9 (5)
C8	C1	C2	112.9 (5)	C7	C6	C5	102.0 (5)
C3	C2	C1	104.9 (5)	C6	C7	N1	101.7 (5)
O1	C3	C2	112.2 (5)	O2	C8	O3	126.9 (6)
O1	C3	C4	102.7 (5)	O2	C8	C1	117.3 (6)
C2	C3	C4	106.3 (5)	O3	C8	C1	115.7 (6)

Table 6 Hydrogen Bonds for han553(2).

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N1	H1	O2 ¹	0.840 (3)	2.56 (6)	3.037 (7)	117 (5)
N1	H1	O4 ²	0.840 (3)	2.26 (4)	2.937 (8)	138 (6)
O4	H4A	O3	0.880 (3)	1.97 (2)	2.818 (7)	162 (6)
O4	H4B	O2 ³	0.880 (3)	2.54 (7)	3.177 (7)	130 (7)
O4	H4B	O3 ³	0.880 (3)	2.35 (3)	3.195 (8)	160 (8)

¹1/2+X,1/2-Y,1-Z; ²-1/2+X,1/2-Y,1-Z; ³1+X,+Y,+Z

Table 7 Torsion Angles for han553(2).

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1	C3	C4	N1	77.1 (5)	C3	O1	C6	C5	38.8 (5)
O1	C3	C4	C5	-28.8 (6)	C3	O1	C6	C7	-68.2 (6)
O1	C6	C7	N1	67.0 (6)	C3	C4	C5	C6	48.9 (6)
N1	C1	C2	C3	4.3 (6)	C4	N1	C1	C2	-30.7 (6)
N1	C1	C8	O2	1.1 (7)	C4	N1	C1	C8	90.7 (6)
N1	C1	C8	O3	177.8 (5)	C4	N1	C7	C6	6.1 (6)
N1	C4	C5	C6	-53.3 (5)	C4	C5	C6	O1	-53.0 (5)
C1	N1	C4	C3	44.2 (6)	C4	C5	C6	C7	57.8 (6)

C1 N1 C4 C5	151.1 (5)	C5 C6 C7 N1	-40.7 (6)
C1 N1 C7 C6	-109.0 (6)	C6 O1 C3 C2	107.6 (5)
C1 C2 C3 O1	-87.9 (6)	C6 O1 C3 C4	-6.2 (5)
C1 C2 C3 C4	23.6 (6)	C7 N1 C1 C2	83.0 (6)
C2 C1 C8 O2	117.0 (6)	C7 N1 C1 C8	-155.6 (5)
C2 C1 C8 O3	-66.3 (7)	C7 N1 C4 C3	-76.2 (5)
C2 C3 C4 N1	-40.9 (6)	C7 N1 C4 C5	30.7 (6)
C2 C3 C4 C5	-146.8 (5)	C8 C1 C2 C3	-115.5 (5)

Table 8 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for han553(2).

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	7385.76	3430.91	5821.92	67
H2A	5253.88	5149.46	6992.4	73
H2B	8169.01	5079.88	6663.99	73
H3	5283.96	6751.77	5989	71
H4	2393.65	5594.38	5012.67	69
H5A	4707.02	7004.96	3883.98	72
H5B	4368.21	5792.93	3269.97	72
H6	9011.17	6185.9	3546.96	70

H7A	9281.26	4256.65	4497.74	71
H7B	7661.16	4195.57	3467.33	71
H1	4600 (100)	3820 (40)	4460 (40)	80 (20)
H4A	7190 (80)	2150 (40)	7140 (50)	90 (30)
H4B	9670 (100)	2130 (60)	7110 (70)	140 (40)

Experimental

Single crystals of $C_8H_{13}NO_4$ han553(2) were crystallized from $CHCl_3$. A suitable crystal was selected and mounted on a cryoloop on a Bruker Smart APEX diffractometer. The crystal was kept at 100 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the ShelXT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

Crystal structure determination of han553(2)

Crystal Data for $C_8H_{13}NO_4$ ($M=187.19$ g/mol): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (no. 19), $a = 5.312(2)$ Å, $b = 11.535(5)$ Å, $c = 13.242(6)$ Å, $V = 811.4(6)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100$ K, $\mu(CuK\alpha) = 1.043$ mm⁻¹, $D_{calc} = 1.532$ g/cm³, 5786 reflections measured ($10.17^\circ \leq 2\theta \leq 135.834^\circ$), 1468 unique ($R_{int} = 0.1030$, $R_{\sigma} = 0.1040$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0649 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1579 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 3, number of constraints - unknown.

Details:

1. Twinned data refinement
Scales: 0.5(9)
0.5(9)
2. Fixed Uiso
At 1.2 times of:
All C(H) groups, All C(H,H) groups
3. Restrained distances
O4-H4A = O4-H4B
0.88 with sigma of 0.002
N1-H1
0.84 with sigma of 0.002
- 4.a Ternary CH refined with riding coordinates:
C1 (H1A), C3 (H3), C4 (H4), C6 (H6)
- 4.b Secondary CH2 refined with riding coordinates:
C2 (H2A,H2B), C5 (H5A,H5B), C7 (H7A,H7B)

This report has been created with Olex2, compiled on 2018.05.29 svn.r3508 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

1.36.3 (+/-) (3*R*,3*aS*,6*aS*)-5-methyl-3-phenylhexahydro-2*H*-furo[2,3-*c*]pyrrol-3-ol
(3.20).

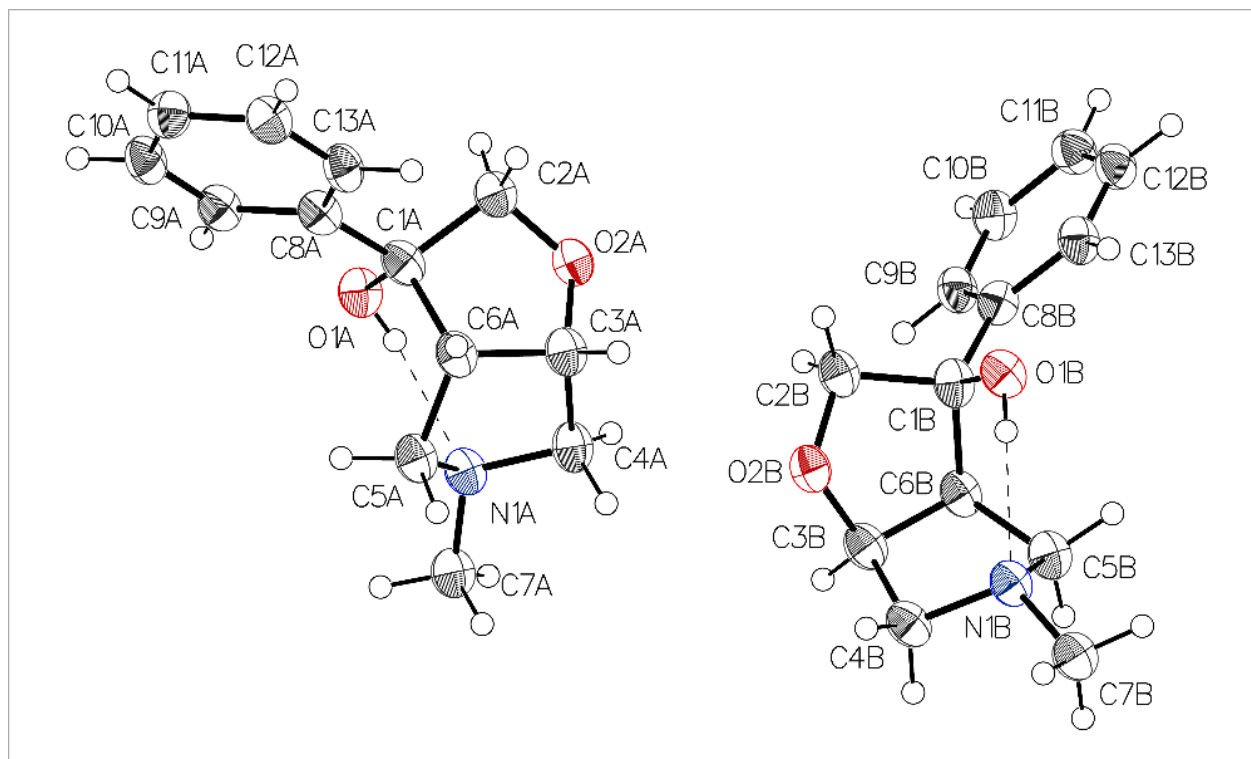


Table 1 Crystal data and structure refinement for han561(2).

Identification code	han561(2)
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂
Formula weight	219.27
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	7.6789(6)
b/Å	10.9680(8)

c/Å	27.007(2)
α /°	90
β /°	91.279(4)
γ /°	90
Volume/Å ³	2274.1(3)
Z	8
ρ_{calc} /cm ³	1.281
μ /mm ⁻¹	0.690
F(000)	944.0
Crystal size/mm ³	0.36 × 0.06 × 0.06
Radiation	CuK α (λ = 1.54178)
2 θ range for data collection/°	6.546 to 140.406
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13, -32 ≤ l ≤ 32
Reflections collected	36387
Independent reflections	36387 [R_{int} = 0.0827, R_{sigma} = 0.1165]
Data/restraints/parameters	36387/0/294
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	R_1 = 0.0673, wR_2 = 0.1752
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0800, wR_2 = 0.1834
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.47/-0.23

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han561(2). U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1A	7602 (3)	5111.2 (15)	6009.7 (7)	34.8 (4)
O2A	6957 (3)	3243.4 (16)	5281.1 (7)	34.8 (5)
N1A	4127 (3)	4721.2 (18)	5826.5 (8)	32.5 (5)
C1A	7787 (4)	3823 (2)	6085.2 (10)	33.2 (6)
C2A	8436 (4)	3253 (2)	5604.6 (10)	33.7 (6)
C3A	5484 (4)	2910 (2)	5570.7 (10)	35.2 (6)
C4A	3953 (4)	3751 (2)	5452.4 (10)	36.0 (6)
C5A	4523 (4)	4032 (2)	6285.0 (10)	34.9 (6)
C6A	5982 (4)	3195 (2)	6118.5 (10)	31.1 (6)
C7A	2577 (4)	5492 (2)	5848.9 (10)	37.3 (6)
C8A	8984 (4)	3630 (2)	6531.6 (10)	32.1 (6)
C9A	9612 (4)	4598 (2)	6818.2 (10)	34.7 (6)
C10A	10727 (4)	4395 (2)	7216.4 (11)	37.4 (6)
C11A	11275 (4)	3225 (2)	7343.1 (11)	36.9 (6)

C12A	10641 (4)	2246 (2)	7062.8 (10)	36.5 (6)
C13A	9517 (4)	2440 (2)	6662.9 (10)	35.1 (6)
O1B	2836 (3)	-114.7 (15)	3979.3 (7)	34.9 (4)
O2B	2322 (3)	1743.5 (15)	4709.1 (7)	34.5 (4)
N1B	-620 (3)	301.9 (18)	4173.5 (8)	32.0 (5)
C1B	3014 (4)	1174 (2)	3905.2 (10)	33.2 (6)
C2B	3757 (4)	1733 (2)	4386.0 (10)	33.2 (6)
C3B	815 (4)	2106 (2)	4421.3 (10)	35.0 (6)
C4B	-733 (4)	1296 (2)	4541.7 (10)	34.8 (6)
C5B	-284 (4)	972 (2)	3710.9 (10)	35.3 (6)
C6B	1214 (4)	1804 (2)	3874.1 (10)	31.4 (6)
C7B	-2182 (4)	-462 (2)	4152.1 (11)	37.7 (6)
C8B	4145 (3)	1373 (2)	3460.0 (10)	31.5 (6)
C9B	4645 (4)	2558 (2)	3328.9 (10)	34.1 (6)
C10B	5718 (4)	2757 (2)	2930.1 (11)	36.7 (6)
C11B	6313 (4)	1776 (2)	2650.9 (11)	36.9 (6)
C12B	5782 (4)	608 (2)	2774.3 (10)	36.1 (6)
C13B	4723 (4)	404 (2)	3170.9 (10)	34.6 (6)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han561(2). The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1A	45.4 (12)	19.0 (8)	39.8 (11)	2.7 (7)	-0.1 (8)	-0.7 (7)
O2A	41.8 (12)	30.4 (10)	32.4 (10)	-2.3 (7)	1.8 (8)	0.6 (7)
N1A	42.0 (14)	21.1 (10)	34.3 (12)	1.2 (8)	1.4 (9)	1.1 (8)
C1A	41.9 (16)	20.3 (12)	37.5 (15)	0.0 (9)	5.2 (11)	3.0 (10)
C2A	39.7 (16)	27.2 (13)	34.1 (15)	0.7 (9)	1.1 (11)	0.8 (10)
C3A	43.7 (17)	23.5 (12)	38.2 (15)	-1.0 (10)	0.6 (11)	-1.2 (11)
C4A	47.4 (18)	23.8 (12)	36.7 (15)	-1.8 (10)	-0.3 (12)	-3.2 (10)
C5A	45.4 (17)	23.5 (12)	35.8 (15)	0.1 (9)	2.5 (12)	-1.2 (10)
C6A	40.8 (16)	18.2 (11)	34.2 (14)	1.1 (9)	2.6 (11)	-0.2 (9)
C7A	45.1 (18)	28.0 (13)	38.6 (15)	0.3 (10)	0.6 (12)	-1.2 (11)
C8A	38.4 (15)	24.7 (12)	33.4 (14)	2.4 (10)	6.1 (11)	-1.5 (10)
C9A	41.9 (17)	23.6 (12)	38.8 (15)	0.2 (10)	6.6 (12)	-2.2 (10)
C10A	45.8 (17)	26.3 (13)	40.2 (16)	-6.2 (10)	6.0 (12)	-4.4 (11)
C11A	40.4 (17)	35.0 (15)	35.2 (15)	0.9 (10)	-2.6 (12)	0.3 (11)
C12A	44.1 (17)	24.3 (13)	41.0 (16)	1.7 (10)	1.7 (12)	2.6 (10)
C13A	45.3 (17)	26.2 (12)	34.1 (14)	-3.9 (10)	4.4 (11)	-3.6 (11)
O1B	44.6 (12)	19.7 (8)	40.5 (11)	2.7 (7)	4.4 (8)	0.7 (7)

O2B	42.6 (12)	29.1 (9)	32.0 (10)	-2.3 (7)	2.6 (8)	-1.1 (7)
N1B	40.6 (14)	20.6 (10)	34.9 (12)	1.0 (8)	3.9 (9)	-0.8 (8)
C1B	44.2 (17)	17.8 (11)	37.6 (15)	0.4 (9)	-0.1 (11)	-2.6 (10)
C2B	43.1 (17)	24.3 (12)	32.2 (14)	-0.3 (9)	2.6 (11)	-0.7 (10)
C3B	44.1 (17)	22.7 (12)	38.3 (15)	-1.4 (10)	3.7 (11)	3.2 (11)
C4B	42.8 (16)	23.2 (12)	38.6 (15)	0.2 (10)	6.3 (11)	2.7 (10)
C5B	44.3 (17)	24.9 (12)	36.8 (15)	1.5 (10)	0.8 (11)	0.8 (11)
C6B	41.8 (17)	19.7 (11)	32.9 (14)	1.0 (9)	4.6 (11)	-1.5 (9)
C7B	44.2 (18)	29.8 (13)	39.1 (15)	0.6 (10)	2.4 (12)	1.1 (11)
C8B	34.9 (15)	26.0 (12)	33.4 (14)	1.8 (10)	-3.0 (11)	-0.1 (10)
C9B	39.8 (16)	25.9 (12)	36.4 (15)	-4.2 (10)	-0.1 (11)	0.5 (10)
C10B	45.2 (18)	24.8 (13)	40.0 (15)	1.5 (10)	0.7 (12)	-3.8 (10)
C11B	38.3 (17)	36.5 (15)	36.0 (16)	-0.1 (10)	4.2 (12)	-1.6 (11)
C12B	40.7 (16)	28.5 (13)	38.9 (15)	-5.5 (10)	-1.2 (11)	3.4 (11)
C13B	43.9 (17)	23.1 (12)	36.7 (14)	-0.9 (9)	-1.7 (11)	1.4 (10)

Table 4 Bond Lengths for han561(2).

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1A	C1A	1.434 (3)	O1B	C1B	1.435 (3)
O2A	C2A	1.417 (3)	O2B	C2B	1.420 (3)

O2A	C3A	1.437 (3)	O2B	C3B	1.436 (3)
N1A	C4A	1.471 (3)	N1B	C4B	1.480 (3)
N1A	C5A	1.476 (3)	N1B	C5B	1.478 (3)
N1A	C7A	1.462 (3)	N1B	C7B	1.463 (3)
C1A	C2A	1.534 (4)	C1B	C2B	1.534 (4)
C1A	C6A	1.553 (4)	C1B	C6B	1.546 (4)
C1A	C8A	1.514 (4)	C1B	C8B	1.515 (4)
C3A	C4A	1.522 (4)	C3B	C4B	1.525 (4)
C3A	C6A	1.552 (4)	C3B	C6B	1.552 (4)
C5A	C6A	1.524 (4)	C5B	C6B	1.525 (4)
C8A	C9A	1.394 (4)	C8B	C9B	1.403 (3)
C8A	C13A	1.411 (4)	C8B	C13B	1.397 (4)
C9A	C10A	1.378 (4)	C9B	C10B	1.388 (4)
C10A	C11A	1.391 (4)	C10B	C11B	1.397 (4)
C11A	C12A	1.395 (4)	C11B	C12B	1.388 (4)
C12A	C13A	1.384 (4)	C12B	C13B	1.377 (4)

Table 5 Bond Angles for han561(2).

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C2A	O2A	C3A	107.2 (2)	C2B	O2B	C3B	107.2 (2)

C4A	N1A	C5A	102.68 (19)	C5B	N1B	C4B	102.44 (19)
C7A	N1A	C4A	112.6 (2)	C7B	N1B	C4B	112.8 (2)
C7A	N1A	C5A	114.4 (2)	C7B	N1B	C5B	114.2 (2)
O1A	C1A	C2A	108.3 (2)	O1B	C1B	C2B	108.1 (2)
O1A	C1A	C6A	111.1 (2)	O1B	C1B	C6B	111.1 (2)
O1A	C1A	C8A	107.9 (2)	O1B	C1B	C8B	108.1 (2)
C2A	C1A	C6A	100.1 (2)	C2B	C1B	C6B	100.5 (2)
C8A	C1A	C2A	114.4 (2)	C8B	C1B	C2B	113.9 (2)
C8A	C1A	C6A	114.7 (2)	C8B	C1B	C6B	114.8 (2)
O2A	C2A	C1A	104.7 (2)	O2B	C2B	C1B	104.1 (2)
O2A	C3A	C4A	110.2 (2)	O2B	C3B	C4B	110.2 (2)
O2A	C3A	C6A	106.7 (2)	O2B	C3B	C6B	106.4 (2)
C4A	C3A	C6A	104.5 (2)	C4B	C3B	C6B	104.5 (2)
N1A	C4A	C3A	103.6 (2)	N1B	C4B	C3B	103.2 (2)
N1A	C5A	C6A	101.5 (2)	N1B	C5B	C6B	101.4 (2)
C3A	C6A	C1A	103.6 (2)	C1B	C6B	C3B	103.8 (2)
C5A	C6A	C1A	114.4 (2)	C5B	C6B	C1B	114.6 (2)
C5A	C6A	C3A	103.6 (2)	C5B	C6B	C3B	103.9 (2)
C9A	C8A	C1A	122.1 (2)	C9B	C8B	C1B	119.9 (2)
C9A	C8A	C13A	118.0 (3)	C13B	C8B	C1B	121.9 (2)

C13A C8A C1A	119.8 (2)	C13B C8B C9B	118.1 (3)
C10A C9A C8A	120.8 (2)	C10B C9B C8B	120.8 (2)
C9A C10A C11A	121.4 (3)	C9B C10B C11B	120.3 (2)
C10A C11A C12A	118.4 (3)	C12B C11B C10B	118.7 (3)
C13A C12A C11A	120.6 (2)	C13B C12B C11B	121.2 (3)
C12A C13A C8A	120.7 (2)	C12B C13B C8B	120.8 (2)

Table 6 Hydrogen Bonds for han561(2).

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
O1A	H1A	N1A	0.84	2.03	2.736 (3)	140.9
C7A	H7AA	O2A ¹	0.98	2.44	3.378 (3)	159.6
O1B	H1B	N1B	0.84	2.02	2.755 (3)	145.7
C7B	H7BA	O2B ²	0.98	2.41	3.386 (3)	172.0

¹1-X,1-Y,1-Z; ²-X,-Y,1-Z

Table 7 Torsion Angles for han561(2).

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1A	C1A	C2A	O2A	-75.1 (3)	O1B	C1B	C2B	O2B	-75.5 (2)
O1A	C1A	C6A	C3A	87.3 (2)	O1B	C1B	C6B	C3B	88.1 (2)
O1A	C1A	C6A	C5A	-24.8 (3)	O1B	C1B	C6B	C5B	-24.4 (3)

O1A C1A C8A C9A	4.6 (4)	O1B C1B C8B C9B	-174.9 (2)
O1A C1A C8A C13A	-174.3 (2)	O1B C1B C8B C13B	4.9 (3)
O2A C3A C4A N1A	-93.0 (2)	O2B C3B C4B N1B	-91.4 (2)
O2A C3A C6A C1A	5.2 (2)	O2B C3B C6B C1B	3.6 (2)
O2A C3A C6A C5A	124.9 (2)	O2B C3B C6B C5B	123.7 (2)
N1A C5A C6A C1A	77.6 (3)	N1B C5B C6B C1B	78.5 (3)
N1A C5A C6A C3A	-34.4 (2)	N1B C5B C6B C3B	-34.0 (2)
C1A C8A C9A C10A	-178.7 (3)	C1B C8B C9B C10B	178.3 (2)
C1A C8A C13A C12A	178.5 (3)	C1B C8B C13B C12B	-178.6 (2)
C2A O2A C3A C4A	134.4 (2)	C2B O2B C3B C4B	135.8 (2)
C2A O2A C3A C6A	21.5 (2)	C2B O2B C3B C6B	23.1 (2)
C2A C1A C6A C3A	-27.0 (2)	C2B C1B C6B C3B	-26.1 (2)
C2A C1A C6A C5A	-139.1 (2)	C2B C1B C6B C5B	-138.7 (2)
C2A C1A C8A C9A	125.3 (3)	C2B C1B C8B C9B	-54.7 (3)
C2A C1A C8A C13A	-53.6 (3)	C2B C1B C8B C13B	125.1 (3)
C3A O2A C2A C1A	-40.1 (2)	C3B O2B C2B C1B	-40.9 (2)
C4A N1A C5A C6A	49.1 (3)	C4B N1B C5B C6B	49.4 (3)
C4A C3A C6A C1A	-111.6 (2)	C4B C3B C6B C1B	-113.1 (2)
C4A C3A C6A C5A	8.1 (3)	C4B C3B C6B C5B	7.0 (3)
C5A N1A C4A C3A	-44.1 (3)	C5B N1B C4B C3B	-45.1 (3)

C6A C1A C2A O2A	41.2 (2)	C6B C1B C2B O2B	41.0 (2)
C6A C1A C8A C9A	-119.8 (3)	C6B C1B C8B C9B	60.4 (3)
C6A C1A C8A C13A	61.3 (3)	C6B C1B C8B C13B	-119.8 (3)
C6A C3A C4A N1A	21.3 (3)	C6B C3B C4B N1B	22.6 (3)
C7A N1A C4A C3A	-167.7 (2)	C7B N1B C4B C3B	-168.3 (2)
C7A N1A C5A C6A	171.5 (2)	C7B N1B C5B C6B	171.8 (2)
C8A C1A C2A O2A	164.4 (2)	C8B C1B C2B O2B	164.4 (2)
C8A C1A C6A C3A	-150.0 (2)	C8B C1B C6B C3B	-148.8 (2)
C8A C1A C6A C5A	97.9 (3)	C8B C1B C6B C5B	98.6 (3)
C8A C9A C10A C11A	0.6 (5)	C8B C9B C10B C11B	0.2 (4)
C9A C8A C13A C12A	-0.4 (4)	C9B C8B C13B C12B	1.2 (4)
C9A C10A C11A C12A	-1.3 (5)	C9B C10B C11B C12B	1.3 (4)
C10A C11A C12A C13A	1.2 (5)	C10B C11B C12B C13B	-1.6 (4)
C11A C12A C13A C8A	-0.3 (4)	C11B C12B C13B C8B	0.3 (4)
C13A C8A C9A C10A	0.3 (4)	C13B C8B C9B C10B	-1.5 (4)

Table 8 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for han561(2).

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	6664.11	5251.85	5854.14	52

H2AA	9384.97	3747.32	5464.74	40
H2AB	8869.09	2414.5	5664.41	40
H3A	5163.79	2033.19	5523.62	42
H4AA	4028.11	4087.24	5113.46	43
H4AB	2831.34	3314.55	5482.83	43
H5AA	3500.25	3561.15	6393.54	42
H5AB	4921.24	4578.66	6556.44	42
H6A	6047.93	2436.04	6323.1	37
H7AA	2399.45	5912.16	5531.48	56
H7AB	2735.07	6095.64	6113.66	56
H7AC	1558.91	4985.27	5916.45	56
H9A	9267.52	5407.13	6737.97	42
H10A	11129.13	5068.1	7408.48	45
H11A	12063.46	3095.24	7614.11	44
H12A	10983.41	1438.87	7147.21	44
H13A	9100.33	1764.74	6474.71	42
H1B	1867.23	-261.95	4104.46	52
H2BA	4721.72	1230.44	4524.1	40
H2BB	4189.63	2570.33	4328.28	40
H3B	540.75	2990.09	4467.01	42

H4BA	-631.05	975.49	4883.78	42
H4BB	-1844.46	1747.43	4502.82	42
H5BA	-1315.45	1447.64	3599.02	42
H5BB	66.27	414.24	3442.71	42
H6B	1250.57	2559.45	3667.07	38
H7BA	-2346.45	-847.03	4475.11	57
H7BB	-2047.83	-1093.48	3899.17	57
H7BC	-3198.45	43.6	4067.66	57
H9B	4244.52	3232.36	3515.4	41
H10B	6049.32	3564.57	2846.54	44
H11B	7067.23	1905.64	2381.79	44
H12B	6155.18	-64.3	2581.71	43
H13B	4381.79	-405.1	3248.82	42

Experimental

A suitable crystal of C₁₃H₁₇NO₂ han561(2), was selected and mounted on a cryoloop on a Bruker Smart APEX diffractometer. The crystal was kept at 100 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the ShelXT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.

Crystal structure determination of han5612

Crystal Data for C₁₃H₁₇NO₂ (*M* = 219.27 g/mol): monoclinic, space group P2₁/c (no. 14), *a* = 7.6789(6) Å, *b* = 10.9680(8) Å, *c* = 27.007(2) Å, β = 91.279(4)°, *V* = 2274.1(3) Å³, *Z* = 8, *T* = 100 K, μ (CuK α) = 0.690 mm⁻¹, *D*_{calc} = 1.281 g/cm³, 36387 reflections measured (6.546° ≤ 2 Θ ≤ 140.406°), 36387 unique (*R*_{int} = ?, *R*_{sigma} = 0.1165) which were used in all calculations. The final *R*₁ was 0.0673 (*I* > 2 σ (*I*)) and *wR*₂ was 0.1834 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 0, number of constraints - unknown.

Details:

1. Twinned data refinement

Scales: 0.833(5)

0.167(5)

2. Fixed Uiso

At 1.2 times of:

All C(H) groups, All C(H,H) groups

At 1.5 times of:

All C(H,H,H) groups, All O(H) groups

3.a Ternary CH refined with riding coordinates:

C3A(H3A), C6A(H6A), C3B(H3B), C6B(H6B)

3.b Secondary CH2 refined with riding coordinates:

C2A(H2AA,H2AB), C4A(H4AA,H4AB), C5A(H5AA,H5AB), C2B(H2BA,H2BB), C4B(H4BA,
H4BB), C5B(H5BA,H5BB)

3.c Aromatic/amide H refined with riding coordinates:

C9A(H9A), C10A(H10A), C11A(H11A), C12A(H12A), C13A(H13A), C9B(H9B),
C10B(H10B), C11B(H11B), C12B(H12B), C13B(H13B)

3.d Idealised Me refined as rotating group:

C7A(H7AA,H7AB,H7AC), C7B(H7BA,H7BB,H7BC)

3.e Idealised tetrahedral OH refined as rotating group:

O1A(H1A), O1B(H1B)

This report has been created with Olex2, compiled on 2018.05.29 svn.r3508 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

1.36.4 *tert*-butyl (3*R*,4*R*)-3-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate ((+)-3.39)

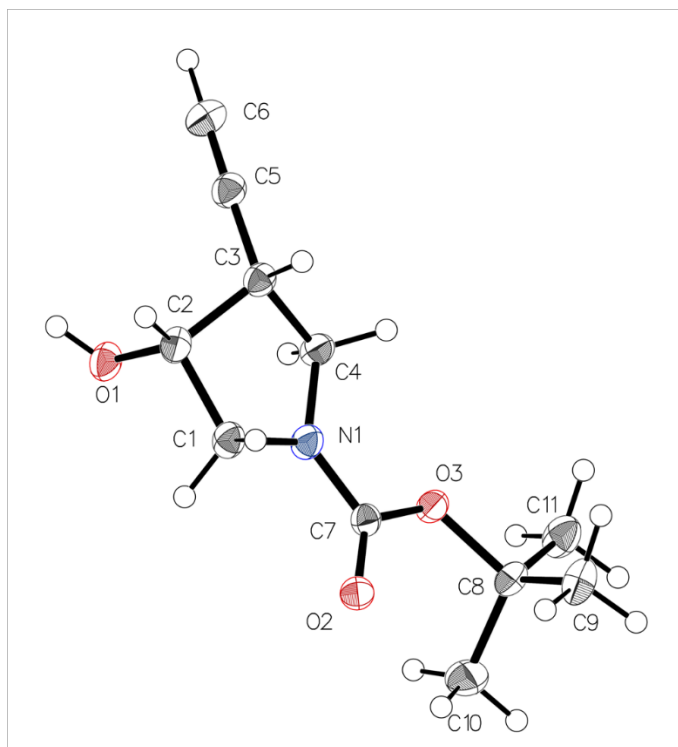


Table 1 Crystal data and structure refinement for han566.

Identification code	han566
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃
Formula weight	211.25
Temperature/K	100
Crystal system	trigonal
Space group	P3 ₂
a/Å	8.9989(3)
b/Å	8.9989(3)
c/Å	12.3309(5)

$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	120
Volume/ \AA^3	864.78(7)
Z	3
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.217
μ/mm^{-1}	0.723
F(000)	342.0
Crystal size/ mm^3	$0.38 \times 0.16 \times 0.09$
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54178$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	11.354 to 140.254
Index ranges	$-10 \leq h \leq 10, -10 \leq k \leq 10, -15 \leq l \leq 14$
Reflections collected	22717
Independent reflections	2114 [$R_{\text{int}} = 0.0338, R_{\text{sigma}} = 0.0133$]
Data/restraints/parameters	2114/1/140
Goodness-of-fit on F^2	1.067
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0263, wR_2 = 0.0700$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0279, wR_2 = 0.0711$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.25/-0.25
Flack parameter	0.03(5)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han566. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	10029.6 (16)	7980.1 (16)	4022.3 (10)	27.6 (3)
O2	5947.3 (15)	6467.1 (15)	6883.8 (10)	23.8 (3)
O3	4297.4 (14)	4342.8 (15)	5678.1 (9)	22.0 (3)
N1	7121.2 (17)	5754.8 (19)	5502.9 (12)	23.9 (3)
C1	8888 (2)	7029 (2)	5803.5 (14)	24.3 (4)
C2	9952 (2)	6905 (2)	4883.5 (14)	22.7 (3)
C3	8881 (2)	4992 (2)	4562.1 (13)	21.6 (3)
C4	7037 (2)	4667 (2)	4592.9 (14)	22.9 (3)
C5	9347 (2)	4546 (2)	3523.2 (14)	24.5 (4)
C6	9686 (2)	4156 (3)	2682.7 (16)	29.8 (4)
C7	5780 (2)	5577 (2)	6083.0 (13)	19.8 (3)
C8	2642 (2)	3804 (2)	6239.2 (14)	23.4 (4)
C9	2597 (2)	2957 (3)	7312.4 (16)	32.6 (4)
C10	2379 (2)	5336 (3)	6371.8 (18)	35.0 (4)

C11 1351 (2) 2512 (3) 5443.3 (16) 32.5 (4)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han566. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	24.8 (6)	28.7 (6)	31.4 (7)	11.4 (5)	6.8 (5)	15.0 (5)
O2	26.3 (6)	22.5 (6)	20.4 (6)	-2.0 (5)	2.1 (5)	10.6 (5)
O3	19.0 (6)	23.6 (6)	21.5 (6)	-1.0 (4)	2.4 (4)	9.3 (5)
N1	19.3 (7)	23.0 (7)	24.1 (7)	-3.8 (5)	1.4 (5)	6.6 (6)
C1	19.5 (8)	23.5 (8)	24.0 (9)	-2.6 (6)	-0.3 (6)	6.5 (6)
C2	19.2 (7)	23.5 (8)	24.6 (8)	5.0 (6)	1.9 (6)	9.9 (6)
C3	21.3 (8)	24.6 (8)	20.3 (8)	3.0 (6)	1.8 (6)	12.6 (7)
C4	20.1 (8)	25.2 (8)	21.8 (8)	-3.2 (6)	1.2 (6)	10.2 (6)
C5	22.2 (8)	26.7 (8)	26.2 (9)	3.0 (6)	2.0 (6)	13.3 (7)
C6	29.4 (9)	37.6 (10)	25.8 (9)	0.7 (7)	4.3 (7)	19.1 (8)
C7	21.2 (8)	19.2 (7)	18.9 (8)	2.9 (6)	1.6 (6)	9.9 (6)
C8	17.6 (8)	27.1 (8)	24.9 (9)	1.4 (6)	3.6 (6)	10.8 (7)
C9	24.4 (8)	37.9 (10)	29.8 (9)	9.5 (7)	5.0 (7)	11.3 (8)
C10	27.3 (9)	35.9 (10)	47.9 (12)	-1.6 (8)	1.8 (8)	20.3 (8)
C11	21.1 (8)	37.0 (10)	32.4 (10)	-4.2 (8)	-0.1 (7)	9.3 (7)

Table 4 Bond Lengths for han566.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C2	1.415 (2)	C2	C3	1.546 (2)
O2	C7	1.232 (2)	C3	C4	1.535 (2)
O3	C7	1.335 (2)	C3	C5	1.465 (2)
O3	C8	1.4867 (18)	C5	C6	1.182 (3)
N1	C1	1.469 (2)	C8	C9	1.518 (2)
N1	C4	1.466 (2)	C8	C10	1.520 (3)
N1	C7	1.342 (2)	C8	C11	1.521 (2)
C1	C2	1.524 (2)			

Table 5 Bond Angles for han566.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C7	O3	C8	121.28 (12)	N1	C4	C3	101.64 (13)
C4	N1	C1	112.88 (13)	C6	C5	C3	178.51 (19)
C7	N1	C1	121.10 (14)	O2	C7	O3	125.94 (15)
C7	N1	C4	125.83 (14)	O2	C7	N1	122.66 (15)
N1	C1	C2	103.27 (13)	O3	C7	N1	111.40 (14)
O1	C2	C1	109.08 (13)	O3	C8	C9	109.91 (14)

O1	C2	C3	111.06 (14)	O3	C8	C10	109.80 (13)
C1	C2	C3	101.99 (13)	O3	C8	C11	101.95 (13)
C4	C3	C2	102.60 (13)	C9	C8	C10	112.61 (16)
C5	C3	C2	115.12 (14)	C9	C8	C11	111.14 (15)
C5	C3	C4	113.57 (14)	C10	C8	C11	110.91 (16)

Table 6 Hydrogen Bonds for han566.

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
O1	H1	O2 ¹	0.84	2.00	2.8007 (17)	159.9
C9	H9C	O2	0.98	2.59	3.134 (2)	114.9
C10	H10A	O2	0.98	2.38	2.911 (2)	113.2

¹2-Y,1+X-Y,-1/3+Z

Table 7 Torsion Angles for han566.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O1	C2	C3	C4	-74.03 (16)	C4	N1	C7	O2	175.22 (15)
O1	C2	C3	C5	49.84 (18)	C4	N1	C7	O3	-4.8 (2)
N1	C1	C2	O1	85.85 (16)	C5	C3	C4	N1	-
N1	C1	C2	C3	-31.68 (16)	C7	O3	C8	C9	160.29 (14)
									-66.49 (19)

C1 N1 C4 C3 16.25 (17) C7 O3 C8 C10 57.92 (19)
 C1 N1 C7 O2 0.6 (2) C7 O3 C8 C11 175.56 (14)
 C1 N1 C7 O3 179.45 (14) C7 N1 C1 C2 174.78 (15)
 C1 C2 C3 C4 42.06 (15) C7 N1 C4 C3 158.74 (16)
 C1 C2 C3 C5 165.94 (14) C8 O3 C7 O2 -5.5 (2)
 C2 C3 C4 N1 -35.39 (15) C8 O3 C7 N1 174.54 (13)
 C4 N1 C1 C2 9.96 (17)

Table 8 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for han566.

Atom	x	y	z	U(eq)
H1	10995.35	8412.05	3722.02	41
H1A	9207.07	6741.24	6508.86	29
H1B	9036.25	8193.71	5846.27	29
H2	11124.83	7203.5	5136.28	27
H3	9007.35	4288.66	5144.07	26
H4A	6732.79	5025.48	3908.22	27
H4B	6199.29	3443.55	4732.9	27
H6	9959.11	3842.79	2007.32	36

H9A	2886.87	2054.74	7192.84	49
H9B	1444.47	2451.54	7625.99	49
H9C	3430.79	3817.27	7811.6	49
H10A	3130.63	6082.81	6948.84	53
H10B	1180.38	4934.74	6562.63	53
H10C	2658.18	5979.2	5689.54	53
H11A	1407.09	3090.46	4758.42	49
H11B	193.27	2014.37	5747.66	49
H11C	1621.08	1598.95	5310.86	49

Experimental

Single crystals of $C_{11}H_{17}NO_3$ han566, were crystallized from DCM. A suitable crystal was selected and mounted on a cryoloop on a Bruker Smart APEX diffractometer. The crystal was kept at 100 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the XT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

Crystal structure determination of han566

Crystal Data for $C_{11}H_{17}NO_3$ ($M=211.25$ g/mol): trigonal, space group $P3_2$ (no. 145), $a = 8.9989(3)$ Å, $c = 12.3309(5)$ Å, $V = 864.78(7)$ Å³, $Z = 3$, $T = 100$ K, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0.723$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.217$ g/cm³, 22717 reflections measured ($11.354^\circ \leq 2\theta \leq 140.254^\circ$), 2114 unique ($R_{\text{int}} = 0.0338$, $R_{\text{sigma}} = 0.0133$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0263 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.0711 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 1, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso
At 1.2 times of:
All C(H) groups, All C(H,H) groups
At 1.5 times of:
All C(H,H,H) groups, All O(H) groups
- 2.a Ternary CH refined with riding coordinates:
C2(H2), C3(H3)
- 2.b Secondary CH2 refined with riding coordinates:
C1(H1A,H1B), C4(H4A,H4B)
- 2.c Idealised Me refined as rotating group:
C9(H9A,H9B,H9C), C10(H10A,H10B,H10C), C11(H11A,H11B,H11C)

2.d Idealised tetrahedral OH refined as rotating group:
O1(H1)
2.e :
C6(H6)

1.36.5 (1*R*,3*R*,5*R*)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.26).

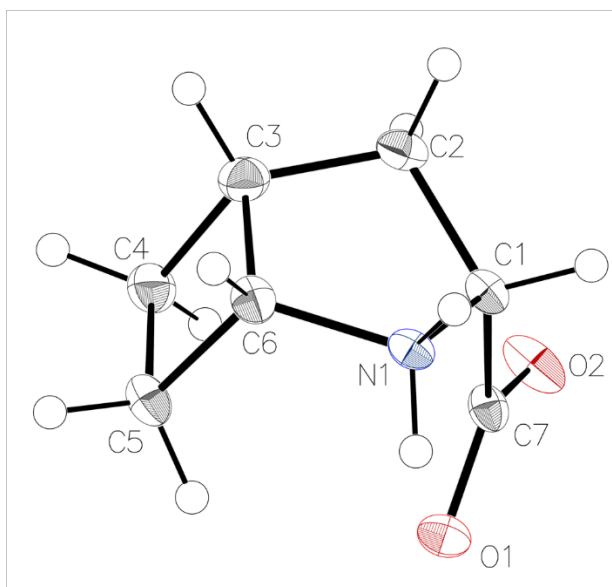


Table 1 Crystal data and structure refinement for han526.

Identification code	han526
Empirical formula	C ₇ H ₁₁ NO ₂
Formula weight	141.17
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁
a/Å	5.28430(7)
b/Å	9.55030(13)
c/Å	6.61740(9)
α/°	90

$\beta/^\circ$	99.1230(4)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	329.734(8)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.422
μ/mm^{-1}	0.860
F(000)	152.0
Crystal size/ mm^3	$0.24 \times 0.16 \times 0.04$
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54178$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$ 13.552 to 144.672	
Index ranges	$-6 \leq h \leq 6, -11 \leq k \leq 11, -8 \leq l \leq 8$
Reflections collected	13824
Independent reflections	1296 [$R_{\text{int}} = 0.0147, R_{\text{sigma}} = 0.0068$]
Data/restraints/parameters	1296/1/99
Goodness-of-fit on F^2	1.039
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0272, wR_2 = 0.0721$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0272, wR_2 = 0.0722$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.23/-0.13
Flack parameter	0.09(3)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han526. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	7002 (2)	4408.9 (13)	5053 (2)	18.1 (3)
O(2)	7407 (3)	6714.8 (15)	4637 (2)	25.2 (3)
N(1)	1847 (3)	4407.4 (15)	4022 (2)	14.6 (3)
C(1)	3184 (3)	5796.1 (18)	4219 (3)	14.8 (4)
C(2)	2207 (3)	6536.7 (19)	2186 (3)	18.7 (4)
C(3)	1741 (4)	5367 (2)	600 (3)	21.3 (4)
C(4)	4171 (4)	4672 (2)	-42 (3)	22.6 (4)
C(5)	3526 (3)	3284.6 (19)	971 (3)	19.4 (4)
C(6)	1292 (3)	4017 (2)	1798 (3)	17.9 (4)
C(7)	6131 (3)	5620 (2)	4677 (3)	15.9 (4)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han526. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(1)	12.4 (5)	17.2 (7)	25.3 (6)	2.3 (5)	4.9 (5)	1.0 (5)
O(2)	14.0 (6)	15.5 (6)	47.7 (9)	-6.9 (6)	9.7 (6)	-3.3 (5)

N(1)	9.9 (6)	13.9 (8)	20.6 (7)	-0.1 (6)	4.3 (5)	0.1 (6)
C(1)	11.8 (8)	13.1 (8)	20.1 (8)	-2.0 (7)	5.0 (6)	-1.2 (7)
C(2)	17.2 (8)	16.6 (9)	23.2 (9)	3.4 (7)	6.2 (6)	3.8 (7)
C(3)	19.0 (9)	23.9 (10)	20.7 (9)	2.2 (7)	2.7 (7)	4.3 (8)
C(4)	25.0 (9)	24.1 (10)	20.4 (9)	1.2 (7)	8.4 (7)	5.1 (8)
C(5)	16.7 (8)	18.1 (9)	24.2 (9)	-5.2 (7)	5.8 (7)	-0.4 (7)
C(6)	11.8 (7)	20.5 (9)	21.4 (9)	-4.0 (7)	2.4 (6)	-0.6 (7)
C(7)	13.1 (8)	17.7 (9)	17.9 (8)	-3.7 (7)	5.4 (6)	-0.4 (7)

Table 4 Bond Lengths for han526.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O(1)	C(7)	1.255 (2)	C(2)	C(3)	1.526 (3)
O(2)	C(7)	1.247 (2)	C(3)	C(4)	1.563 (3)
N(1)	C(1)	1.499 (2)	C(3)	C(6)	1.552 (3)
N(1)	C(6)	1.502 (2)	C(4)	C(5)	1.547 (3)
C(1)	C(2)	1.535 (3)	C(5)	C(6)	1.545 (2)
C(1)	C(7)	1.548 (2)			

Table 5 Bond Angles for han526.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C(1)	N(1)	C(6)	108.74 (14)	C(5)	C(4)	C(3)	89.94 (14)
N(1)	C(1)	C(2)	104.07 (14)	C(6)	C(5)	C(4)	89.95 (14)
N(1)	C(1)	C(7)	111.50 (14)	N(1)	C(6)	C(3)	105.80 (15)
C(2)	C(1)	C(7)	114.19 (14)	N(1)	C(6)	C(5)	114.70 (13)
C(3)	C(2)	C(1)	105.12 (14)	C(5)	C(6)	C(3)	90.46 (14)
C(2)	C(3)	C(4)	116.60 (16)	O(1)	C(7)	C(1)	117.73 (15)
C(2)	C(3)	C(6)	106.15 (15)	O(2)	C(7)	O(1)	126.47 (16)
C(6)	C(3)	C(4)	89.12 (14)	O(2)	C(7)	C(1)	115.80 (16)

Table 6 Hydrogen Bonds for han526.

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N(1)	H(1A)	O(1) ¹	0.91 (3)	1.85 (3)	2.752 (2)	170 (2)
N(1)	H(1A)	O(2) ¹	0.91 (3)	2.64 (3)	3.2906 (19)	129 (2)
N(1)	H(1B)	O(2) ²	0.93 (3)	1.95 (3)	2.728 (2)	140 (2)

¹-1+X,+Y,+Z; ²1-X,-1/2+Y,1-Z

Table 7 Torsion Angles for han526.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
---	---	---	---	---------	---	---	---	---	---------

N(1) C(1) C(2) C(3)	-32.06 (17)	C(2) C(3) C(6) C(5)	123.02 (15)
N(1) C(1) C(7) O(1)	-7.9 (2)	C(3) C(4) C(5) C(6)	-5.54 (14)
N(1) C(1) C(7) O(2)	172.21 (15)	C(4) C(3) C(6) N(1)	110.36 (14)
C(1) N(1) C(6) C(3)	-13.29 (17)	C(4) C(3) C(6) C(5)	-5.52 (14)
C(1) N(1) C(6) C(5)	84.72 (17)	C(4) C(5) C(6) N(1)	102.08 (17)
C(1) C(2) C(3) C(4)	-73.1 (2)	C(4) C(5) C(6) C(3)	5.58 (15)
C(1) C(2) C(3) C(6)	24.20 (18)	C(6) N(1) C(1) C(2)	28.26 (16)
C(2) C(1) C(7) O(1)	125.53 (17)	C(6) N(1) C(1) C(7)	-95.30 (16)
C(2) C(1) C(7) O(2)	54.6 (2)	C(6) C(3) C(4) C(5)	5.51 (14)
C(2) C(3) C(4) C(5)	113.18 (17)	C(7) C(1) C(2) C(3)	89.74 (17)
C(2) C(3) C(6) N(1)	-7.14 (17)		

Table 8 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for han526.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(1)	2608.72	6334.35	5360.68	18
H(2A)	599.84	7051.25	2265.99	22
H(2B)	3501.49	7205.86	1835.68	22
H(3)	350.28	5574.34	-572.4	26

H(4A)	4104.35	4601.89	-1542.05	27
H(4B)	5802.04	5101.23	612.74	27
H(5A)	2966.84	2527.31	-21.12	23
H(5B)	4901.18	2954.2	2059.11	23
H(6)	-420.43	3569.99	1365.88	22
H(1A)	320 (50)	4480 (30)	4480 (40)	25 (6)
H(1B)	2810 (50)	3710 (30)	4750 (40)	24 (6)

Experimental

A suitable crystal of C₇H₁₁NO₂ han526, was selected and mounted on a cryoloop on a Bruker Smart APEX diffractometer. The crystal was kept at 100 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the SHELXT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

Crystal structure determination of han526

Crystal Data for C₇H₁₁NO₂ (*M* = 141.17 g/mol): monoclinic, space group P2₁ (no. 4), *a* = 5.28430(7) Å, *b* = 9.55030(13) Å, *c* = 6.61740(9) Å, β = 99.1230(4)°, *V* = 329.734(8) Å³, *Z* = 2, *T* = 100 K, μ (CuK α) = 0.860 mm⁻¹, *D*_{calc} = 1.422 g/cm³, 13824 reflections measured (13.552° ≤ 2 θ ≤ 144.672°), 1296 unique (*R*_{int} = 0.0147, *R*_{sigma} = 0.0068) which were used in all calculations. The final *R*₁ was 0.0272 (*I* > 2 σ (*I*)) and *wR*₂ was 0.0722 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 1, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso
At 1.2 times of:
All C(H) groups, All C(H,H) groups
- 2.a Ternary CH refined with riding coordinates:
C1(H1), C3(H3), C6(H6)
- 2.b Secondary CH₂ refined with riding coordinates:
C2(H2A,H2B), C4(H4A,H4B), C5(H5A,H5B)

This report has been created with Olex2, compiled on Nov 21 2019 18:26:39 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

1.36.6(1*R*,3*S*,5*R*)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.27)

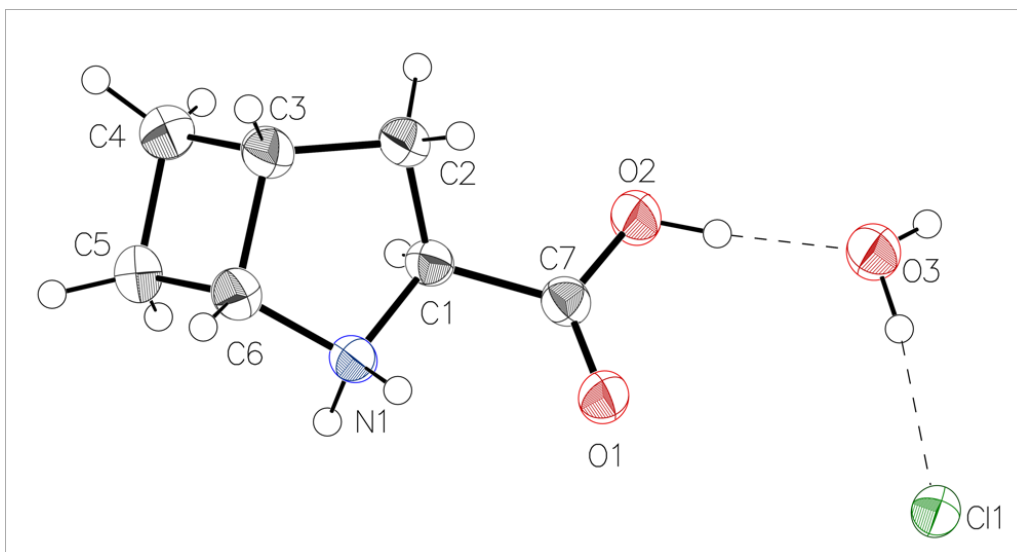


Table 1 Crystal data and structure refinement for han527.

Identification code	han527
Empirical formula	C ₇ H ₁₄ ClNO ₃
Formula weight	195.64
Temperature/K	150
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	7.2340(6)
b/Å	10.1941(8)
c/Å	13.0701(10)
α/°	90
β/°	90

$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	963.84(13)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.348
μ/mm^{-1}	2.155
F(000)	416.0
Crystal size/ mm^3	$0.3 \times 0.05 \times 0.03$
Radiation	GaK α ($\lambda = 1.34139$)
2θ range for data collection/ $^\circ$	9.572 to 121.448
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, -13 \leq k \leq 13, -16 \leq l \leq 16$
Reflections collected	10311
Independent reflections	2213 [$R_{\text{int}} = 0.0574, R_{\text{sigma}} = 0.0387$]
Data/restraints/parameters	2213/0/130
Goodness-of-fit on F^2	1.070
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0301, wR_2 = 0.0777$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0308, wR_2 = 0.0789$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.21/-0.24
Flack parameter	0.003(12)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han527. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl1	-135.1 (6)	2819.4 (5)	6711.7 (4)	33.19 (17)
O1	4611 (2)	3733.5 (15)	5688.2 (13)	37.3 (4)
O2	4729 (2)	5887.9 (15)	6020.1 (14)	43.3 (4)
N1	7822 (3)	3736.9 (18)	4608.5 (14)	29.5 (4)
C1	7161 (3)	4999.8 (19)	5058.0 (15)	28.6 (4)
C2	6990 (3)	5913 (2)	4127.9 (18)	40.0 (5)
C3	8583 (3)	5512 (3)	3426.9 (19)	41.4 (5)
C4	10559 (4)	5933 (3)	3760 (3)	52.4 (7)
C5	11006 (3)	4501 (2)	4051 (2)	39.9 (5)
C6	9069 (3)	4078 (2)	3717.9 (16)	33.8 (5)
C7	5358 (3)	4788.8 (19)	5622.9 (15)	29.7 (4)
O3	1333 (2)	5713.6 (18)	6642.7 (14)	40.1 (4)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han527. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl1	32.1 (2)	31.8 (3)	35.7 (3)	-0.21 (17)	4.77 (19)	-0.82 (19)

O1	32.2 (8)	29.4 (7)	50.2 (9)	-3.5 (6)	6.9 (6)	-3.7 (6)
O2	40.7 (9)	28.9 (7)	60.2 (10)	-7.9 (7)	17.4 (8)	-1.0 (7)
N1	26.5 (8)	25.5 (8)	36.6 (9)	0.0 (7)	0.4 (7)	1.2 (7)
C1	27.5 (9)	24.4 (9)	34.1 (10)	-0.1 (8)	0.3 (8)	0.4 (8)
C2	39.0 (11)	36.0 (11)	44.9 (12)	11.5 (10)	9.7 (9)	10.8 (9)
C3	41.7 (11)	40.8 (13)	41.7 (12)	11.3 (10)	9.5 (10)	11.4 (10)
C4	42.6 (13)	34.8 (13)	79.6 (19)	6.6 (12)	17.2 (13)	0.8 (11)
C5	30.7 (11)	40.0 (12)	49.0 (13)	2.9 (10)	7.6 (9)	3.5 (9)
C6	34.4 (10)	32.3 (11)	34.8 (11)	-0.1 (8)	4.3 (8)	3.7 (8)
C7	28.3 (10)	29 (1)	31.8 (9)	-0.5 (7)	-1.4 (7)	1.2 (8)
O3	41.3 (8)	33.4 (9)	45.5 (9)	-6.3 (8)	8.3 (8)	-0.6 (7)

Table 4 Bond Lengths for han527.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C7	1.207 (3)	C2	C3	1.528 (3)
O2	C7	1.316 (2)	C3	C4	1.555 (4)
N1	C1	1.494 (3)	C3	C6	1.550 (3)
N1	C6	1.513 (3)	C4	C5	1.543 (4)
C1	C2	1.536 (3)	C5	C6	1.530 (3)
C1	C7	1.514 (3)			

Table 5 Bond Angles for han527.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1	N1	C6	107.17 (16)	C5	C4	C3	90.01 (19)
N1	C1	C2	103.70 (16)	C6	C5	C4	90.26 (19)
N1	C1	C7	110.19 (16)	N1	C6	C3	105.70 (17)
C7	C1	C2	113.73 (17)	N1	C6	C5	113.09 (18)
C3	C2	C1	104.56 (18)	C5	C6	C3	90.66 (19)
C2	C3	C4	116.8 (2)	O1	C7	O2	125.17 (19)
C2	C3	C6	106.03 (19)	O1	C7	C1	123.15 (18)
C6	C3	C4	89.06 (19)	O2	C7	C1	111.69 (17)

Table 6 Hydrogen Bonds for han527.

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
O2	H2	O3	0.89 (3)	1.71 (4)	2.594 (2)	171 (3)
N1	H1A	Cl1 ¹	0.92 (4)	2.29 (4)	3.173 (2)	161 (3)
N1	H1B	Cl1 ²	0.91 (3)	2.42 (3)	3.2581 (19)	154 (2)
N1	H1B	O1 ¹	0.91 (3)	2.39 (3)	2.858 (2)	112 (2)
O3	H3A	Cl1	0.89 (5)	2.28 (5)	3.1369 (19)	162 (4)
O3	H3B	Cl1 ³	0.81 (4)	2.36 (4)	3.1599 (19)	169 (3)

$^1/2+X,1/2-Y,1-Z; ^21+X,+Y,+Z; ^3-X,1/2+Y,3/2-Z$

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for han527.

Atom	x	y	z	U(eq)
H2	3620 (50)	5810 (30)	6300 (20)	50 (8)
H1A	6830 (50)	3260 (40)	4380 (30)	66 (10)
H1B	8520 (40)	3260 (30)	5060 (20)	38 (7)
H1	8113	5352	5540	34
H2A	5785	5789	3782	48
H2B	7109	6843	4336	48
H3	8325	5643	2682	50
H4A	11324	6275	3191	63
H4B	10573	6543	4349	63
H5A	12008	4109	3635	48
H5B	11245	4375	4790	48
H6	9036	3441	3137	41
H3A	910 (70)	4920 (50)	6810 (40)	99 (15)
H3B	880 (50)	6210 (40)	7060 (30)	61 (10)

Experimental

A suitable crystal of $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ han527 was selected and mounted on a cryoloop on a Bruker Venture Metaljet diffractometer. The crystal was kept at 150 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the XT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. C71, 3-8.

Crystal structure determination of han527

Crystal Data for $C_7H_{14}ClNO_3$ ($M=195.64$ g/mol): orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (no. 19), $a = 7.2340(6)$ Å, $b = 10.1941(8)$ Å, $c = 13.0701(10)$ Å, $V = 963.84(13)$ Å³, $Z = 4$, $T = 150$ K, $\mu(\text{GaK}\alpha) = 2.155$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.348$ g/cm³, 10311 reflections measured ($9.572^\circ \leq 2\theta \leq 121.448^\circ$), 2213 unique ($R_{\text{int}} = 0.0574$, $R_{\text{sigma}} = 0.0387$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0301 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.0789 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 0, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso

At 1.2 times of:

All C(H) groups, All C(H,H) groups

2.a Ternary CH refined with riding coordinates:

C1(H1), C3(H3), C6(H6)

2.b Secondary CH2 refined with riding coordinates:

C2(H2A,H2B), C4(H4A,H4B), C5(H5A,H5B)

This report has been created with Olex2, compiled on 2017.08.10 svn.r3458 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

1.36.7 (1*R*,3*R*,5*R*)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3-carboxylic acid (4.32)

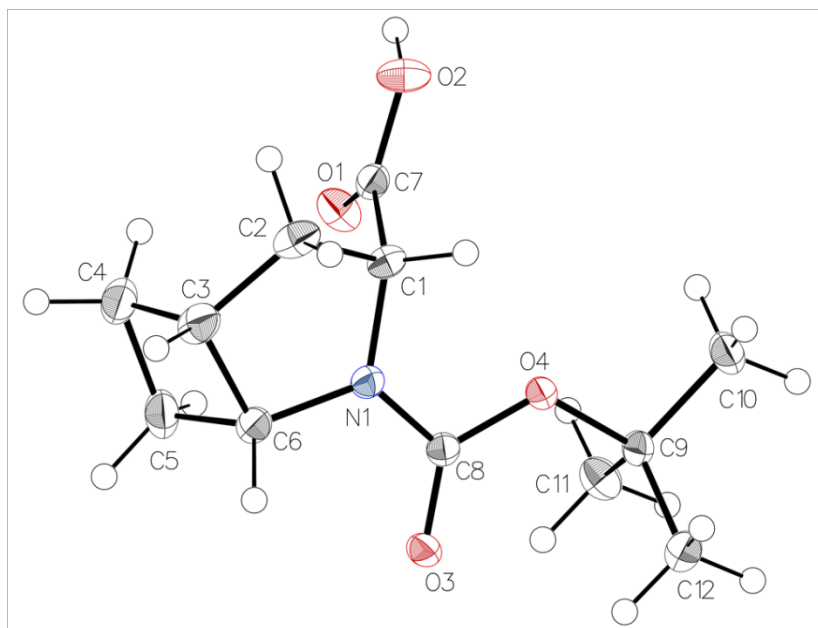


Table 1 Crystal data and structure refinement for han528.

Identification code	han528
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₉ NO ₄
Formula weight	241.28
Temperature/K	100
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	6.64820(10)
b/Å	13.0584(2)
c/Å	14.8798(2)
α/°	90

$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	1291.79(3)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.241
μ/mm^{-1}	0.768
F(000)	520.0
Crystal size/ mm^3	$0.23 \times 0.21 \times 0.08$
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54178$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	13.698 to 144.478
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8, -16 \leq k \leq 16, -18 \leq l \leq 18$
Reflections collected	35128
Independent reflections	2502 [$R_{\text{int}} = 0.0233, R_{\text{sigma}} = 0.0086$]
Data/restraints/parameters	2502/0/161
Goodness-of-fit on F^2	1.088
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0265, wR_2 = 0.0689$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0265, wR_2 = 0.0689$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.19/-0.12
Flack parameter	0.06(3)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han528. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	5258.2 (17)	4978.7 (8)	1939.5 (8)	24.8 (3)
O2	2244.4 (17)	5674.8 (9)	2238.5 (8)	26.2 (3)
O3	6834.9 (15)	2462.1 (8)	3547.0 (7)	19.5 (2)
O4	5423.4 (15)	3965.2 (8)	4005.4 (7)	18.8 (2)
N1	4163.3 (19)	3162.1 (9)	2822.2 (8)	17.0 (3)
C1	2695 (2)	3975.4 (11)	2695.5 (9)	18.0 (3)
C2	1047 (2)	3457.7 (12)	2120.7 (11)	24.3 (3)
C3	2161 (3)	2626.2 (12)	1588.9 (11)	26.4 (4)
C4	3580 (3)	2944.5 (14)	803.3 (11)	32.2 (4)
C5	5392 (3)	2493.8 (13)	1323 (1)	27.7 (4)
C6	4035 (2)	2341.5 (11)	2154.5 (10)	20.0 (3)
C7	3587 (2)	4921.3 (11)	2243.8 (9)	17.9 (3)
C8	5579 (2)	3148.8 (10)	3464.7 (9)	15.9 (3)
C9	6839 (2)	4137.0 (11)	4759.2 (9)	17.2 (3)
C10	6064 (3)	5130.0 (12)	5160.0 (11)	26.7 (4)
C11	8955 (2)	4280.3 (12)	4394.6 (11)	23.7 (3)

C12 6703 (2) 3278.2 (12) 5444.9 (10) 22.5 (3)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han528. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	26.4 (6)	18.3 (5)	29.8 (6)	-0.6 (4)	9.9 (5)	-3.0 (5)
O2	22.0 (6)	18.7 (6)	37.9 (6)	10.1 (5)	-0.3 (5)	0.9 (4)
O3	22.0 (5)	15.3 (5)	21.1 (5)	-3.5 (4)	-4.3 (4)	2.6 (4)
O4	21.4 (5)	18.3 (5)	16.9 (5)	-3.9 (4)	-4.0 (4)	5.3 (4)
N1	20.7 (6)	15.1 (6)	15.3 (5)	1.2 (4)	-1.2 (5)	0.0 (5)
C1	17.1 (6)	18.5 (7)	18.2 (6)	4.8 (5)	-0.9 (6)	-0.5 (6)
C2	22.5 (7)	22.8 (7)	27.5 (8)	7.3 (6)	-7.6 (7)	-4.7 (6)
C3	31.8 (8)	20.3 (7)	27.1 (8)	1.2 (6)	-12.1 (7)	-5.9 (7)
C4	52.3 (11)	25.8 (8)	18.5 (7)	-0.8 (6)	-6.3 (7)	-1.7 (8)
C5	37.4 (9)	26.5 (8)	19.1 (7)	-5.8 (6)	0.9 (6)	-3.6 (7)
C6	27.1 (7)	14.5 (6)	18.4 (7)	0.5 (5)	-5.2 (6)	-4.2 (6)
C7	21.9 (7)	16.8 (7)	15.0 (6)	0.9 (5)	-1.6 (5)	-2.1 (6)
C8	18.2 (6)	14.2 (6)	15.3 (6)	1.2 (5)	1.0 (5)	-1.5 (5)
C9	18.1 (7)	17.5 (7)	16.2 (6)	-2.8 (5)	-2.7 (5)	0.4 (6)
C10	29.3 (8)	25.2 (8)	25.5 (8)	-10.5 (6)	-4.6 (7)	6.2 (7)

C11	22.5 (7)	19.9 (7)	28.6 (8)	-3.0 (6)	3.7 (7)	-3.0 (6)
C12	24.7 (7)	24.6 (8)	18.2 (7)	0.7 (6)	-1.4 (6)	-1.0 (6)

Table 4 Bond Lengths for han528.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C7	1.2024 (19)	C1	C7	1.5260 (19)
O2	C7	1.3283 (19)	C2	C3	1.534 (2)
O3	C8	1.2312 (17)	C3	C4	1.559 (2)
O4	C8	1.3398 (17)	C3	C6	1.549 (2)
O4	C9	1.4810 (17)	C4	C5	1.548 (2)
N1	C1	1.4545 (18)	C5	C6	1.544 (2)
N1	C6	1.4639 (19)	C9	C10	1.517 (2)
N1	C8	1.3417 (18)	C9	C11	1.520 (2)
C1	C2	1.546 (2)	C9	C12	1.519 (2)

Table 5 Bond Angles for han528.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C8	O4	C9	121.75 (11)	N1	C6	C5	114.54 (12)
C1	N1	C6	114.03 (11)	C5	C6	C3	90.22 (12)

C8	N1	C1	124.93 (12)	O1	C7	O2	124.92 (14)
C8	N1	C6	121.00 (12)	O1	C7	C1	125.11 (14)
N1	C1	C2	103.18 (11)	O2	C7	C1	109.97 (12)
N1	C1	C7	112.81 (12)	O3	C8	O4	124.90 (12)
C7	C1	C2	112.67 (12)	O3	C8	N1	123.79 (13)
C3	C2	C1	104.64 (12)	O4	C8	N1	111.30 (12)
C2	C3	C4	119.36 (14)	O4	C9	C10	102.21 (11)
C2	C3	C6	106.13 (12)	O4	C9	C11	109.66 (11)
C6	C3	C4	89.13 (12)	O4	C9	C12	111.06 (12)
C5	C4	C3	89.71 (12)	C10	C9	C11	110.44 (13)
C6	C5	C4	89.67 (12)	C10	C9	C12	110.30 (12)
N1	C6	C3	103.89 (12)	C12	C9	C11	112.69 (13)

Table 6 Hydrogen Bonds for han528.

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
O2	H2	O3 ¹	0.85 (3)	1.85 (3)	2.6810 (15)	167 (2)

¹1-X,1/2+Y,1/2-Z

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates (Å×10⁴) and Isotropic Displacement Parameters (Å²×10³) for han528.

Atom	x	y	z	U(eq)
H2	2720 (40)	6200 (20)	1981 (17)	46 (7)
H1	2118	4173	3291	22
H2A	-5	3152	2508	29
H2B	411	3959	1710	29
H3	1295	2023	1441	32
H4A	3290	2587	231	39
H4B	3663	3694	711	39
H5A	5908	1846	1066	33
H5B	6498	2989	1420	33
H6	4028	1632	2407	24
H10A	6171	5678	4713	40
H10B	6868	5308	5690	40
H10C	4654	5045	5336	40
H11A	9430	3634	4135	36
H11B	9854	4487	4884	36
H11C	8946	4812	3930	36
H12A	5300	3190	5631	34
H12B	7527	3450	5970	34
H12C	7196	2641	5176	34

Experimental

A suitable crystal of C₁₂H₁₉NO₄ han528, was selected and mounted on a cryoloop on a Bruker Smart APEX diffractometer. The crystal was kept at 100 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the XT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

Crystal structure determination of han528

Crystal Data for C₁₂H₁₉NO₄ (*M*=241.28 g/mol): orthorhombic, space group P2₁2₁2₁ (no. 19), *a* = 6.64820(10) Å, *b* = 13.0584(2) Å, *c* = 14.8798(2) Å, *V* = 1291.79(3) Å³, *Z* = 4, *T* = 100 K, μ(CuKα) = 0.768 mm⁻¹, *D*_{calc} = 1.241 g/cm³, 35128 reflections measured (13.698° ≤ 2θ ≤ 144.478°), 2502 unique (*R*_{int} = 0.0233, *R*_{sigma} = 0.0086) which were used in all calculations. The final *R*₁ was 0.0265 (*I* > 2σ(*I*)) and *wR*₂ was 0.0689 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 0, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso
At 1.2 times of:
All C(H) groups, All C(H,H) groups
At 1.5 times of:
All C(H,H,H) groups
- 2.a Ternary CH refined with riding coordinates:
C1(H1), C3(H3), C6(H6)
- 2.b Secondary CH₂ refined with riding coordinates:
C2(H2A,H2B), C4(H4A,H4B), C5(H5A,H5B)
- 2.c Idealised Me refined as rotating group:
C10(H10A,H10B,H10C), C11(H11A,H11B,H11C), C12(H12A,H12B,H12C)

This report has been created with Olex2, compiled on 2017.08.10 svn.r3458 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

1.36.8(1*R*,3*S*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid (4.23).

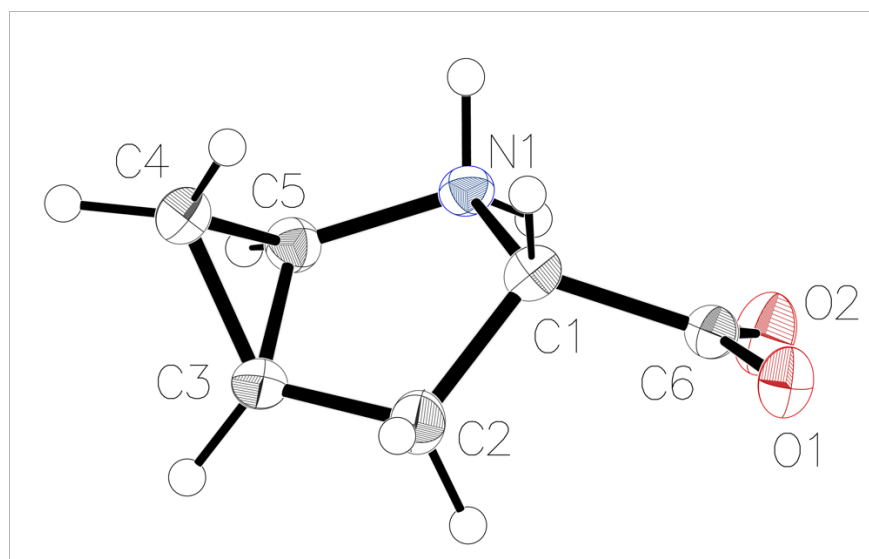


Table 1 Crystal data and structure refinement for han525.

Identification code	han525
Empirical formula	C ₆ H ₉ NO ₂
Formula weight	127.14
Temperature/K	150
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	4.8817(2)
b/Å	8.1667(4)
c/Å	14.6054(6)
α/°	90
β/°	90

$\gamma/^\circ$	90
Volume/ \AA^3	582.28(4)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.450
μ/mm^{-1}	0.584
F(000)	272.0
Crystal size/ mm^3	$0.3 \times 0.06 \times 0.04$
Radiation	GaK α ($\lambda = 1.34139$)
2θ range for data collection/ $^\circ$	10.54 to 120.9
Index ranges	$-5 \leq h \leq 6, -9 \leq k \leq 10, -18 \leq l \leq 17$
Reflections collected	4745
Independent reflections	1329 [$R_{\text{int}} = 0.0534, R_{\text{sigma}} = 0.0420$]
Data/restraints/parameters	1329/0/91
Goodness-of-fit on F^2	1.068
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0357, wR_2 = 0.0980$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0364, wR_2 = 0.0990$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.26/-0.22
Flack parameter	-0.02(12)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han525. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	7429 (3)	3129.9 (16)	8352.6 (8)	25.4 (3)
O2	10148 (3)	5162.3 (19)	7879.6 (10)	31.8 (4)
N1	6879 (3)	6131.2 (18)	6508.3 (10)	19.4 (4)
C1	6171 (3)	4560.3 (19)	6999.0 (11)	20.0 (4)
C2	6573 (5)	3185 (2)	6285.9 (13)	31.2 (5)
C3	6399 (4)	4009 (2)	5364.9 (12)	24.7 (4)
C4	3993 (3)	5137 (2)	5197.1 (12)	23.3 (4)
C5	6692 (4)	5822 (2)	5509.1 (11)	21.3 (4)
C6	8074 (3)	4290 (2)	7824.4 (11)	19.4 (4)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han525. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	27.4 (6)	25.7 (7)	23.2 (6)	4.6 (4)	-3.6 (5)	-7.3 (5)
O2	25.9 (7)	35.8 (8)	33.7 (7)	6.7 (6)	-7.8 (5)	-12.5 (6)
N1	19.6 (7)	16.4 (6)	22.2 (7)	-0.1 (5)	-1.2 (5)	0.5 (6)
C1	17.4 (7)	18.4 (7)	24.0 (8)	2.7 (6)	-0.9 (6)	-2.3 (6)

C2	49.8 (12)	17.2 (8)	26.8 (9)	-1.3 (7)	-13.3 (8)	0.7 (8)
C3	29.9 (9)	20.5 (8)	23.9 (8)	-3.7 (6)	-4.0 (7)	6.3 (7)
C4	21.8 (8)	25.0 (8)	23.1 (8)	0.3 (6)	-2.9 (6)	2.4 (7)
C5	21.0 (8)	21.9 (8)	20.9 (8)	0.0 (6)	1.5 (6)	0.3 (6)
C6	17.8 (7)	19.7 (7)	20.7 (7)	-0.9 (6)	-0.2 (6)	-1.0 (6)

Table 4 Bond Lengths for han525.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C6	1.261 (2)	C1	C6	1.538 (2)
O2	C6	1.241 (2)	C2	C3	1.507 (2)
N1	C1	1.510 (2)	C3	C4	1.512 (2)
N1	C5	1.484 (2)	C3	C5	1.502 (2)
C1	C2	1.544 (2)	C4	C5	1.502 (2)

Table 5 Bond Angles for han525.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C5	N1	C1	107.95 (13)	C5	C4	C3	59.77 (11)
N1	C1	C2	105.59 (13)	N1	C5	C3	108.15 (14)
N1	C1	C6	110.86 (13)	N1	C5	C4	114.58 (13)

C6	C1	C2	110.35 (14)	C3	C5	C4	60.45 (12)
C3	C2	C1	105.68 (13)	O1	C6	C1	115.88 (14)
C2	C3	C4	117.41 (17)	O2	C6	O1	126.53 (16)
C5	C3	C2	108.04 (14)	O2	C6	C1	117.47 (15)
C5	C3	C4	59.78 (12)				

Table 6 Hydrogen Bonds for han525.

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N1	H1A	O1 ¹	0.92 (3)	2.37 (3)	3.229 (2)	155.1 (19)
N1	H1A	O2	0.92 (3)	2.17 (2)	2.6802 (19)	113.8 (18)
N1	H1B	O1 ²	0.92 (3)	1.79 (3)	2.670 (2)	158 (3)

¹2-X,1/2+Y,3/2-Z; ²1-X,1/2+Y,3/2-Z

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates (Å×10⁴) and Isotropic Displacement Parameters (Å²×10³) for han525.

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	8600 (60)	6460 (30)	6690 (16)	27 (6)
H1B	5700 (70)	6980 (40)	6640 (20)	44 (8)
H1	4219	4589	7206	24
H2A	8380	2654	6366	37

H2B	5124	2344	6348	37
H3	7331	3490	4829	30
H4A	3438	5336	4555	28
H4B	2468	5115	5644	28
H5	7829	6483	5076	26

Experimental

A suitable crystal of C₆H₉NO₂ han525 was selected and mounted on a cryoloop on a Bruker Venture Metaljet diffractometer. The crystal was kept at 150 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the XT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

Crystal structure determination of han525

Crystal Data for C₆H₉NO₂ (*M* = 127.14 g/mol): orthorhombic, space group P2₁2₁2₁ (no. 19), *a* = 4.8817(2) Å, *b* = 8.1667(4) Å, *c* = 14.6054(6) Å, *V* = 582.28(4) Å³, *Z* = 4, *T* = 150 K, $\mu(\text{GaK}\alpha) = 0.584 \text{ mm}^{-1}$, *D*_{calc} = 1.450 g/cm³, 4745 reflections measured (10.54° ≤ 2 θ ≤ 120.9°), 1329 unique (*R*_{int} = 0.0534, *R*_{sigma} = 0.0420) which were used in all calculations. The final *R*₁ was 0.0357 (*I* > 2 σ (*I*)) and *wR*₂ was 0.0990 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 0, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso
At 1.2 times of:
All C(H) groups, All C(H,H) groups
- 2.a Ternary CH refined with riding coordinates:
C1(H1), C3(H3), C5(H5)
- 2.b Secondary CH₂ refined with riding coordinates:
C2(H2A, H2B), C4(H4A, H4B)

This report has been created with Olex2, compiled on 2017.08.10 svn.r3458 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

1.36.92-(tert-Butyl) 3-ethyl (1*S*,3*S*,5*R*,7*S*)-7-allyl-7-chloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-2,3-dicarboxylate (A.21)

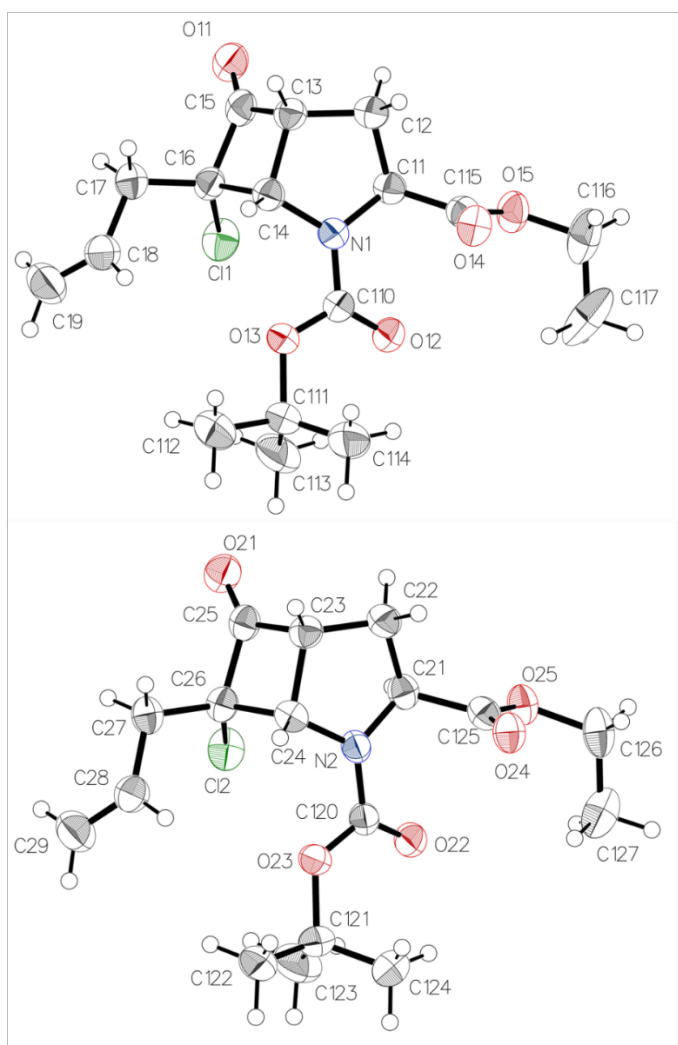


Table 1 Crystal data and structure refinement for han516.

Identification code	han516
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₄ ClNO ₅
Formula weight	357.82
Temperature/K	150
Crystal system	orthorhombic

Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2
a/Å	18.3281(13)
b/Å	31.968(2)
c/Å	6.3364(4)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å ³	3712.6(4)
Z	8
ρ _{calc} /cm ³	1.280
μ/mm ⁻¹	1.328
F(000)	1520.0
Crystal size/mm ³	0.32 × 0.06 × 0.02
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	4.81 to 114.072
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 22, -32 ≤ k ≤ 39, -7 ≤ l ≤ 7
Reflections collected	29325
Independent reflections	7503 [R _{int} = 0.0921, R _{sigma} = 0.0865]
Data/restraints/parameters	7503/0/441
Goodness-of-fit on F ²	1.064

Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0740$, $wR_2 = 0.1777$

Final R indexes [all data] $R_1 = 0.1093$, $wR_2 = 0.1898$

Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$ 0.35/-0.35

Flack parameter 0.03(3)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han516. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl1	4789.9 (9)	3304.9 (5)	7276 (2)	52.0 (4)
O11	6230 (3)	3856.8 (12)	8825 (7)	50.8 (11)
O12	5364 (2)	2227.5 (13)	5064 (7)	50.1 (10)
O13	4873 (2)	2260.0 (11)	8372 (7)	45.4 (10)
O14	6997 (2)	2049.1 (12)	6283 (7)	46.7 (10)
O15	6994 (3)	2413.9 (12)	3263 (7)	51.1 (11)
N1	5887 (2)	2609.2 (12)	7642 (8)	37.5 (10)
C11	6482 (3)	2736.8 (16)	6272 (9)	37.0 (12)
C12	7014 (3)	2958.6 (16)	7780 (10)	44.5 (13)
C13	6550 (3)	3106.3 (16)	9636 (9)	38.7 (12)

C14	5840 (3)	2842.6 (16)	9610 (9)	37.0 (12)
C15	6090 (3)	3499.4 (17)	9228 (9)	41.5 (13)
C16	5368 (3)	3261.3 (15)	9515 (9)	38.1 (12)
C17	4983 (4)	3380.1 (18)	11565 (10)	47.7 (14)
C18	4339 (4)	3115 (2)	12043 (11)	57.1 (17)
C19	3667 (4)	3267 (3)	12187 (13)	78 (2)
C110	5360 (3)	2353.5 (16)	6862 (9)	41.1 (13)
C111	4314 (4)	1933 (2)	7966 (12)	55.1 (17)
C112	3935 (5)	1909 (2)	10111 (14)	73 (2)
C113	3798 (4)	2088 (3)	6260 (16)	86 (3)
C114	4687 (4)	1523 (2)	7471 (17)	78 (2)
C115	6845 (3)	2352.4 (17)	5312 (9)	39.9 (12)
C116	7323 (5)	2056 (2)	2195 (13)	75 (2)
C117	6749 (7)	1749 (2)	1554 (14)	96 (3)
Cl2	8114.9 (8)	4260.8 (4)	2502 (2)	47.9 (4)
O21	6705 (3)	3672.7 (12)	3803 (7)	49.9 (11)
O22	7562 (2)	5338.5 (12)	518 (7)	45.6 (10)
O23	7982 (2)	5279.1 (11)	3915 (6)	40.1 (9)
O24	5876 (2)	5492.5 (11)	1421 (6)	43.2 (9)
O25	6007 (2)	5145.2 (11)	-1641 (6)	42.9 (9)

N2	6985 (2)	4938.7 (12)	2958 (7)	34.8 (10)
C21	6431 (3)	4806.6 (16)	1438 (9)	37.6 (12)
C22	5883 (3)	4566.6 (16)	2828 (10)	42.2 (13)
C23	6320 (3)	4408.4 (15)	4706 (9)	37.3 (12)
C24	7019 (3)	4685.0 (15)	4840 (8)	33.9 (11)
C25	6811 (3)	4026.1 (16)	4287 (9)	37.9 (12)
C26	7511 (3)	4280.0 (16)	4705 (8)	36.5 (12)
C27	7896 (3)	4155.2 (17)	6757 (9)	41.9 (13)
C28	8487 (3)	4456.5 (17)	7417 (10)	45.5 (13)
C29	9164 (4)	4353 (2)	7688 (13)	63.3 (18)
C120	7531 (3)	5200.3 (15)	2293 (9)	37.0 (11)
C121	8584 (4)	5589.6 (18)	3681 (11)	49.7 (15)
C122	8898 (4)	5603 (2)	5876 (13)	65 (2)
C123	9120 (4)	5425 (3)	2085 (15)	73 (2)
C124	8264 (4)	6007.7 (19)	3105 (14)	66 (2)
C125	6077 (3)	5195.4 (16)	453 (9)	37.0 (12)
C126	5762 (4)	5516 (2)	-2820 (11)	56.8 (17)
C127	6383 (5)	5803 (2)	-3248 (12)	64 (2)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for han516. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl1	57.4 (9)	60.0 (8)	38.5 (8)	-0.3 (6)	-7.8 (7)	12.7 (7)
O11	68 (3)	42 (2)	42 (2)	1.1 (17)	12 (2)	-6.6 (19)
O12	44 (3)	61 (2)	45 (3)	-18.0 (19)	3 (2)	-3.2 (19)
O13	39 (2)	49 (2)	48 (2)	-9.7 (18)	9.3 (19)	-11.0 (17)
O14	54 (3)	46 (2)	40 (2)	2.7 (17)	0 (2)	9.6 (18)
O15	66 (3)	45 (2)	42 (2)	0.3 (18)	18 (2)	0 (2)
N1	35 (2)	40 (2)	37 (2)	-3 (2)	3 (2)	-3.9 (18)
C11	39 (3)	39 (3)	33 (3)	4 (2)	1 (2)	-2 (2)
C12	39 (3)	44 (3)	51 (4)	-3 (3)	0 (3)	-4 (2)
C13	41 (3)	42 (3)	33 (3)	-2 (2)	0 (2)	-4 (2)
C14	39 (3)	41 (3)	31 (3)	1 (2)	0 (2)	-1 (2)
C15	51 (4)	47 (3)	26 (3)	-1 (2)	4 (3)	0 (3)
C16	39 (3)	40 (3)	36 (3)	-5 (2)	0 (2)	1 (2)
C17	48 (4)	52 (3)	43 (3)	-5 (3)	9 (3)	-3 (3)
C18	58 (4)	69 (4)	44 (4)	-12 (3)	12 (3)	-19 (3)
C19	48 (4)	130 (7)	55 (5)	-19 (5)	9 (4)	-17 (5)
C110	39 (3)	39 (2)	46 (3)	-7 (2)	3 (3)	-1 (2)

C111	40 (3)	59 (3)	66 (5)	-15 (3)	9 (3)	-13 (3)
C112	59 (5)	72 (4)	86 (6)	-5 (4)	21 (4)	-17 (4)
C113	41 (4)	127 (7)	90 (7)	-24 (6)	-2 (4)	-12 (4)
C114	64 (5)	56 (3)	113 (7)	-18 (4)	23 (6)	-17 (3)
C115	38 (3)	45 (3)	36 (3)	0 (2)	-1 (3)	-4 (2)
C116	116 (7)	63 (4)	47 (4)	-5 (3)	27 (5)	15 (4)
C117	180 (11)	56 (4)	53 (5)	-19 (4)	-11 (6)	9 (5)
Cl2	49.2 (8)	55.3 (7)	39.3 (7)	0.6 (6)	10.7 (7)	13.0 (6)
O21	66 (3)	40 (2)	44 (2)	-4.2 (17)	-10 (2)	-2.7 (18)
O22	40 (2)	55 (2)	42 (2)	15.9 (19)	-1.6 (18)	-3.6 (18)
O23	35 (2)	44.9 (19)	40 (2)	6.4 (16)	-4.7 (17)	-7.5 (16)
O24	45 (2)	47 (2)	38 (2)	-1.2 (17)	0.7 (18)	11.3 (17)
O25	45 (2)	48.4 (19)	35 (2)	-1.4 (16)	-7.0 (18)	9.2 (18)
N2	31 (2)	40 (2)	34 (2)	3.2 (18)	-2.6 (19)	1.4 (18)
C21	36 (3)	38 (2)	38 (3)	-3 (2)	-1 (2)	6 (2)
C22	34 (3)	43 (3)	49 (4)	1 (3)	0 (3)	0 (2)
C23	39 (3)	39 (2)	33 (3)	1 (2)	2 (2)	-2 (2)
C24	33 (3)	40 (2)	29 (3)	-5 (2)	3 (2)	-1 (2)
C25	44 (3)	41 (3)	28 (3)	2 (2)	-2 (2)	2 (2)
C26	42 (3)	38 (2)	29 (3)	0 (2)	1 (2)	3 (2)

C27	43 (3)	47 (3)	35 (3)	2 (2)	-4 (2)	5 (2)
C28	49 (3)	50 (3)	38 (3)	5 (3)	0 (3)	-2 (3)
C29	43 (4)	80 (4)	67 (5)	10 (4)	-4 (4)	0 (3)
C120	33 (3)	40 (2)	38 (3)	6 (2)	-2 (2)	1 (2)
C121	45 (4)	47 (3)	57 (4)	12 (3)	-4 (3)	-13 (3)
C122	60 (5)	64 (4)	70 (5)	13 (3)	-28 (4)	-20 (3)
C123	43 (4)	92 (5)	86 (6)	7 (5)	7 (4)	-10 (4)
C124	66 (5)	50 (3)	82 (5)	21 (4)	-18 (4)	-12 (3)
C125	34 (3)	46 (3)	31 (3)	-2 (2)	-1 (2)	0 (2)
C126	62 (4)	71 (4)	37 (4)	5 (3)	-9 (3)	21 (3)
C127	81 (5)	56 (4)	55 (4)	14 (3)	18 (4)	22 (4)

Table 4 Bond Lengths for han516.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Cl1	C16	1.777 (6)	Cl2	C26	1.782 (6)
O11	C15	1.198 (6)	O21	C25	1.187 (6)
O12	C110	1.208 (7)	O22	C120	1.210 (7)
O13	C110	1.342 (7)	O23	C120	1.343 (7)
O13	C111	1.485 (7)	O23	C121	1.491 (7)
O14	C115	1.182 (6)	O24	C125	1.189 (6)

O15	C115	1.341 (7)	O25	C125	1.343 (7)
O15	C116	1.460 (8)	O25	C126	1.471 (7)
N1	C11	1.453 (7)	N2	C21	1.462 (7)
N1	C14	1.456 (7)	N2	C24	1.443 (7)
N1	C110	1.357 (7)	N2	C120	1.370 (7)
C11	C12	1.538 (8)	C21	C22	1.541 (8)
C11	C115	1.523 (8)	C21	C125	1.535 (8)
C12	C13	1.527 (8)	C22	C23	1.521 (8)
C13	C14	1.550 (8)	C23	C24	1.558 (8)
C13	C15	1.534 (8)	C23	C25	1.540 (8)
C14	C16	1.595 (7)	C24	C26	1.580 (7)
C15	C16	1.537 (8)	C25	C26	1.543 (8)
C16	C17	1.527 (8)	C26	C27	1.532 (8)
C17	C18	1.483 (9)	C27	C28	1.508 (8)
C18	C19	1.327 (10)	C28	C29	1.297 (9)
C111	C112	1.528 (11)	C121	C122	1.506 (10)
C111	C113	1.519 (12)	C121	C123	1.505 (11)
C111	C114	1.511 (9)	C121	C124	1.504 (9)
C116	C117	1.495 (13)	C126	C127	1.487 (11)

Table 5 Bond Angles for han516.

Atom Atom Atom	Angle/°	Atom Atom Atom	Angle/°
C110 O13 C111	119.5 (5)	C120 O23 C121	120.3 (4)
C115 O15 C116	114.7 (5)	C125 O25 C126	115.8 (5)
C11 N1 C14	114.3 (4)	C24 N2 C21	114.3 (4)
C110 N1 C11	119.0 (5)	C120 N2 C21	118.7 (5)
C110 N1 C14	125.3 (5)	C120 N2 C24	124.5 (4)
N1 C11 C12	103.6 (4)	N2 C21 C22	102.7 (4)
N1 C11 C115	109.8 (4)	N2 C21 C125	109.1 (4)
C115 C11 C12	110.1 (5)	C125 C21 C22	111.1 (5)
C13 C12 C11	105.5 (5)	C23 C22 C21	105.6 (4)
C12 C13 C14	107.0 (4)	C22 C23 C24	106.7 (4)
C12 C13 C15	115.4 (5)	C22 C23 C25	115.9 (5)
C15 C13 C14	89.0 (4)	C25 C23 C24	88.9 (4)
N1 C14 C13	103.8 (4)	N2 C24 C23	103.8 (4)
N1 C14 C16	115.5 (4)	N2 C24 C26	116.1 (4)
C13 C14 C16	89.9 (4)	C23 C24 C26	90.1 (4)
O11 C15 C13	134.4 (6)	O21 C25 C23	134.9 (6)
O11 C15 C16	132.9 (6)	O21 C25 C26	133.0 (5)
C13 C15 C16	92.7 (4)	C23 C25 C26	92.2 (4)

C14	C16	C11	114.8 (4)	C24	C26	Cl2	115.2 (4)
C15	C16	C11	112.3 (4)	C25	C26	Cl2	111.4 (4)
C15	C16	C14	87.3 (4)	C25	C26	C24	88.0 (4)
C17	C16	C11	112.6 (4)	C27	C26	Cl2	111.7 (4)
C17	C16	C14	115.3 (5)	C27	C26	C24	115.5 (4)
C17	C16	C15	112.1 (5)	C27	C26	C25	113.1 (4)
C18	C17	C16	113.6 (5)	C28	C27	C26	113.5 (5)
C19	C18	C17	122.9 (7)	C29	C28	C27	124.2 (6)
O12	C110	O13	127.0 (5)	O22	C120	O23	127.8 (5)
O12	C110	N1	122.6 (6)	O22	C120	N2	122.9 (5)
O13	C110	N1	110.3 (5)	O23	C120	N2	109.2 (5)
O13	C111	C112	101.3 (5)	O23	C121	C122	102.2 (5)
O13	C111	C113	109.0 (6)	O23	C121	C123	108.4 (5)
O13	C111	C114	109.5 (5)	O23	C121	C124	109.1 (5)
C113	C111	C112	111.5 (6)	C123	C121	C122	112.4 (6)
C114	C111	C112	110.2 (7)	C124	C121	C122	110.3 (6)
C114	C111	C113	114.5 (7)	C124	C121	C123	113.7 (6)
O14	C115	O15	125.1 (5)	O24	C125	O25	125.1 (5)
O14	C115	C11	123.9 (5)	O24	C125	C21	124.6 (5)
O15	C115	C11	110.9 (5)	O25	C125	C21	110.2 (5)

O15 C116 C117

110.4 (7) O25 C126 C127

110.9 (5)

Table 6 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for han516.

Atom	x	y	z	U(eq)
H11	6307	2932	5148	44
H12A	7398	2763	8265	53
H12B	7250	3199	7071	53
H13	6810	3106	11023	46
H14	5759	2667	10897	44
H17A	5335	3358	12745	57
H17B	4824	3676	11472	57
H18	4411	2824	12256	68
H19A	3582	3557	11981	93
H19B	3271	3085	12497	93
H11A	4301	1873	11222	109
H11B	3599	1670	10123	109
H11C	3661	2167	10362	109
H11D	3581	2354	6698	129
H11E	3411	1881	6038	129

H11F	4069	2128	4942	129
H11G	4939	1546	6112	117
H11H	4321	1300	7398	117
H11I	5041	1459	8582	117
H11J	7676	1918	3152	90
H11K	7591	2153	930	90
H11L	6427	1878	502	145
H11M	6462	1668	2794	145
H11N	6981	1501	945	145
H21	6645	4621	330	45
H22A	5485	4754	3302	51
H22B	5667	4330	2038	51
H23	6037	4392	6052	45
H24	7070	4847	6183	41
H27A	7529	4137	7900	50
H27B	8114	3874	6575	50
H28	8354	4740	7649	55
H29A	9315	4072	7469	76
H29B	9510	4559	8106	76
H12C	8515	5680	6881	97

H12D	9291	5811	5931	97
H12E	9094	5327	6243	97
H12F	9280	5144	2503	110
H12G	9543	5612	2015	110
H12H	8885	5411	696	110
H12I	8057	5993	1681	99
H12J	8648	6221	3144	99
H12K	7880	6081	4115	99
H12L	5384	5665	-1994	68
H12M	5540	5427	-4173	68
H12N	6213	6039	-4103	96
H12O	6765	5652	-4013	96
H12P	6579	5908	-1909	96

Experimental

A suitable crystal of $C_{17}H_{24}ClNO_5$ han516, was selected and mounted on a Cryoloop on a Bruker Venture Metaljet diffractometer. The crystal was kept at 150 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the XT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.

Crystal structure determination of han516

Crystal Data for $C_{17}H_{24}ClNO_5$ ($M=357.82$ g/mol): orthorhombic, space group $P2_12_12$ (no. 18), $a=18.3281(13)$ Å, $b=31.968(2)$ Å, $c=6.3364(4)$ Å, $V=3712.6(4)$ Å³, $Z=8$, $T=150$ K, $\mu(\text{GaK}\alpha)=1.328$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}}=1.280$ g/cm³, 29325 reflections measured ($4.81^\circ \leq 2\Theta \leq 114.072^\circ$), 7503 unique ($R_{\text{int}}=0.0921$, $R_{\text{sigma}}=0.0865$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0740 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1898 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 0, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso

At 1.2 times of:

All C(H) groups, All C(H,H) groups

At 1.5 times of:

All C(H,H,H) groups

2.a Ternary CH refined with riding coordinates:

C11(H11), C13(H13), C14(H14), C21(H21), C23(H23), C24(H24)

2.b Secondary CH2 refined with riding coordinates:

C12(H12A,H12B), C17(H17A,H17B), C116(H11J,H11K), C22(H22A,H22B), C27(H27A,
H27B), C126(H12L,H12M)

2.c Aromatic/amide H refined with riding coordinates:

C18(H18), C28(H28)

2.d X=CH2 refined with riding coordinates:

C19(H19A,H19B), C29(H29A,H29B)

2.e Idealised Me refined as rotating group:

C112(H11A,H11B,H11C), C113(H11D,H11E,H11F), C114(H11G,H11H,H11I), C117(H11L,
H11M,H11N), C122(H12C,H12D,H12E), C123(H12F,H12G,H12H), C124(H12I,H12J,H12K),
C127(H12N,H12O,H12P)

This report has been created with Olex2, compiled on 2017.03.28 svn.r3405 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.