



HAL
open science

**Développement d'une réaction de Mannich vinylogue
trois composants hautement diastéréosélective :
application à la synthèse de molécules azotées
polycycliques complexes dont des analogues de l'émétine**

Simon Janody

► **To cite this version:**

Simon Janody. Développement d'une réaction de Mannich vinylogue trois composants hautement diastéréosélective : application à la synthèse de molécules azotées polycycliques complexes dont des analogues de l'émétine. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA112127 . tel-00747796

HAL Id: tel-00747796

<https://theses.hal.science/tel-00747796>

Submitted on 2 Nov 2012

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

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

UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE : Chimie de Paris-Sud
Institut de Chimie des Substances Naturelles
Centre National de la Recherche Scientifique

DISCIPLINE Chimie Organique

THESE DE DOCTORAT

Soutenue le 14/09/2012

par

Simon JANODY

Développement d'une réaction de Mannich
vinylogue trois composants hautement
diastéréosélective.

Application à la synthèse de molécules azotées
polycycliques complexes dont des analogues de
l'Emétine.

Composition du jury :

Président :
Rapporteurs :

Examineur :
Directeur de thèse :
Directeur de l'équipe :

David AITKEN
Jean-Luc PARRAIN
Sylvain ROUTIER
Jean-Pierre VORS
Josiane THIERRY
Robert H. DODD

Professeur (Université Paris-Sud, Orsay)
Docteur (CNRS, Marseille)
Professeur (Université d'Orléans)
Docteur (Bayer S.A.S., Lyon)
Docteur (CNRS, Gif-sur-Yvette)
Docteur (CNRS, Gif-sur-Yvette)

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette et je remercie les directeurs de cet institut, David Crich et Max Malacria, de m'avoir permis d'y effectuer ma thèse.

Je tiens à remercier le Docteur Jean-Luc Parrain et le Professeur Sylvain Routier ainsi que le Professeur David Aitken et le Docteur Jean-Pierre Vors pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

Je remercie ensuite mes directeurs de thèse, les Docteurs Josiane Thierry et Robert Dodd, de m'avoir accueilli au sein de l'équipe 46 et de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce projet de thèse. Merci à vous deux pour votre bienveillance et votre soutien. Kévin, je te remercie pour tes conseils et surtout pour toutes tes remarques judicieuses lors de la rédaction de ce manuscrit.

Je voudrais aussi adresser mes remerciements à tous les services de l'ICSN, à savoir la RMN, la modélisation, l'informatique, la spectrométrie de masse, la documentation, la cristallographie, l'HPLC, la microanalyse, la vaisselle, Martial, Bernard, José, Jean-Pierre qui m'ont permis de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions en apportant leurs savoirs-faire chacun dans leurs domaines respectifs.

Et maintenant, c'est aux membres de l'équipe 46 que j'adresse mes remerciements. Une mention toute spéciale pour Philippe Hermange pour son accueil dans le labo, la transmission des astuces relatives à notre « bébé » ainsi que pour les remarques judicieuses qui ne manquaient jamais d'être en retour de mes mails contenant mes rapports d'activité. Je continuerai par le labo 312 dit « le labo aux poissons » avec Floriane, Florence, Hailing qui nous ont quittés très vite après mon arrivée. Je n'oublie pas Valérie (Valoche pour les intimes) avec sa passion pour P. Sébastien et Ronan, champion toute catégorie de la play-list. Mention Spéciale pour Coco qui m'a supporté en tant que voisine de paillasse pendant presque 2 ans et demi avec le désormais célèbre « Jx, » (;-). Et la relève est assurée avec l'arrivée de Fernanda. Prenez soin des poissons les filles. Ensuite, le 307, tout d'abord avec Sléris (l'autre Simon) qui m'a conseillé pendant la première année de ma thèse tant au niveau de la chimie que lors des apéros PMU. Puis Stéhou a pris la place en face de moi. Merci Steph pour ta gentillesse, ton soutien et ta compréhension au cours des 2 années suivantes. Bonne chance chez les Anglais !! Puis vient le tour du 305 avec Alex et un grand coup de neuf dans ce labo à la suite d'Eric et Delphine. Merci Alex pour les discussions et les remarques toujours à propos. Merci aussi au 313 avec, dans le désordre, Camille, Djodjo, Max, Rosa, João, Sophie, Guillaume...

L'institut ne serait rien sans le CEI. Merci à Stephen, Mel brune, Mel Blonde, Anne, Medhi (l'inventeur de la Ghost-attitude), Jérémy (ou Dex), Hélène pour l'organisation des différentes soirées, du BBQ, de la journée des anciens et j'en passe.

Merci à toutes les autres personnes de l'institut que j'ai oublié de citer ici. J'espère qu'elles se reconnaîtront et ne m'en tiendront pas rigueur.

Ensuite viennent les copains rencontrés dans différentes circonstances qui ont toujours été présents à différents niveaux : des discussions chimiques aux après jeux/gâteaux/rhum en passant par les relectures. Je cite, pêle-mêle, Guillaume, Julien, Florian, Aude, Mathilde, PE, ThuyThuy, les Tiphaines, Hélène, Clément, Nath, JB, John, Céline, Claire, Rémi. Je n'oublie pas l'aikikaï de Gif et tous ses membres, en particulier, Christian, Maurice, Pascal, Luc, Eric, Rémi et tous les autres.

Un paragraphe spécial pour les skieurs : Didine, Elo, Nico, Digi. Merci pour ces deux séjours magiques.

Enfin, et non des moindres, je remercie toute ma famille ainsi que ma « belle »-famille pour son soutien au cours de ces trois ans et pour sa présence le jour J. Je ne les citerai pas pour n'oublier personne, ils se reconnaîtront.

Je terminerai ces remerciements par Catherine avec un simple MERCI qui veut tout dire.

Sommaire

Sommaire	5
Abréviations et acronymes.....	8
Introduction Générale.....	11
Partie 1 : Développement de la réaction de Mannich vinylogue trois composants.....	15
I. Alcaloïdes, réaction de Mannich et contexte	17
A. Hétérocycles azotés et alcaloïdes	17
1. Autres cyclisations.....	19
2. Réduction d'imines.....	20
a) Réduction par hydrogénation	20
b) Réduction par les hydrures	21
3. Addition de nucléophiles sur la position C ₁	22
B. La réaction de Mannich	24
1. Des origines à nos jours.....	24
a) Préparations de l'électrophile	25
b) Modifications du nucléophile.....	26
2. La réaction de Mannich vinylogue (RMV)	27
a) Les éthers d'énols acycliques	28
b) Les éthers d'énols cycliques	29
C. Travaux antérieurs, contexte du projet de thèse	30
1. Travaux du Dr Rodolphe Razet.....	30
2. Travaux du Dr Philippe Hermange	31
a) Diastéréosélectivité.....	32
b) Asymétrie	32
3. Projet de thèse	35
II. Développement de la RMV trois composants.....	36
A. Conception et préparation de l'étude méthodologique	36
1. Construction de l'étude.....	36
2. Synthèse des réactifs.....	39
3. Mise au point des conditions réactionnelles.....	42
B. Réalisation de l'étude	43
1. Réactivité des hétérocycles possédant un azote unique	43
a) Composés possédant un azote unique en position 2.....	43
b) Réactivité des pyridines et quinoléines.....	51
2. Réactivité des hétérocycles diazotés	52
a) Bicycles	53
b) β-carboline	56

3. Variation du nucléophile	58
4. Vers une version asymétrique	62
Partie 2 : Application de la RMV	71
I. Synthèse de molécules azotées polycycliques complexes	73
A. Généralités : THIQ et β-carbolines	73
1. Squelettes tri-/tétracycliques	73
2. Stratégies de synthèse	75
a) Formation du cycle A puis du cycle B	76
b) Formation de A quand B est présent	82
c) Formation simultanée de A et B	85
B. Synthèse de tétracycles	87
1. Cyclisation du dérivé bromé 70	88
a) Travaux de P. Hermange	88
b) Obtention de 70-Br seul	90
c) Optimisation des conditions précédentes	91
d) Formation d'un anion lithié	92
2. Cyclisation à partir de malonates	93
3. Origine de la diastéréosélectivité	96
II. Vers des analogues de l'émétine	101
A. Généralités : apoptose et émétine	103
1. L'apoptose	103
2. Synthèses décrites de l'émétine	105
a) Premières synthèses	105
b) Synthèses récentes	107
3. Analogues existants	111
4. Travaux antérieurs	113
B. Vers la synthèse d'analogues de l'émétine	115
1. Essais d'optimisation de la séquence de P. Hermange	115
a) Ouverture de la lactone par formation d'un amide	115
b) Hydrogénation	121
2. Utilisation du malonate	122
3. Stratégies alternatives	123
a) Réduction sélective de l'amide	123
b) Réduction de la lactone	124
c) Perspectives	125
4. Tests d'activité des intermédiaires de synthèse	126
Conclusion générale	129
Partie expérimentale	135

I. Molecule index	137
II. Experimental.....	140
1. General details	140
2. General procedures.....	141
3. Part 1: Development of the three component vinylogous Mannich reaction	142
4. Part 2: Application of the RMV.....	203

Abréviations et acronymes

% mol	Pourcentage molaire
Ac	Acétyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Alk	Alkyle
Alloc	Allyloxy-carbonyle
Ar	Aryle
ARN	Acide ribonucléique
atm	Atmosphère
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxy-carbonyle
Bu	Butyle
cat.	Catalytique
cbz	Benzyloxy-carbonyle
COD	Cyclooctadiène
Conv.	Conversion
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone
Dibal-H	Hydruure de diisobutylammonium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DKP	2,5-Dicétopipérazine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane
E	Electrophile
ee	Excès énantiomérique
équiv.	Equivalent
ESI	Ionisation par électrospray
Et	Ethyle
Fmoc	Fluorénylméthoxy-carbonyle
HMBC	Corrélations hétéronucléaires longue distance
HPLC	Chromatographie liquide à haute pression
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
Im	Imidazole
<i>i</i>-Pr	Isopropyle

LAH	Tétrahydroaluminate de lithium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
L-DOPA	(<i>S</i>)-3,4-dihydroxyphenylalanine
M	Moles par litre
m-CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
MS	Spectrométrie de masse
Ms	Mésyle
Ns	Nosyle
Nu	Nucléophile
Ph	Phényle
Pht	Phtaloyle
Pr	Propyle
R*,R*	Mélange des deux énantiomères possédant une configuration relative identique au niveau des deux centres stéréogènes
R*,S*	Mélange des deux énantiomères possédant une configuration relative différente au niveau des deux centres stéréogènes
rd ou dr	Rapport diastéréomérique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMV	Réaction de Mannich vinylogue
RX	Rayons X
SM	Produit de départ
SNC	Système nerveux central
TA	Température ambiante
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyle
Temp.	Température
Tf	Triflique
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THIQ	Tétrahydroisoquinoléine
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Toluène
Troc	2,2,2-Trichloroéthoxycarbone
Ts	Tosyle
UPLC	Chromatographie liquide à ultra-haute pression
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction Générale

Les réactions multi-composantes sont une méthode de choix pour obtenir un maximum de diversité chimique en un minimum d'étapes et ont, par conséquent, connu un grand essor au cours des dernières années. Au laboratoire, il a été montré que la réaction d'un hétérocycle azoté avec un électrophile de type chlorure d'acyle en présence d'un dérivé silyloxyfurane permettait de former une liaison C-C avec deux centres stéréogènes contigus, dont la configuration relative est contrôlée, en plus d'une liaison C-N en une seule étape (**Schéma 1**). Cette réaction de Mannich vinylogue est l'objet central de cette thèse.

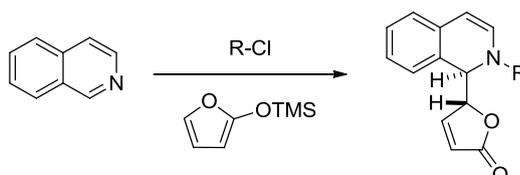


Schéma 1 : Réaction de Mannich vinylogue sur des hétérocycles azotés

Dans une première partie, nous présenterons le contexte de cette thèse et les travaux méthodologiques réalisés sur la réaction de Mannich vinylogue appliquée aux hétérocycles azotés.

Nous commencerons par présenter les différentes méthodes permettant de construire des tétrahydroisoquinoléines. Nous évaluerons l'importance de la réaction de Mannich et sa version vinylogue dans la littérature et dans les travaux antérieurs réalisés au laboratoire. Puis, nous présenterons les différents résultats obtenus lors de l'étude méthodologique réalisée en faisant varier l'ensemble des trois composants de la réaction de Mannich vinylogue. Les efforts visant à mettre au point une version asymétrique seront également exposés.

La seconde partie de ce manuscrit sera consacrée aux applications de cette réaction à la synthèse de molécules naturelles.

Tout d'abord, nous étudierons la cyclisation de certains dérivés obtenus lors de notre étude méthodologique dans le but d'accéder à des structures polycycliques complexes présentes dans de nombreux alcaloïdes. Une étude de modélisation moléculaire a été réalisée pour expliquer la diastéréosélectivité observée lors de ces cyclisations

Puis nous verrons l'utilisation de ces polycycles pour la synthèse d'analogues de l'émétine. Cet alcaloïde naturel présente une activité anti-cancéreuse très intéressante mais sa toxicité a empêché son développement clinique. Les voies d'accès proposées ainsi que les activités biologiques des intermédiaires obtenus seront développées.

Enfin, nous conclurons sur les travaux décrits dans ce manuscrit et présenterons les diverses perspectives envisagées.

Partie 1 : Développement de la réaction de Mannich vinylogue trois composants

I. Alcaloïdes, réaction de Mannich et contexte

Les alcaloïdes sont des molécules organiques hétérocycliques azotées basiques. Ces molécules peuvent être produites par de nombreux organismes (bactéries, champignons, quelques animaux) mais sont généralement retrouvées dans les plantes où elles assurent souvent un rôle de défense. Cette fonction implique généralement une activité biologique chez l'homme rendant de ce fait ces molécules intéressantes au niveau pharmaceutique.

A. Hétérocycles azotés et alcaloïdes

Parmi les différents alcaloïdes, les dérivés de type isoquinoléine se retrouvent parmi les groupes les plus représentés.¹ Dans ces familles, nous pouvons citer l'émétine **1** (modulateur de la synthèse protéique)², la tubulosine **2** (cytotoxique)³, la morphine **3** (analgésique)⁴ ou l'ectéinascidine **4** (agent antitumoral).⁵

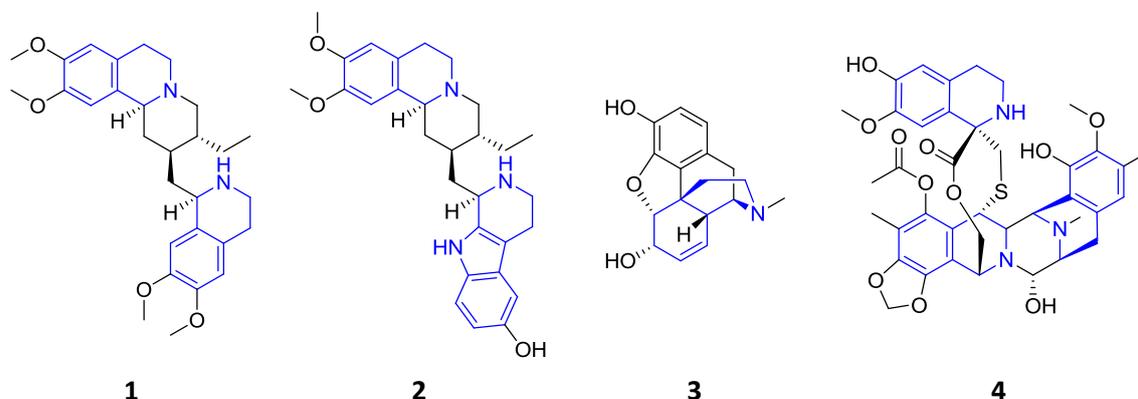


Figure 1 : Exemples d'alcaloïdes de type isoquinoléine ou β -carboline

Le motif tétrahydroisoquinoléine (THIQ) est biosynthétiquement issu de la L-DOPA **5**. Celui de type β -carboline a pour origine le tryptophane **6**.⁶

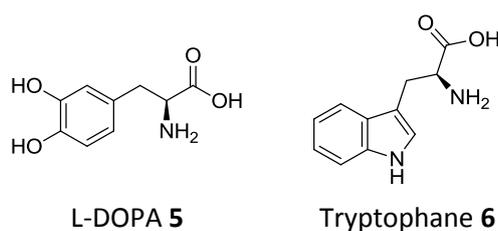


Figure 2 : L-DOPA **5** et Tryptophane **6**

¹ Brossi, A., *The Alkaloids*. Academic Press ed.; 1991; Vol. 40.

² Marin, I.; Abad, J. P.; Urena, D.; Amils, R., "High-ionic strength interference of ribosomal inhibition produced by aminoglycoside antibiotics." *Biochemistry* **1995**, *34*, 16519.

³ (a) Ito, A., *et al.*, "1',2',3',4'-tetrahydrotubulosine, a cytotoxic alkaloid from *Pogonopus speciosus*." *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1346. (b) Kinghorn, A. D., *et al.*, "Novel strategies for the discovery of plant-derived anticancer agents." *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1611.

⁴ Eguchi, M., "Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists." *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 182.

⁵ Takebayashi, Y., *et al.*, "Antiproliferative activity of ecteinascidin 743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair." *Nat. Med.* **2001**, *7*, 961.

⁶ (a) Cordell, G. A., *The alkaloids*. Academic Press ed.; 2006; Vol. 63. (b) Zenk, M. H.; Juenger, M., "Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds." *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2757.

En raison de leur présence dans de nombreuses plantes et de leurs activités pharmacologiques intéressantes, ces motifs ont suscité l'intérêt de nombreux chimistes de synthèse.⁷ Différentes stratégies permettant l'introduction de divers groupements en position C₁ ont été développées pour accéder à ce squelette (**Schéma 2**).

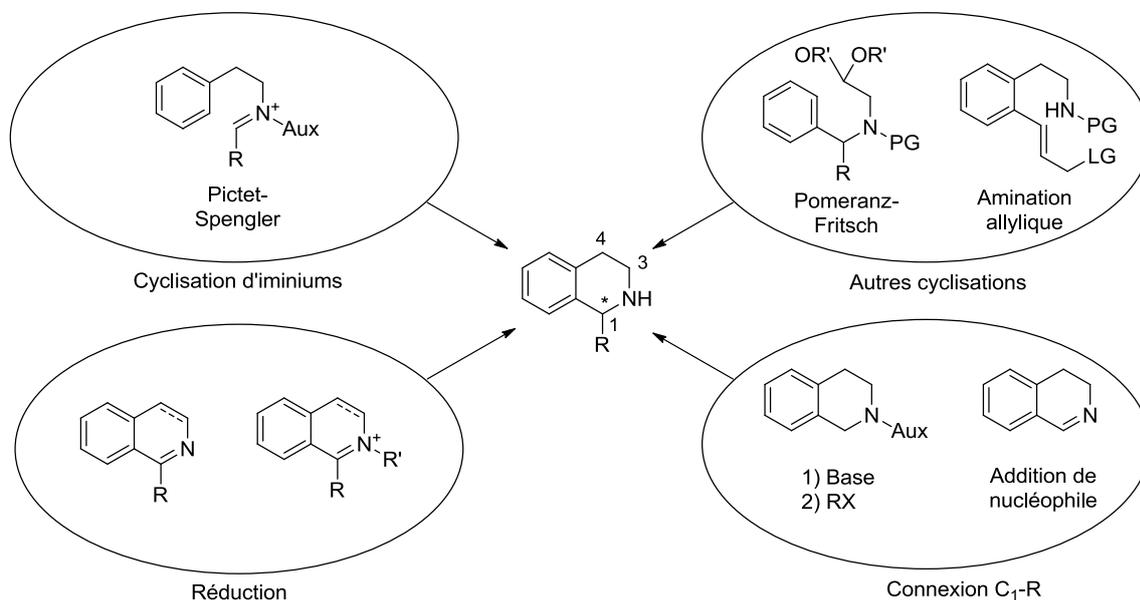


Schéma 2 : Principales stratégies d'accès aux THIQ C-1 substituées

Les différentes stratégies peuvent être classées en quatre catégories. La première concerne les réactions de cyclisation consécutives à la formation d'un iminium. Ces réactions seront développées au début de la deuxième partie de ce manuscrit. Dans les paragraphes suivants, nous nous intéresserons aux approches par cyclisation ne faisant pas appel aux iminiums puis à la réduction d'un intermédiaire imine ou iminium. La dernière partie concernera la création de la liaison C₁-R. Nous étudierons particulièrement l'addition de nucléophiles sur des dérivés de type isoquinoléine ou dihydroisoquinoléine.

⁷ (a) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D., "Asymmetric synthesis of isoquinoline alkaloids." *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341. (b) Dubs, C., *et al.*, "Mechanistic studies on the catalytic asymmetric Mannich-type reaction with dihydroisoquinolines and development of oxidative Mannich-type reactions starting from tetrahydroisoquinolines." *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5859.

1. Autres cyclisations

Des voies alternatives n'impliquant pas d'iminiums ont été développées (liste non exhaustive Schéma 3)

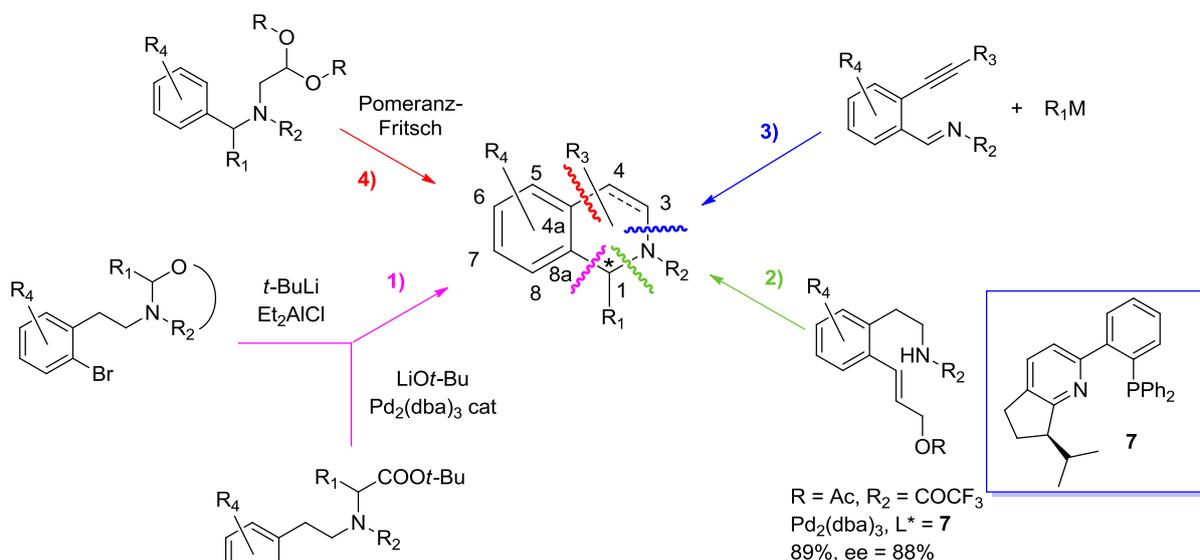


Schéma 3 : Exemples de cyclisations conduisant à des THIQ

Il est possible de déconnecter à la jonction de cycle entre C_{8a} et C₁ (voie 1). Cette liaison peut être formée par lithiation de l'aryle puis ouverture de l'oxazolidine précédemment installée⁸ ou par couplage palladocatalysé.⁹

Une déconnexion en α de l'azote est possible en rompant la liaison C₁-N (voie 2). Une amination allylique catalysée au palladium permet la création de cette liaison en contrôlant l'énantiosélectivité.¹⁰

Dans la même idée, une déconnexion C₃-N est envisageable (voie 3). La liaison peut être créée par une cascade réactionnelle consistant en l'attaque d'un nucléophile sur l'imine générant un amidure qui peut s'additionner sur la triple liaison préalablement activée par un métal de type or ou argent. L'imine peut être formée *in situ* par condensation d'une amine et d'un aldéhyde.¹¹

La dernière déconnexion proposée est entre C₄ et C_{4a}. Cette déconnexion est typique de la réaction de Pomeranz-Fritsch et sa variante Pomeranz-Fritsch-Bobbit (ajout de palladium *in situ* et

⁸ Pedrosa, R.; Andres, C.; Iglesias, J. M., "A novel straightforward synthesis of enantiopure tetrahydroisoquinoline alkaloids." *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 243.

⁹ Gaertzen, O.; Buchwald, S. L., "Palladium-catalyzed intramolecular alpha-arylation of alpha-amino acid esters." *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465.

¹⁰ (a) Ito, K.; Akashi, S.; Saito, B.; Katsuki, T., "Asymmetric intramolecular allylic amination: Straightforward approach to chiral C1-substituted tetrahydroisoquinolines." *Synlett* **2003**, *12*, 1809. (b) Shi, C.; Ojima, I., "Asymmetric synthesis of 1-vinyltetrahydroisoquinoline through Pd-catalyzed intramolecular allylic amination." *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8563.

¹¹ (a) Su, S.; Porco, J. A., "1,2-dihydroisoquinolines as templates for cascade reactions to access isoquinoline alkaloid frameworks." *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4983. (b) Ding, Q. P.; Wu, J., "Lewis acid- and organocatalyst-cocatalyzed multicomponent reactions of 2-alkynylbenzaldehydes, amines, and ketones." *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4959. (c) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T., "Alkyne activation with Bronsted acids, iodine, or gold complexes, and its fate leading to synthetic application." *Chem. Commun.* **2009**, 5075.

sous atmosphère d'hydrogène) qui permet l'hydrogénation monotope conduisant à la tétrahydroisoquinoléine.^{7b}

2. Réduction d'imines

La troisième voie d'accès aux THIQ est par hydrogénation de motifs 3,4-dihydroisoquinoléines qui peuvent être obtenus par une réaction de Bischler-Napieralski (**Schéma 4**). Cette dernière sera développée en détail au début de la seconde partie de ce manuscrit.^{7b}

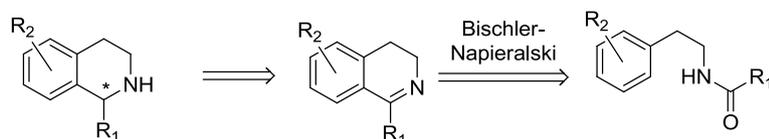


Schéma 4 : Séquence Bischler-Napieralski/réduction

La réduction peut être faite par hydrogénation catalytique ou à l'aide de donneurs d'hydrure.

a) Réduction par hydrogénation

Pour contrôler la configuration du centre stéréogène, il est possible d'effectuer une hydrogénation diastéréosélective sur un substrat possédant un centre chiral énantiopur.¹² Cependant il est préférable de conduire la réaction avec des complexes métalliques chiraux ce qui rend ainsi possible l'obtention des deux configurations à partir du même substrat. De nombreux métaux ont été étudiés.¹³ Les systèmes les plus performants sont ceux développés par Noyori¹⁴ avec génération *in situ* d'un équivalent d'hydrogène complexé au ruthénium et par Zhang¹⁵ à l'iridium (**Schéma 5**).

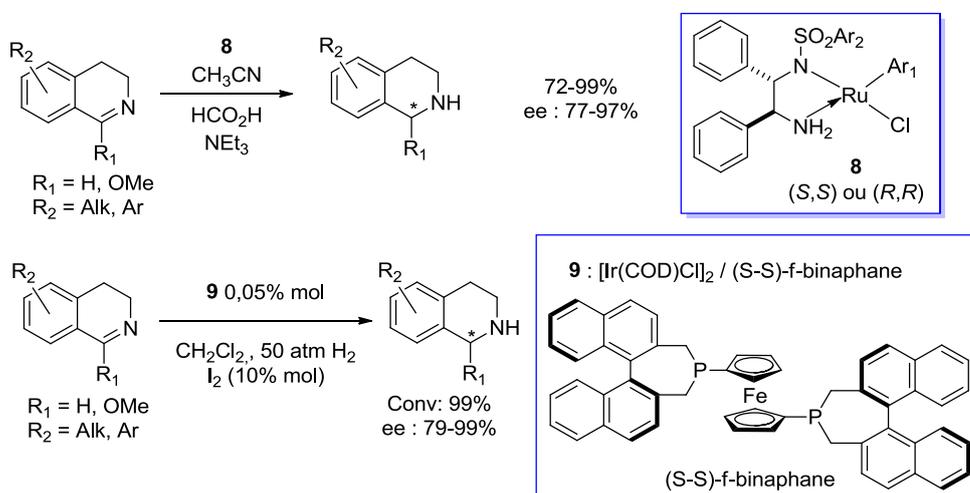


Schéma 5 : Systèmes d'hydrogénation asymétrique

¹² Hoye, T. R.; Chen, M., "Total synthesis of (ent)-korupensamine D." *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3099.

¹³ **Pour une revue, voir** : Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L., "Transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamines and imines." *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 1713.

¹⁴ Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R., "Asymmetric transfer hydrogenation of imines." *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916.

¹⁵ Chang, M.; Li, W.; Zhang, X., "A highly efficient and enantioselective excess to tetrahydroisoquinoline alkaloids: Asymmetric hydrogenation with an iridium catalyst." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10679.

b) Réduction par les hydrures

Bien que connues depuis de nombreuses années, les réductions d'imines par les hydrures posent toujours le problème du contrôle de la configuration du centre formé. Pour arriver à fixer cette stéréochimie, deux voies sont principalement décrites :

- L'utilisation de copules chirales permet de réduire les imines de manière diastéréosélective avec des hydrures classiques. De nombreux types d'auxiliaires (alkyles,¹⁶ acyles,¹⁷ hydrazoniums,¹⁸...) ont été développés, souvent en position C₃ pour les imines ou directement sur l'azote pour les iminiums (**Schéma 6**). Nous pouvons remarquer que la configuration du centre obtenu peut être contrôlée par le substrat de manière diastéréosélective.

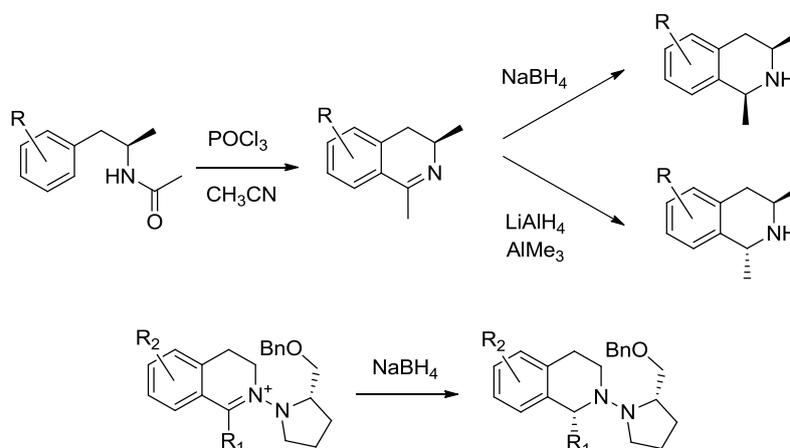


Schéma 6 : Exemples de réductions diastéréosélectives par des donneurs d'hydrures

- La chiralité peut être portée par l'agent réducteur. Nous pouvons citer les travaux de Hajipour et Hantehzadeh utilisant des triacyl-borohydrures de sodium chiraux ($\text{Na}(\text{R}^*-\text{COO})_3\text{BH}$) dérivés d'acides aminés *N,N*-phtaloylés pour la synthèse de THIQ énantiomériquement enrichies (**Schéma 7**).¹⁹ Ils obtiennent des excès énantiomériques de 65 à 75 % pouvant être améliorés grâce à l'ajout de ZnCl_2 ou en effectuant la réaction sans solvant.

¹⁶ Polniaszek, R. P.; Kaufman, C. R., "Stereoselective nucleophilic additions to the carbon nitrogen double-bond .2. Chiral iminium ions derived from 2nd generation chiral amines." *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4859.

¹⁷ Czarnocki, Z.; Mieczkowski, J. B., "Enantioselective synthesis of R-(-)-cryptostyline and S-(+)-cryptostyline-II." *Pol. J. Chem.* **1995**, *69*, 1447.

¹⁸ Suzuki, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C., "Asymmetric synthesis of 1-substituted tetrahydroisoquinolines by nucleophilic addition to hydrazonium ions. Application to the enantioselective syntheses of (+)- and (-)-salsolidines and (-)-cryptostyline II." *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6709.

¹⁹ Hajipour, A. R.; Hantehzadeh, M., "Asymmetric reduction of prochiral cyclic imines to alkaloid derivatives by novel asymmetric reducing reagent in THF or under solid-state conditions." *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8475.

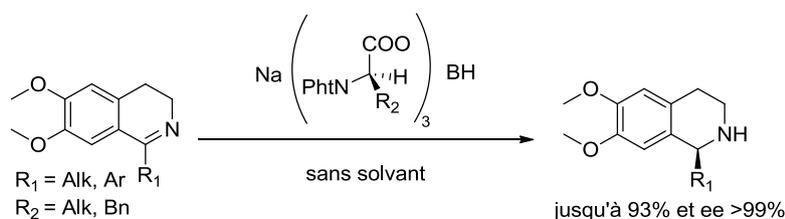


Schéma 7 : Utilisation d'un réducteur chiral

3. Addition de nucléophiles sur la position C₁

Quelques méthodes de fonctionnalisation de la position C₁ par addition d'anions de tétrahydroisoquinoléine sur des électrophiles²⁰ ainsi que très récemment, des méthodes par C-H activation de la position C₁²¹ ont été décrites (Schéma 8).

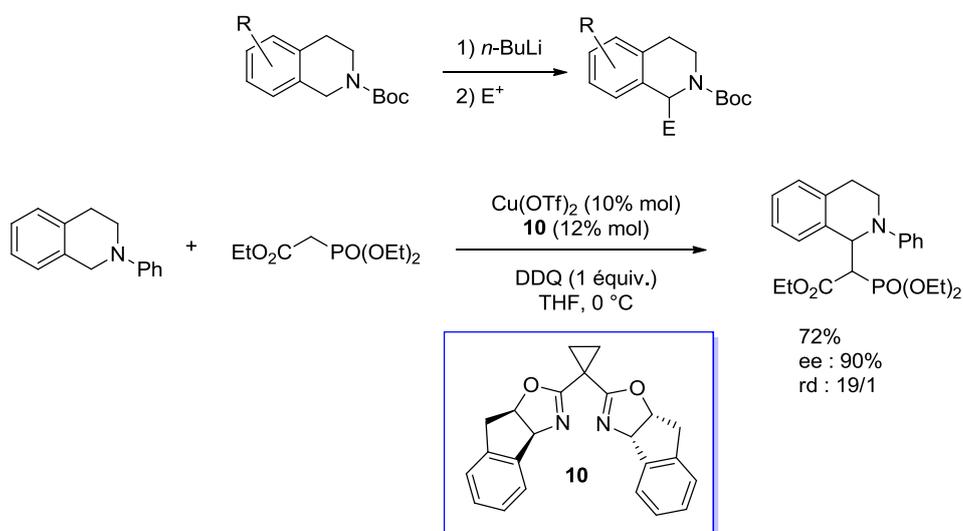


Schéma 8 : Fonctionnalisation de C1 par addition d'électrophiles et par C-H activation

Cependant, la grande majorité des stratégies créant cette liaison C₁-C_α (R₁) repose sur l'addition de nucléophiles sur la double liaison C₁=N (sous forme d'imine ou d'iminium). Là encore, le contrôle de la configuration du centre chiral créé peut se faire par l'utilisation de copules ou de catalyseurs chiraux.

De nombreux types de nucléophiles carbonés sont utilisables pour ce type de réaction :

- Les réactifs organométalliques classiques de types lithiens,²² zinciques²³ et surtout magnésiens mixtes²⁴ peuvent être additionnés, le plus souvent sur des substrats activés sous forme d'iminium.

²⁰ (a) Meyers, A. I., "Recent progress using chiral formamidines in asymmetric syntheses." *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2589.(b) Zhang, P.; Gawley, R. E., "Second-generation auxiliary for the asymmetric addition of metalated tetrahydroisoquinolines to aldehydes." *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2945.(c) Gawley, R. E.; Zhang, P. S., "1-magnesioteetrahydroisoquinolyloxazolines as chiral nucleophiles in stereoselective additions to aldehydes: Auxiliary optimization, asymmetric synthesis of (+)-corlumine, (+)-bicuculline, (+)-egenine, and (+)-corytensine, and preliminary C-13 NMR studies of 1-lithio- and 1-magnesioteetrahydroisoquinolyloxazolines." *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8103.

²¹ Zhang, G.; Zhang, Y. H.; Wang, R., "Catalytic asymmetric activation of a C-sp³-H bond adjacent to a nitrogen atom: A versatile approach to optically active alpha-alkyl alpha-amino acids and C1-alkylated tetrahydroisoquinoline derivatives." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10429.

- En 1905, Reissert a décrit l'addition du cyanure de potassium sur la quinoléine en présence d'un chlorure d'acyle. Cette réaction, applicable aux isoquinoléines, a depuis été largement développée. Par exemple, l'utilisation d'autres sources de cyanure (comme le TMS-CN)²⁵ ou bien de systèmes catalytiques chiraux a permis l'obtention de versions énantiosélectives,²⁶ autorisant même parfois la création d'un centre quaternaire (**Schéma 9**).²⁷

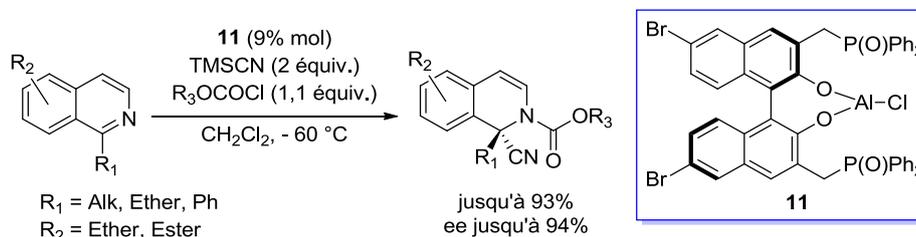


Schéma 9 : Exemple de réaction de type Reissert asymétrique

- D'autres nucléophiles carbonés insaturés riches en électrons peuvent être également mis en réaction. Nous pouvons citer les alcynes vrais²⁸ (généralement en présence de cuivre), les noyaux indoliques et pyrroliques²⁹ (catalyse à l'indium) ou bien encore les allylsilanes.³⁰
- Enfin, il est possible d'ajouter des énols et énoles pour réaliser une réaction de Mannich. Celle-ci peut être faite directement³¹ ou de façon organocatalysée par des amines³² mais la grande majorité des nucléophiles utilisés sont des éthers d'énols silylés.³³

²² Alexakis, A.; Amiot, F., "Enantioselective addition of organolithium reagents on isoquinoline." *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2117.

²³ Wang, S.; Seto, C. T., "Enantioselective addition of vinylzinc reagents to 3,4-dihydroisoquinoline N-oxide." *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3979.

²⁴ (a) Barbier, D.; Marazano, C.; Das, B. C.; Potier, P., "New chiral isoquinolinium salt derivatives from chiral primary amines via Zincke reaction." *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9596. (b) Barbier, D.; Marazano, C.; Riche, C.; Das, B. C.; Potier, P., "An enantioselective access to 1-alkyl-1,2-dihydroisoquinolines and 1-alkyl-, 3-alkyl-, and 1,3-dialkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines." *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1767.

²⁵ Berg, M. A. G.; Gibson, H. W., "Cyanoacylation of 1-substituted isoquinolines and 3,4-dihydroisoquinolines." *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 748.

²⁶ Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M., "Catalytic enantioselective Reissert-type reaction: Development and application to the synthesis of a potent NMDA receptor antagonist (-)-L-689,560 using a solid-supported catalyst." *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801.

²⁷ Funabashi, K.; Ratni, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M., "Enantioselective construction of quaternary stereocenter through a Reissert-type reaction catalyzed by an electronically tuned bifunctional catalyst: Efficient synthesis of various biologically significant compounds." *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10784.

²⁸ (a) Taylor, A. M.; Schreiber, S. L., "Enantioselective addition of terminal alkynes to isolated isoquinoline iminiums." *Org. Lett.* **2006**, *8*, 143. (b) Li, Z. P.; MacLeod, P. D.; Li, C. J., "Studies on Cu-catalyzed asymmetric alkynylation of tetrahydroisoquinoline derivatives." *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 590.

²⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Vishnumurthy, P.; Premalatha, K., "Indium(III) chloride catalyzed addition of Indoles to activated aza-aromatic systems." *Synthesis* **2008**, 719.

³⁰ Yamaguchi, R.; Tanaka, M.; Matsuda, T.; Fujita, K., "A highly enantioselective addition reaction of a chiral allylsilane to an activated N-acylisoquinolinium ion." *Chem. Commun.* **1999**, 2213.

³¹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Gupta, M. K.; Prathap, I.; Dash, U., "Facile addition of ketones to activated isoquinolines using N-methyl-2-pyrrolidinone." *Synthesis* **2007**, 1077.

³² Frisch, K.; Landa, A.; Saaby, S.; Jorgensen, K. A., "Organocatalytic diastereo- and enantioselective annulation reactions - Construction of optically active 1,2-dihydroisoquinoline and 1,2-dihydroptthalazine derivatives." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6058.

³³ (a) Wada, M.; Nakatani, M.; Akiba, K., "Reaction of trimethylsilyl enol ethers with isoquinolinium salts - a facile synthesis of ethyl 1-(2-oxoalkyl)-1,2-dihydroisoquinoline-2-carboxylates and their cyclization." *Chem. Lett.*

Cependant nous retrouvons parfois des systèmes plus particuliers comme celui de Sodeoka.^{34,7b} Dans ce cas, des malonates réagissent de façon asymétrique grâce à des complexes de palladium après une étape monotope d'oxydation de la THIQ par le DDQ en dihydroisoquinolinium (**Schéma 10**). Dans cet exemple, l'acrylamide n'est présent qu'en vue de fonctionnalisations futures.

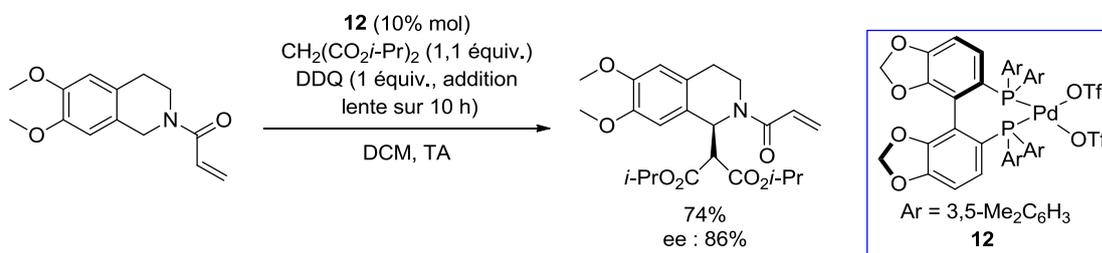


Schéma 10 : Système catalytique de Sodeoka

Au travers de ces différents exemples, nous venons de voir de nombreuses méthodes permettant la synthèse de dihydro- / tétrahydro-isoquinoléines C₁-substituées. Parmi ces méthodes, nous avons focalisé notre attention sur la réaction de Mannich.

B. La réaction de Mannich

La réaction de Mannich est un outil particulièrement efficace pour la création de liaisons C-C. En outre, les nombreuses modifications et améliorations apportées depuis sa découverte, il y a un siècle, l'ont rendue encore plus performante et modulable.

1. Des origines à nos jours

Dès le XIX^{ème} siècle, l'aminoalkylation de composés possédant des hydrogènes acides a été décrite. Ce ne fut qu'au début du XX^{ème} siècle que Carl Mannich saisit l'importance de cette réaction et lui donna ses lettres de noblesse en développant une méthodologie plus générale reposant sur des aldéhydes et des cétones énolisables.³⁵ Dans sa version originelle, la réaction met en jeu un sel d'ammonium **13** et du formaldéhyde dans un solvant protique. Un jeu d'équilibres souvent défavorables va permettre de former l'iminium réactif **14** sur lequel s'additionne le second dérivé carbonyle **15** présent dans le milieu *via* sa forme énol (**Schéma 11**).³⁶

1983, 39.(b) Akiba, K.; Nakatani, M.; Wada, M.; Yamamoto, Y., "Addition of trimethylsilyl enol ethers to isoquinolinium salts - a facile synthesis of 1-(2-oxoalkyl)-2-(ethoxycarbonyl)(or acetyl)-1,2-dihydroisoquinolines and their cyclization for the synthesis of the isoquinoline alkaloid skeleton." *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 63.

³⁴ Sasamoto, N.; Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M., "Pd(II)-catalyzed asymmetric addition of malonates to dihydroisoquinolines." *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010.

³⁵ Mannich, C.; Krösche, W., "Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin." *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.

³⁶ (a) Tramontini, M.; Angiolini, L., "Further advances in the chemistry of Mannich bases." *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791. (b) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N., "Modern variants of the Mannich reaction." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.

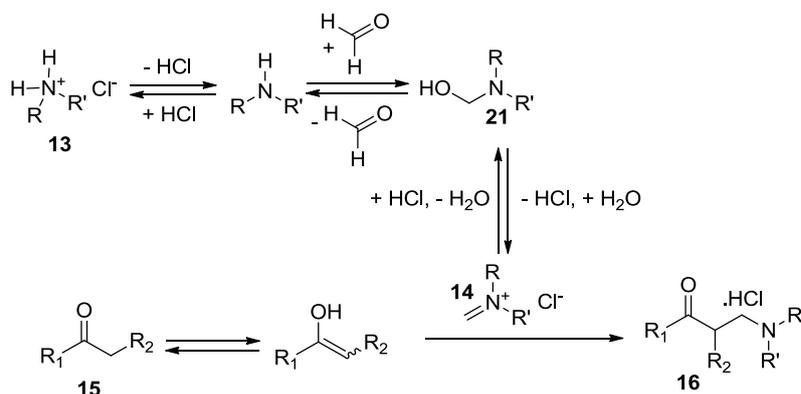


Schéma 11 : Schéma simplifié de la réaction originale de Mannich

Les dérivés obtenus **16** sont appelés bases de Mannich. De tels intermédiaires peuvent être facilement convertis en de nombreux synthons tels que des accepteurs de Michael **17** (par élimination de l'amine), des 1,3-amino-alcools **18** (par réduction ou addition d'organométalliques) ou encore des cétones fonctionnalisées **19** (par substitution de l'amine préalablement quaternarisée) (Schéma 12).

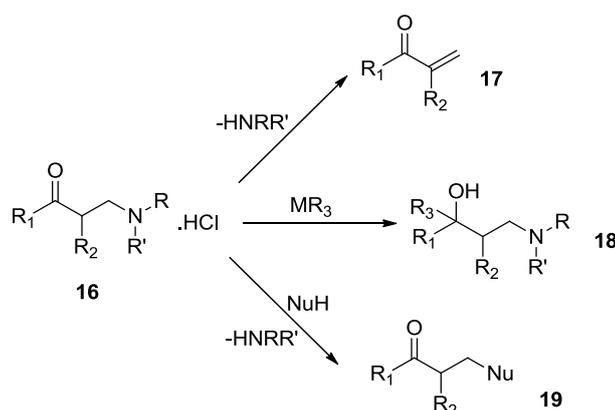


Schéma 12 : Transformations possibles des bases de Mannich

Cette version de la réaction de Mannich est bien adaptée aux réactions intramoléculaires et peut être combinée avec différents réarrangements pour permettre l'obtention de structures complexes. Cependant, la nécessité de chauffer et le temps de réaction long entraînent de nombreuses réactions secondaires (par exemple, **16** est lui-même énolisable et peut donc réagir une seconde fois). De plus, à de rares exceptions près, le formaldéhyde est le seul réactif possible pour la formation de l'iminium ce qui interdit la formation de composés substitués en α de l'azote. Afin de remédier à ces défauts, les versions plus récentes de la réaction de Mannich utilisent des partenaires modifiés, voire préformés, de l'électrophile ou du nucléophile.

a) Préparations de l'électrophile

Afin d'éviter l'utilisation d'aldéhydes donnant trop facilement des réactions secondaires, l'iminium est préparé, voire isolé, selon d'autres voies que la condensation de formaldéhyde avec une amine secondaire. Ces différentes méthodes peuvent être classées en trois catégories (Schéma 13).

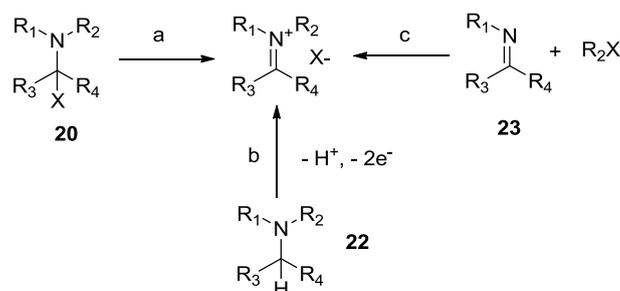


Schéma 13 : Formation de l'iminium

La première voie (voie a) est basée sur l'hétérolyse de **20** où X représente un groupement partant. Le départ est souvent assisté/provoqué par un acide de Lewis et la nature de X peut être très variée : hydroxy, alcoxy, acyloxy, halogène, amine, soufre,... Cette méthode rappelle la version originelle de la réaction de Mannich où l'iminium est formé par déshydratation de l'α-amino-alcool **21** (Schéma 11).

La seconde voie (voie b) est utilisée quand l'amine ne possède pas de groupements labiles en α. Il est alors possible d'oxyder l'amine **22** en iminium par des procédés chimiques (DDQ,^{21,37} photoredox,³⁸ ...) ou électrochimiques.³⁹

La dernière voie consiste à faire réagir l'azote d'une imine **23** avec des chlorures d'acyles par exemple ou à activer cet azote en le complexant avec des acides de Lewis.

Toutes ces méthodes permettent d'augmenter la concentration en iminium dans le milieu réactionnel et donc d'augmenter la vitesse de réaction (par rapport à la réaction originelle).

b) Modifications du nucléophile

Les modifications du nucléophile passent principalement par la stabilisation de la forme énol du carbonyle. Cette stabilisation permet à la fois d'augmenter la concentration en espèce réactive et de diminuer les réactions secondaires de type aldolisation-crotonisation. Différentes stratégies ont été envisagées.^{36b}

Les énamines :

Les énamines sont de bons mimés de la forme énol des composés carbonyles et sont connues pour réagir avec les sels d'iminium ternaires. Elles peuvent être formées facilement par condensation d'une amine qui peut posséder un centre chiral énantio pur, notamment les dérivés de la proline (par exemple le prolinol)^{36b} et d'un dérivé carbonyle permettant la régénération de la fonction carbonyle après hydrolyse acide (Schéma 14). Leur formation *in situ* peut même se faire de façon catalytique.³²

³⁷ Alagiri, K.; Devadig, P.; Prabhu, K. R., "CDC reactions of N-aryl tetrahydroisoquinolines using catalytic amounts of DDQ: C-H Activation under aerobic conditions." *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5160.

³⁸ (a) Rueping, M.; Vila, C.; Koenigs, R. M.; Poschary, K.; Fabry, D. C., "Dual catalysis: combining photoredox and Lewis base catalysis for direct Mannich reactions." *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2360. (b) Rueping, M.; Koenigs, R. M.; Poschary, K.; Fabry, D. C.; Leonori, D.; Vila, C., "Dual catalysis: combination of photocatalytic aerobic oxidation and metal catalyzed alkynylation reactions—C-C bond formation using visible light." *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5170.

³⁹ Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y., "Electroorganic chemistry. XX. Anodic oxidation of carbamates." *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264.

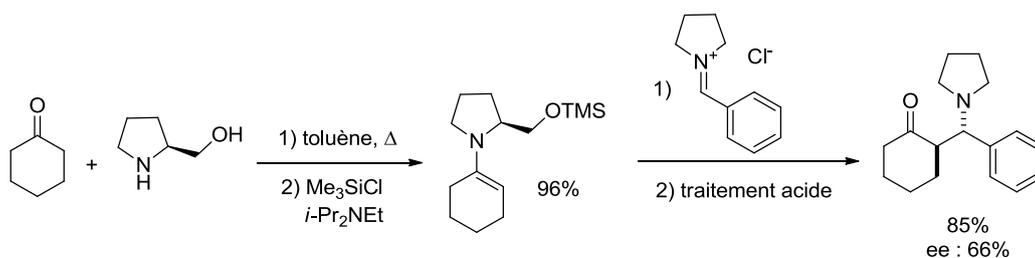


Schéma 14 : Exemple de réaction de Mannich avec une énamine

Les énolates et les éthers d'énols

L'énolate permet à la fois l'obtention d'une forme énol majoritaire et l'enrichissement électronique de la double liaison donc une meilleure réactivité. La faible stabilité des énolates de lithium (préparées par déprotonation avec une base lithiée telle que LiHMDS) a conduit à l'utilisation de dérivés dont la forme énolate est bloquée. Nous retrouvons ainsi des éthers d'énols alkylés ou borylés mais les plus utilisés sont les éthers d'énols silylés. Cela est dû à leur facilité de préparation à partir des dérivés carbonyles correspondants avec de bons contrôles au niveau de la régiosélectivité. De plus, ils possèdent une plus grande réactivité que les énols (**Schéma 15**) bien que leur stabilité rende possible la commercialisation de certains d'entre eux.

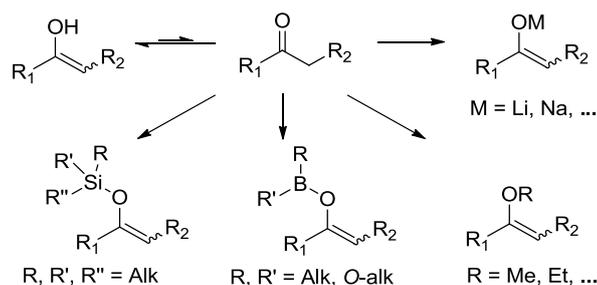


Schéma 15 : Analogues d'énols utilisés pour la réaction de Mannich

L'utilisation de ces modifications a permis l'émergence d'une version vinylogue de cette réaction de Mannich.

2. La réaction de Mannich vinylogue (RMV)

Le principe de « vinylogie » explique comment l'influence d'un groupe fonctionnel peut être relayée à un point distant quand ces deux sites sont reliés par des liaisons insaturées conjuguées.⁴⁰ Ce principe, appliqué à la réaction de Mannich, correspond à une γ -aminoalkylation de composés carbonyles α,β -insaturés^{36b,41} (**Schéma 16**). Depuis le début des années 1980, cette réaction de Mannich vinylogue (par la suite appelée RMV) est devenue un outil performant pour la synthèse d'alcaloïdes.⁴²

⁴⁰ Casiraghi, G.; Battistini, L.; Curti, C.; Rassa, G.; Zanardi, F., "The vinylogous aldol and related addition reactions: Ten years of progress." *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076.

⁴¹ Bur, S. K.; Martin, S. F., "Vinylogous Mannich reactions: selectivity and synthetic utility." *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221.

⁴² Martin, S. F., "Evolution of the vinylogous Mannich reaction as a key construction for alkaloid synthesis." *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895.

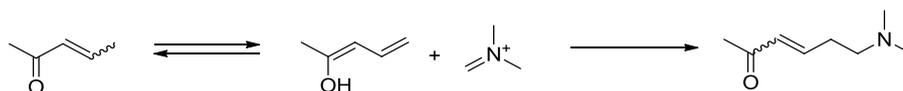


Schéma 16 : Réaction de Mannich vinylogue

Généralement, la partie vinylogue est portée par le nucléophile sous la forme d'un carbonyle de type diénole. Dans la littérature, il est retrouvé presque exclusivement des réactifs sous la forme d'éthers d'énol silylés car ces derniers permettent une meilleure régiosélectivité lors de la réaction. Les éthers d'énols peuvent être classés en deux catégories selon s'ils sont acycliques ou cycliques.

a) Les éthers d'énols acycliques

L'addition des diénoles silylés sur des composés linéaires (iminiums ou imines activées) s'effectue souvent avec des régio- et stéréosélectivités faibles à moyennes⁴³ généralement dues aux hauts degrés de liberté des substrats (**Schéma 17**), même si certains cas spécifiques permettent d'obtenir de bons résultats.

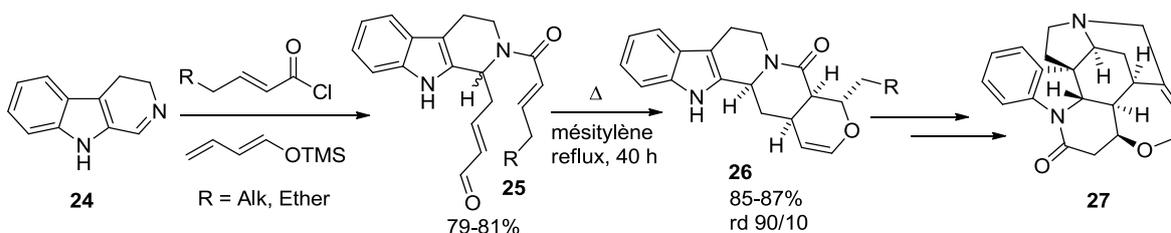


Schéma 17 : Exemple de RMV entre des réactifs linéaires

L'utilisation d'iminiums cycliques possédant moins de degrés de liberté permet un meilleur contrôle de la diastéréosélectivité. Ces réactions ont été largement étudiées car elles permettent un accès rapide à de nombreuses structures polyhétérocycliques. La synthèse formelle de la strychnine **27** par Martin⁴⁴ est un bon exemple. Lors de cette synthèse, le précurseur de la réaction d'hétéro-Diels-Alder **25** est obtenu en une étape par acylation de la dihydrocarboline **24** puis attaque du nucléophile silylé linéaire (**Schéma 18**). La réaction d'hétéro-Diels-Alder nécessite un chauffage prolongé à 165 °C. **26** est obtenu avec une diastéréosélectivité de 90/10 contrôlée par cette réaction de cycladdition.

⁴³ Mooiweer, H. H.; Ettema, K. W. A.; Hiemstra, H.; Nico Speckamp, W., "Preparation of γ oxo- α -amino acids from silyl enol ethers and glycine cation equivalents; a facile synthesis of (\pm)-5-hydroxy-4.Oxonorvaline (HON)." *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2991.

⁴⁴ (a) Martin, S. F.; Clark, C. W.; Ito, M.; Mortimore, M., "A biomimetic approach to the Strychnos alkaloids. A novel, concise synthesis of (\pm)-akuammicine and a route to (\pm)-strychnine." *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9804. (b) Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F., "Biogenetically inspired approach to the Strychnos alkaloids. Concise syntheses of (\pm)-akuammicine and (\pm)-strychnine." *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003.

Schéma 18 : Synthèse formelle de la strychnine **27** par Martin

Bien que des modèles aient été proposés pour expliquer l'origine de la diastéréosélectivité (notamment pour les iminiums cycliques à 6 chaînons),⁴¹ les excès diastéréomériques restent très dépendants du substrat et peu transposables.

b) Les éthers d'énols cycliques

Les dérivés silylés cycliques permettent de conserver les régiosélectivités d'attaque propres aux nucléophiles silylés (attaque 1,4 favorisée) et permettent d'éviter les mélanges d'isomères Z/E que l'on retrouve fréquemment dans le cas des dérivés linéaires (Schéma 19).⁴⁵

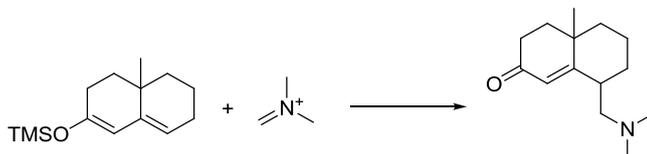


Schéma 19 : Exemple de RMV avec un nucléophile silylé cyclique

Parmi ces éthers d'énols, les dérivés comportant un cycle à cinq chaînons comme les silyloxythiophènes, les silyloxy pyrroles, les silyloxy furanes occupent une place à part.⁴⁶ En effet, ces derniers ont été particulièrement décrits pour les RMV et les réactions d'aldolisation vinylogue.^{40,47} Ces réactifs réagissent uniquement en position 5 et permettent de former deux centres stéréogènes contigus en une seule étape. Si l'iminium de départ n'est pas symétrique, le produit est obtenu sous forme de deux diastéréomères R^*,R^* et R^*,S^* dont le ratio est variable, souvent en faveur du dérivé R^*,R^* (Schéma 20).

⁴⁵ Danishefsky, S.; Prisbylla, M.; Lipisko, B., "Regioselective Mannich reactions via trimethylsilyl enol ethers." *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 805.

⁴⁶ (a) Casiraghi, G.; Rassa, G., "Furan-, pyrrole-, and thiophene-based siloxydienes for syntheses of densely functionalized homochiral compounds." *Synthesis* **1995**, 607. (b) Rassa, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G., "The synthetic utility of furan-, pyrrole- and thiophene-based 2-silyloxy dienes." *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 109.

⁴⁷ (a) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassa, G., "The vinylogous aldol reaction: A valuable, yet understated carbon-carbon bond-forming maneuver." *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929. (b) Szlosek, M.; Figadere, B., "Highly enantioselective aldol reaction with 2-trimethylsilyloxyfuran: The first catalytic asymmetric autoinductive aldol reaction." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1799. (c) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R.; Beutner, G. L., "Catalytic, enantioselective, vinylogous aldol reactions." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.

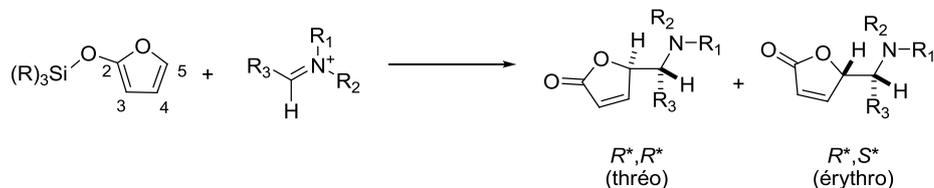


Schéma 20 : RMV avec le 2-silyloxyfurane

La diastéréosélectivité observée lors de la réaction d'éthers d'énols silylés cycliques a été étudiée par différentes équipes.^{41,48} Par exemple, l'équipe de Pilli⁴⁸ s'est intéressée à l'addition de silyloxyfuranes sur des N-acyliminiums cycliques générés *in situ* à partir de l'hémiacétal **28** par action du TMSOTf conduisant à des diastéréosélectivités allant de 19/1 à 1/2 avec le diastéromère R^*,R^* généralement majoritaire (Schéma 21).

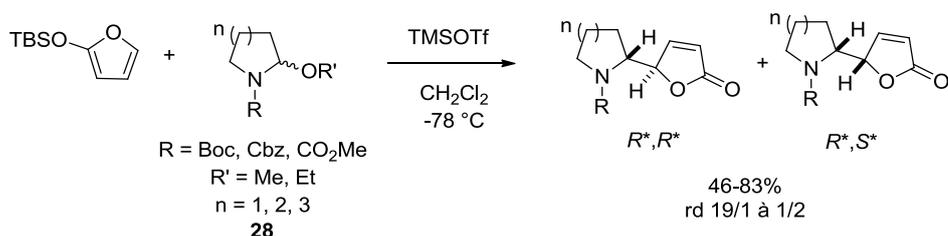


Schéma 21 : Travaux de Pilli

Les dérivés de type silyloxyfuranes permettent donc d'induire une certaine diastéréosélectivité. Cependant, celle-ci reste variable, dépendante du substrat et difficile à prédire.

D'une manière générale, bien que de nombreuses modifications de la réaction de Mannich permettant d'induire une asymétrie soient décrites, nous n'avons trouvé que peu de résultats concernant la version vinylogue asymétrique de cette réaction.^{36b, 40}

C. Travaux antérieurs, contexte du projet de thèse

Malgré le grand nombre d'études sur la RMV publiées au cours des dernières décennies, il est intéressant de noter que peu d'exemples existent quant à son application à des sels d'isoquinolinium ou dihydroisoquinolinium.⁴⁹

1. Travaux du Dr Rodolphe Razet

Cette réactivité a déjà été étudiée au sein de l'équipe. Tout d'abord le Dr. Rodolphe Razet s'est intéressé à la synthèse de composés de type tétrahydroisoquinolino-butylolactone analogues de la bicuculline **29**.⁵⁰ Pour obtenir ces structures, il a mis au point une RMV entre des sels de

⁴⁸ de Oliveira, M. D. F.; Santos, L. S.; Pilli, R. A., "Diastereoselection of the addition of silyloxyfurans to five-, six- and seven-membered N-acyliminium ions." *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6995.

⁴⁹ Schmidt, A.; Gutlein, J. P.; Preuss, A.; Albrecht, U.; Reinke, H.; Langer, P., "Synthesis of 7,8-benzo-3-hydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-enes by cyclocondensation of 1,3-bis-silyl enol ethers with isoquinolines." *Synlett* **2005**, 2489.

⁵⁰ (a) Razet, R., *et al.*, "5-[1'-(2'-N-arylsulfonyl-1',2',3',4'-tetrahydroisoquinolyl)]-4,5-dihydro-2(3H)-furanones: Positive allosteric modulators of the GABA(A) receptor with a new mode of action." *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4363. (b) Razet, R., *et al.*, "Use of bicuculline, a GABA antagonist, as a template for the development of a new class of ligands showing positive allosteric modulation of the GABA(A) receptor." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2579. (c), Thomet, U., *et al.*, "A novel positive allosteric modulator of the GABA(A) receptor: the

dihydroisoquinolinium et le *tert*-butyldiméthylsilyloxyfurane **30**. Des rendements satisfaisants ont été obtenus mais la diastéréosélectivité était faible et variable (de l'ordre de 60/40 en général, **Schéma 22**).

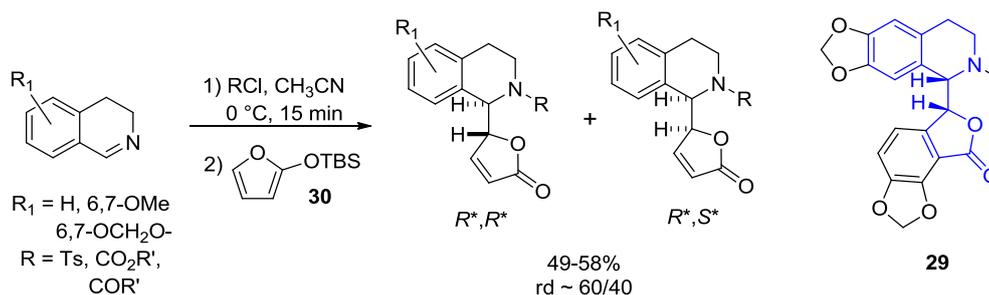


Schéma 22 : Travaux du Dr. Rodolphe Razet

Au cours des études des synthèses d'analogues, il a été observé lors d'un essai que l'utilisation de l'isoquinoléine **31** avec le chloroformiate de benzyle permettait une bien meilleure diastéréosélectivité (94/6, mesurée par HPLC). Il s'agit du premier exemple de réaction de Mannich vinylogue hautement diastéréosélective sur un sel d'isoquinolinium (**Schéma 23**).

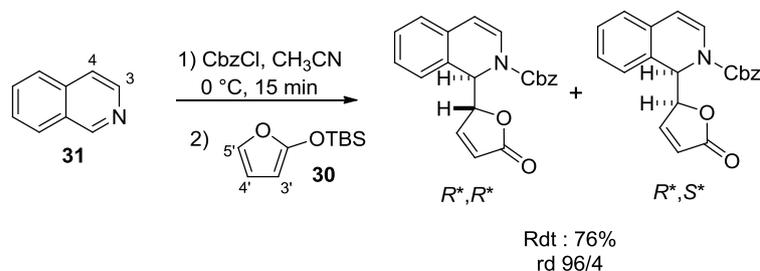


Schéma 23 : Essai avec l'isoquinoléine

La découverte de cette diastéréosélectivité n'a pas été exploitée par R. Razet mais a été généralisée par la suite.

2. Travaux du Dr Philippe Hermange

La généralisation de cette RMV a été effectuée par le Dr Philippe Hermange en faisant varier les substituants de l'isoquinoléine ainsi que les électrophiles (**Schéma 24**).⁵¹ Après une mise au point des conditions réactionnelles (solvants, proportions de réactifs, température), une excellente réactivité des chlorures d'acyle et des chlorures de sulfonyle a été démontrée. Les halogénures d'alkyle forment un isoquinolinium qui n'est pas assez activé pour donner une RMV. Différents substituants de l'isoquinoléine ont révélé une sensibilité à l'encombrement de la position C₃ (les rendements ont diminué de 40 à 50% en passant de l'isoquinoléine à la 3-cyanoisoquinoléine) même si les rapports diastéromériques sont toujours excellents (>85/15). Différents groupements silylés ont été testés (OTBS, OTIPS, OTMS) sans variation significative du rendement ni de la diastéréosélectivité. La présence d'un groupement en position 3' de la furanone n'a pas d'influence.

action of (+)-ROD188." *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *131*, 843. (d) Sigel, E.; Baur, R.; Furtmuller, R.; Razet, R.; Dodd, R. H.; Sieghart, W., "Differential cross talk of ROD compounds with the benzodiazepine binding site." *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 1470.

⁵¹ Hermange, P.; Dau, M.; Retailleau, P.; Dodd, R. H., "Highly diastereoselective three-component vinylogous Mannich reaction between isoquinolines, acyl/sulfonyl chlorides, and silyloxyfurans." *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4044.

Cependant, la méthylation des positions 4' et 5' entraînent une chute du rendement et de la diastéréosélectivité. Comme décrit précédemment, l'utilisation d'un nucléophile linéaire conduit à une mauvaise diastéréosélectivité et un mélange de conformères.

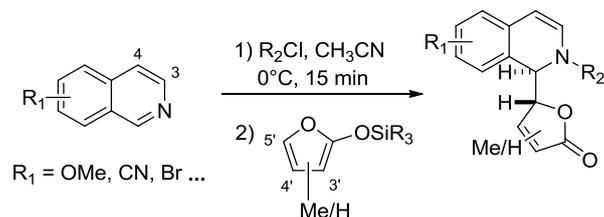


Schéma 24 : Modifications apportées par P. Hermange

Il a été montré qu'une baisse de la température de réaction n'améliore pas le rapport diastéréomérique. Les configurations relatives des différents produits ont été déterminées par comparaison des données RMN et confirmées par diffraction RX pour quatre structures.⁵² Ces corrélations ont permis de déterminer le diastéréomère majoritaire comme étant de configuration *R*,R** pour tous les composés synthétisés.

a) Diastéréosélectivité

Une étude de modélisation a permis de montrer que la double liaison 3-4 de l'isoquinoléine était responsable de la diastéréosélectivité *via* un recouvrement orbitalaire de type π favorable avec les insaturations du silyloxyfurane (**Figure 3**). La configuration calculée comme étant préférée correspond bien à la configuration relative *R*,R** observée lors des synthèses.

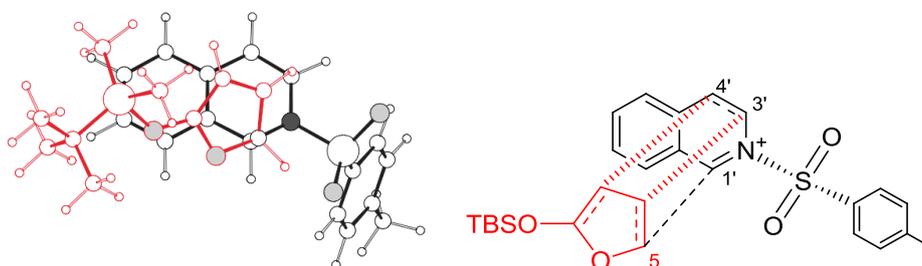


Figure 3 : Etat de transition favorisé lors de l'attaque d'un silyloxyfurane sur un *N*-tosylisoquinolinium

b) Asymétrie

De nombreuses stratégies pour obtenir une version asymétrique de cette RMV hautement diastéréosélective ont été essayées.⁵³ Ces stratégies reposent sur deux principes. Le premier concerne l'utilisation d'organocatalyseurs chiraux. Le deuxième concerne l'utilisation de copules chirales qui peuvent être présentes soit sur le nucléophile dans le cas du silyloxyfurane, soit sur l'électrophile (**Schéma 25**).

⁵² Hermange, P. "Réaction de Mannich vinylogue diastéréosélective entre des sels d'isoquinolinium et des silyloxyfuranes. Application à la synthèse de nouveaux ligands du récepteur GABA_A et à des analogues de l'émétine." Université Paris Sud XI, Orsay, 2009, p44-46

⁵³ Hermange, P. "Réaction de Mannich vinylogue diastéréosélective entre des sels d'isoquinolinium et des silyloxyfuranes. Application à la synthèse de nouveaux ligands du récepteur GABA_A et à des analogues de l'émétine." Université Paris Sud XI, Orsay, 2009, p57-69

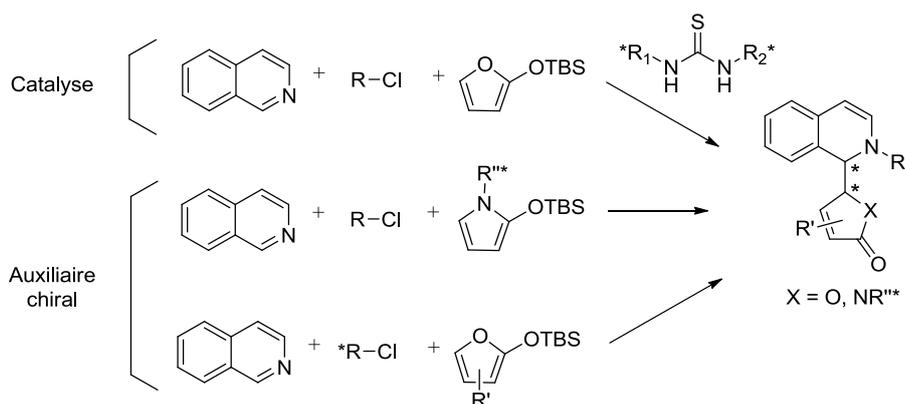


Schéma 25 : Voies envisagées pour la RMV asymétrique sur les isoquinoléines

Les seuls catalyseurs à avoir été retenus par P. Hermange ont été les thiourées de Jacobsen (**Schéma 26**).⁵⁴ Les essais avec différents électrophiles de types chlorures d'acyles ou chlorures de sulfonyle ont montré la conservation d'un excellent rapport diastéréomérique (souvent >85/15) mais n'ont pas permis d'obtenir des excès énantiomériques de plus de 12%. La variation des thiourées n'a pas apporté de changement notable.

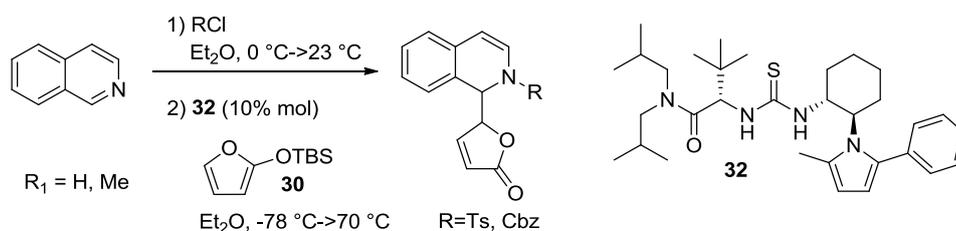


Schéma 26 : Essais de RMV avec une thiourée

La première catégorie d'auxiliaires chiraux a concerné les copules portées par le nucléophile. L'auxiliaire peut se présenter sous forme d'un benzyle asymétrique de type **33**.⁵⁵ Cette méthode a donné de bons résultats (rapport diastéréomérique jusqu'à 89/11) mais aucune technique de coupure sélective, ou non, de la copule n'a permis d'obtenir le produit déprotégé (**Schéma 27**).

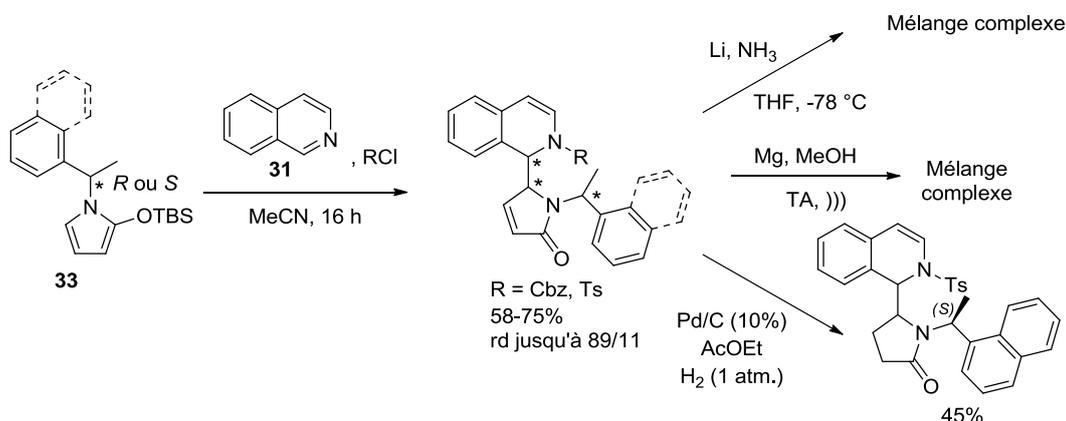


Schéma 27 : Utilisation de silyloxy pyrroles portant un groupement *N*-alkyle chiral

⁵⁴ Taylor, M. S.; Tokunaga, N.; Jacobsen, E. N., "Enantioselective thiourea-catalyzed acyl-Mannich reactions of isoquinolines." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700.

⁵⁵ Planas, L.; Perard-Viret, J.; Royer, J., "Stereoselective synthesis of (-)-cephalotaxine and C-7 alkylated analogues." *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3087.

La dernière stratégie vers une version asymétrique a consisté à utiliser un électrophile chiral. Les premiers testés ont été le chloroformiate de menthyle et le chlorure de (+)-camphorsulfonyle. Malgré de bons rendements avec ces électrophiles, aucune induction énantiosélective notable n'a été observée. Ensuite, P. Hermange a testé les copules d'Ohsawa⁵⁶ et tout particulièrement le chlorure de *N,N*-phthaloyl-(*S*)-valine avec d'excellents résultats (rd : 96/4, **Schéma 28**).

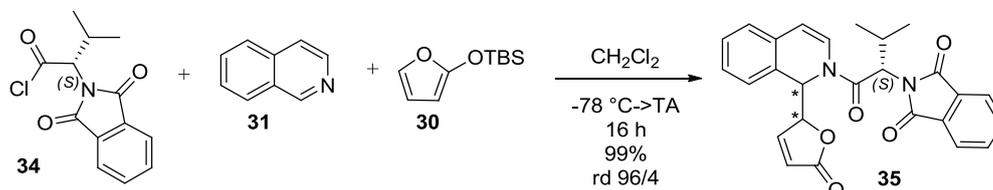


Schéma 28 : Réaction avec la copule **34**

La première méthode de coupure testée, une réduction par LiAlH_4 ,⁵⁶ a conduit à la dégradation du produit **35**. Les doubles liaisons ont alors été hydrogénées pour donner **36** puis différentes conditions de coupure ont été testées (KOH/MeOH , $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$,⁵⁷ réactif de Schwartz⁵⁸) tout en tentant de former le lactame (par ouverture de la lactone) pour stabiliser la structure (**Schéma 29**). Malgré tous ces efforts, il n'a pas été possible d'isoler le produit déprotégé attendu.

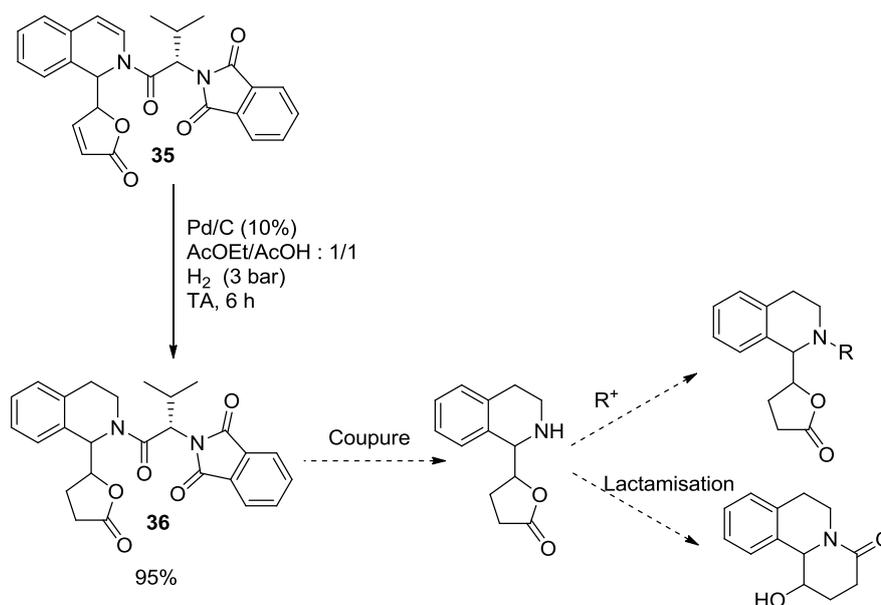


Schéma 29 : Hydrogénation de **35**

⁵⁶ Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Kameoka, K.; Ohsawa, A., "Asymmetric addition of nucleophiles to C-1 position of isoquinolines using (*S*)-alanine derivatives as chiral auxiliaries." *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8827.

⁵⁷ (a) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A., "Contrasteric carboximide hydrolysis with lithium hydroperoxide." *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141. (b) Kise, N.; Ueda, N., "Asymmetric synthesis of anti- α,β -disubstituted β -amino acid derivatives by reaction of *N*-alkoxycarbonyl-1-methoxyamines with optically active 2-oxazolidinones." *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1803.

⁵⁸ (a) White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I., "A novel and expeditious reduction of tertiary amides to aldehydes using $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$." *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995. (b) Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I., "Mild and selective hydrozirconation of amides to aldehydes using $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$: Scope and mechanistic insight." *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408.

Ces expériences concluent une première étude sur la RMV tricomposante appliquée à des sels d'isoquinoliums. Il a été montré qu'il est possible d'obtenir d'excellents excès énantiomériques au niveau des deux centres formés mais, en revanche, la déprotection pose toujours problème. Il a aussi été observé que la substitution du silyloxyfurane n'a pas d'influence notable sur l'issue de la réaction.

3. Projet de thèse

Dans ce contexte, notre premier objectif a été d'étendre le champ d'application de cette réaction. Nous avons donc fait varier les hétérocycles azotés en déplaçant l'azote (quinoléine), en rajoutant un azote (quinazoline, phthalazine) et en utilisant des tricycles (β -carboline et phénanthridine). Nous avons étendu la gamme des électrophiles possibles (anhydride) et réalisé une étude complète sur les silyloxy pyrroles.

Nous avons aussi continué le travail précédent sur la mise au point d'une version asymétrique.

II. Développement de la RMV trois composants

La RMV développée par P. Hermange⁵¹ étant principalement focalisée sur les sels d'isoquinolinium, nous avons d'abord voulu varier les différents réactifs, en particulier l'hétérocycle azoté. Nous commencerons par préciser la structure de l'étude, la mise au point des conditions réactionnelles et nous verrons la synthèse des différents substrats. Ensuite, nous détaillerons les résultats de l'étude classés en fonction de l'hétérocycle azoté puis nous ferons varier le nucléophile. Une dernière partie sera consacrée à notre approche vers une version asymétrique de la RMV.

A. Conception et préparation de l'étude méthodologique

1. Construction de l'étude

Afin de compléter l'étude de P. Hermange, nous avons fait varier les trois composantes de la réaction. La première variation concerne la nature de l'hétérocycle azoté (**Figure 4**).

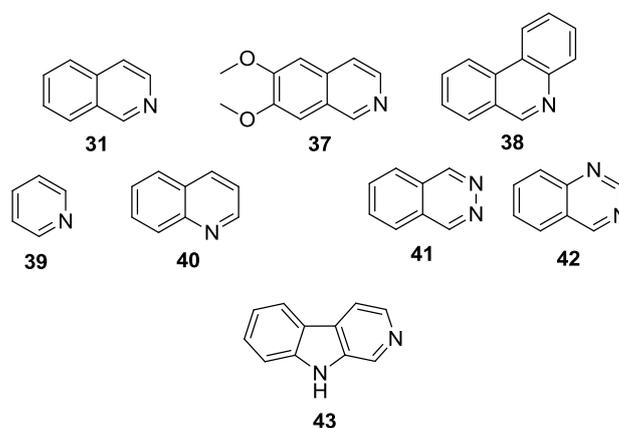


Figure 4 : Hétérocycles azotés étudiés

Nous avons utilisé l'isoquinoléine **31** comme référence avec chaque variation d'électrophile et de nucléophile. La 6,7-diméthoxyisoquinoléine **37** a été utilisée pour étudier la faisabilité de la synthèse d'analogues de l'émétine **1** (cette synthèse sera développée en seconde partie de ce manuscrit). La phénanthridine **38** a été mise en réaction pour comparer les effets d'une plus grande aromaticité et d'une modification de la disponibilité de la liaison C₃-C₄ responsable de la diastéréosélectivité observée lors des réactions avec l'isoquinoléine **31**. La réaction a aussi été testée sur des dérivés de type pyridine **39** et quinoléine **40** avec possibilité d'attaque nucléophile en C2 et en C4. Nous avons ensuite élargi le champ d'application aux hétérocycles diazotés tels que la phthalazine **41** (azotes en 2 et 3, composé symétrique) ou la quinazoline **42** (azotes en 1 et 3, dissymétrique). Enfin, nous avons mis en réaction la β-carboline **43**, hétérocycle très étudié au laboratoire que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels⁵⁹ et composés à activités biologiques (antitumoraux,⁶⁰ antibactériens,⁶¹ antiparasitaires,⁶² agissant sur le SNC⁶³ ou encore sur la sexualité⁶⁴, ...)

⁵⁹ (a) Takayama, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Said, I. M.; Aimi, N., "Structure elucidation and chiral-total synthesis of a new indole alkaloid, (-)-9-methoxymitralactonine, isolated from *Mitragyna speciosa* in Malaysia." *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3145. (b) Murakami, C., *et al.*, "Multidrug-resistant cancer cell susceptibility to cytotoxic

La seconde variation concerne l'électrophile (**Figure 5**).

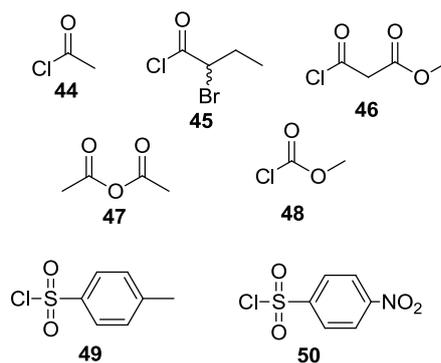


Figure 5 : Electrophiles étudiés

Tout d'abord, nous avons utilisé des chlorures d'acyles. Le plus simple est le chlorure d'acétyle **44**. Dans l'optique d'une cyclisation du produit de RMV (voir partie II, chapitre I) pour obtenir des intermédiaires clés de la synthèse d'analogues de l'émétine **1** et de corynantheidol **51** (**Figure 6**),⁶⁵ nous avons utilisé le chlorure de 2-bromobutanoyle **45** et le chlorure de méthylmalonyle **46**. L'anhydride acétique **47** nous a permis de tester une nouvelle famille d'électrophiles. Nous avons aussi fait réagir le chloroformiate de méthyle **48** qui nous permet d'obtenir des carbamates. Enfin, le chlorure de tosyle **49** et le chlorure de nosyle **50** ont été mis en réaction.

quassinoids, and cancer chemopreventive effects of quassinoids and canthin alkaloids." *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4963.

⁶⁰ (a) Baruah, B., *et al.*, "Synthesis and cytotoxic activity of novel quinazolino-beta-carboline-5-one derivatives." *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1991. (b) Rinner, U.; Hudlicky, T.; Gordon, H.; Pettit, G. R., "A beta-carboline-1-one mimic of the anticancer Amaryllidaceae constituent pancratistatin: Synthesis and biological evaluation." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5342. (c) Boursereau, Y.; Coldham, I., "Synthesis and biological studies of 1-amino beta-carbolines." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5841. (d) Cao, R. H., *et al.*, "Synthesis and in vitro cytotoxic evaluation of 1,3-bisubstituted and 1,3,9-trisubstituted beta-carboline derivatives." *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 249.

⁶¹ Seefeld, M. A., "Antibacterial compounds." WO 2002/062339 A1, **2002**.

⁶² Takasu, K.; Shimogama, T.; Saiin, C.; Kim, H. S.; Wataya, Y.; Ihara, M., "pi-Delocalized beta-carbolinium cations as potential antimalarials." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1689.

⁶³ Venault, P., *et al.*, "Benzodiazepine impairs and β -carboline enhances performance in learning and memory tasks." *Nature* **1986**, *321*, 864.

⁶⁴ Chiou, W.-F.; Wu, T.-S., "9-Hydroxycanthin-6-one induces penile erection and delays ejaculation." *J. Sex. Med.* **2012**, *9*, 1027.

⁶⁵ (a) English, B. J.; Williams, R. M., "A divergent strategy for the synthesis of secologanin derived natural products." *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7869. (b) Zhang, W.; Bah, J.; Wohlfarth, A.; Franzen, J., "A stereodivergent strategy for the preparation of corynantheine and lpecac alkaloids, their epimers, and analogues: efficient total synthesis of (-)-dihydrocorynantheol, (-)-corynantheol, (-)-protoemetinol, (-)-corynantheol, (-)-protoemetine, and related natural and nonnatural compounds." *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13814. (c) Lin, S.; Deiana, L.; Tseggai, A.; Cordova, A., "Concise total synthesis of dihydrocorynanthenol, protoemetinol, protoemetine, 3-epi-protoemetinol and emetine." *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 398.

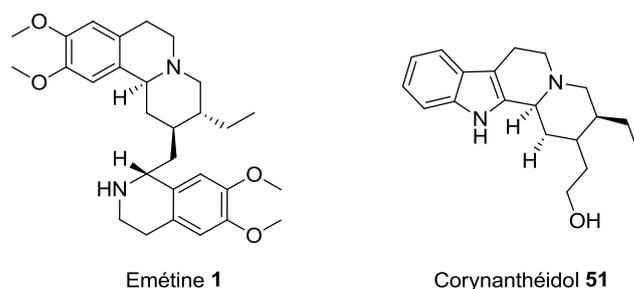


Figure 6 : Emétine et Corynanthéidol

Une troisième variation a été effectuée en changeant de nucléophile (**Figure 7**). Nous avons tenté de remplacer le nucléophile TMSO-furane **52** par le TBSO-thiophène **53** ainsi que par le TBSO-pyrrole **54**.

Le choix du groupement protecteur silylé (TMS ou TBS) est guidé par les facilités de synthèse. Une étude précédemment menée⁵¹ avait montré que ce groupement n'a pas d'effet notable que ce soit au niveau du rendement ou de la diastéréosélectivité.

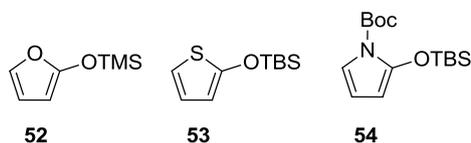


Figure 7 : Nucléophiles étudiés

Tous les rapports diastéréomériques ont été mesurés par RMN du proton et sont toujours donnés sous la forme $R^*,R^*/R^*,S^*$ au niveau des positions C_1 et C_5' (**Figure 8**). L'attribution de la configuration de la structure majoritaire a été déterminée selon différentes méthodes. Lorsque le produit cristallise de manière à permettre l'obtention d'un cliché RX de la structure, il n'y a aucune ambiguïté. P. Hermange a utilisé une méthode combinant les différences de déplacement chimique en RMN ^{13}C entre les carbones C_1 et C_5' , ainsi que par la différence de déplacement chimique par RMN 1H entre les protons portés par ces carbones et les constantes de couplages de ces protons.⁵² De manière cohérente avec la littérature et les clichés RX obtenus, ces études ont toujours montré que le diastéréomère majoritaire était de configuration R^*,R^* .

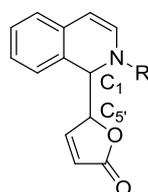


Figure 8 : Position des centres asymétriques

Une fois le cadre de l'étude conçu, nous avons synthétisé les différents réactifs nécessaires à sa réalisation.

2. Synthèse des réactifs

Le premier réactif à synthétiser était le TMSO-furane. Il a été préparé par oxydation du furfural **55** avec du peroxyde d'hydrogène⁶⁶ avec un rendement moyen de 54% après distillation. La furanone **56** a ensuite été silylée sous sa forme énol par action du chlorure de triméthylsilyle et de la triéthylamine (**Schéma 30**).⁶⁷ Après distillation l'énol silylé est isolé avec un rendement de 40%. Le silyloxyfurane **52** a donc été obtenu avec un rendement global de 21% à partir du furfural **55** fraîchement distillé sur une échelle de plusieurs dizaines de grammes.

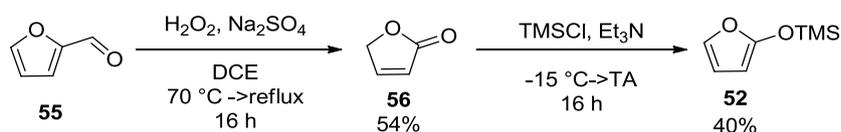


Schéma 30 : Synthèse du TMSO-furane **52**

Le TBSO-pyrrole **54** a été synthétisé à partir du pyrrole par oxydation à l'eau oxygénée.⁶⁸ Le dioxyde de plomb semble catalyser la destruction de l'excès d'eau oxygénée. Cette réaction a permis d'obtenir le lactame **57** avec un très bon rendement de 79% (**Schéma 31**).⁶⁹ L'azote de ce lactame a ensuite été protégé par un groupement Boc permettant l'obtention de **58** avec un rendement correct de 62%.⁷⁰ Puis le lactame a été transformé en sa forme énol protégée **54** par action du TBSOTf avec un excellent rendement de 92% (**Schéma 31**). Le rendement global est de 45% à partir du pyrrole sur une échelle de plusieurs millimoles.

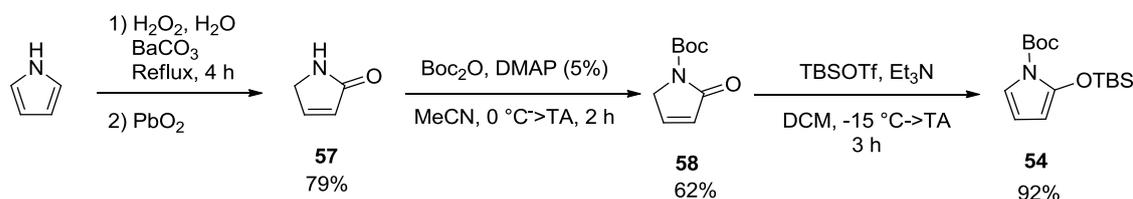


Schéma 31 : Synthèse du TBSO-pyrrole **54**

Le TBSO-thiophène **53** a été synthétisé par silylation de la thiophénone **59** commerciale avec un rendement quasi-quantitatif (**Schéma 32**).

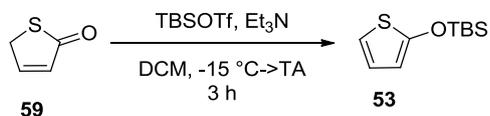


Schéma 32 : Synthèse du TBSO-thiophène

⁶⁶ (a) Nasman, J. H., "3-Methyl-2(5H)-furanone." *Org. Synth.* **1990**, *68*, 162. (b) Cao, R. Z.; Liu, C.; Liu, L. Z., "A convenient synthesis of 2(5H)-furanone." *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 215.

⁶⁷ Brimble, M. A.; Brimble, M. T.; Gibson, J. J., "Synthesis of the cis-3a,8b-dihydrofuro[3,2-b]benzofuran-2(3H)-one ring-system via a furofuran annulation to activated benzoquinones." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 179.

⁶⁸ Bocchi, V.; Chierici, L.; Gardini, G. P.; Mondelli, R., "On pyrrole oxidation with hydrogen peroxide." *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4073.

⁶⁹ Lee, C. K.; Yu, J. S.; Kim, S. H., "Synthesis of five-membered 2-heteroaryl 2-heteroaromatic carboxylates and attempted cyclization to bisheteroaryl [2,3-b:3',2'-d]pyran-2-one." *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 835.

⁷⁰ Curti, C., *et al.*, "Vicarious silylative Mukaiyama aldol reaction: A vinylogous extension." *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5446.

Le dernier réactif à synthétiser était la 6,7-diméthoxyisoquinoléine **37**. Notre première stratégie consistait à utiliser la réaction clé de Bischler-Napieralski à partir de l'homovératrylamine **60** (Schéma 33).⁷¹

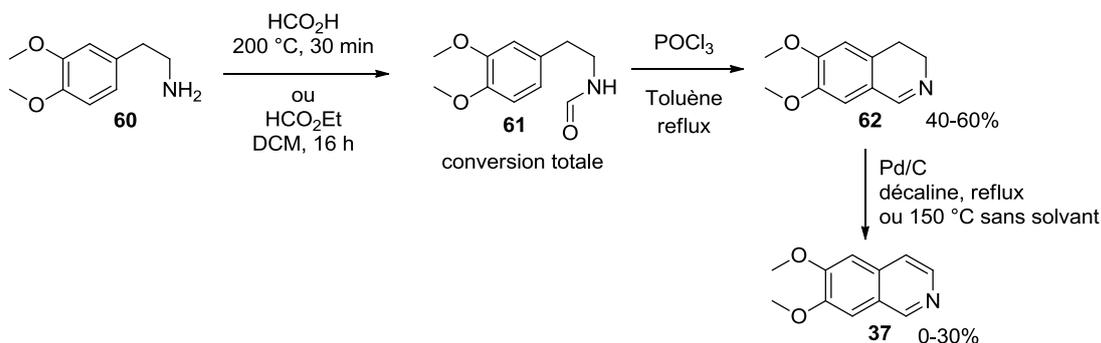


Schéma 33 : Accès à **37** via une réaction de Bischler-Napieralski

La formylation de l'amine a d'abord été tentée avec de l'acide formique. Le formiate d'ammonium est précipité dans l'acétate d'éthyle puis les sels ainsi récupérés sont chauffés à 200 °C sans solvant pour donner **61** qui n'est pas isolé avant la cyclisation.⁷² Après réaction de Bischler-Napieralski (POCl₃, toluène, reflux, 2 heures), Nous obtenons majoritairement l'amine de départ. Nous avons donc décidé d'utiliser le formiate d'éthyle^{24a, 71} (10 équivalents) qui nous a permis d'obtenir le formamide **61** après une simple nuit à température ambiante et évaporation sous pression réduite avec des rendements quasi-quantitatifs.

La réaction de Bischler-Napieralski consiste à cycliser à chaud le formamide **61** en présence d'un excès de POCl₃ fraîchement distillé.^{71, 73, 74} Cette réaction nous a permis d'obtenir la dihydroisoquinoléine **62** avec des rendements compris entre 40 et 60% selon les conditions utilisées. La difficulté vient du traitement qui nécessite d'hydrolyser l'excès de POCl₃ (jusqu'à 10 équivalents) puis neutraliser la solution obtenue pour décomplexer le sel de dichlorophosphate formé tout en gardant la température en dessous de 20 °C.⁷⁵

Une deuxième difficulté vient de la dernière étape qui consiste à déshydrogéner la liaison 3-4 et donc aromatiser l'ensemble. La méthode la plus décrite^{24a, 76} consiste à chauffer la 3,4-dihydroisoquinoléine **62** à haute température en présence de palladium sur charbon. La réaction peut se faire dans la décane à reflux (190 °C) ou sans solvant à 150 °C mais les rendements sont peu reproductibles et varient entre 0 et 30%. Nous avons par la suite essayé d'oxyder la

⁷¹ Hillard, R. L.; Parnell, C. A.; Vollhardt, K. P. C., "Auxiliary silicon in regioselective cobalt catalyzed protoberberine syntheses." *Tetrahedron* **1983**, *39*, 905.

⁷² Gibson, H. W.; Popp, F. D.; Catala, A., "Reissert compound studies .7. Synthesis of calycotomine." *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 251.

⁷³ Gibson, H. W.; Berg, M. A. G.; Dickson, J. C.; Lecavalier, P. R.; Wang, H.; Merola, J. S., "Diastereomeric Reissert compounds of isoquinoline and 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline in stereoselective synthesis." *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5759.

⁷⁴ Jahangir; Maclean, D. B.; Holland, H. L., "Aza analogs of protoberberine and phthalideisoquinoline alkaloids." *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1031.

⁷⁵ Brossi, A.; Dolan, L. A.; Teitel, S., "Acylamidoalkyl acetophenones from substituted phenethylamines - 2-(2-acetamidoethyl)-4,5-dimethoxyacetophenone." *Org. Synth.* **1988**, *50-9*, 1.

⁷⁶ Popp, F. D.; McEwen, W. E., "Syntheses of papaverine, papaverinol and papaveraldine from Reissert compounds." *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3773.

dihydroisoquinoléine **62** ainsi obtenue en présence d'une base et d'air⁷⁷ mais sans succès. Nous avons aussi tenté l'oxydation de l'hétérocycle **62** par le DDQ⁷⁸ et par du tétrafluoroborate de trityle.⁷⁹ Ces échecs nous ont conduits à revoir totalement la voie de synthèse.

Nous avons alors envisagé la synthèse de **37** au moyen d'une réaction clé de Pomeranz-Fritsch (Schéma 34).⁸⁰

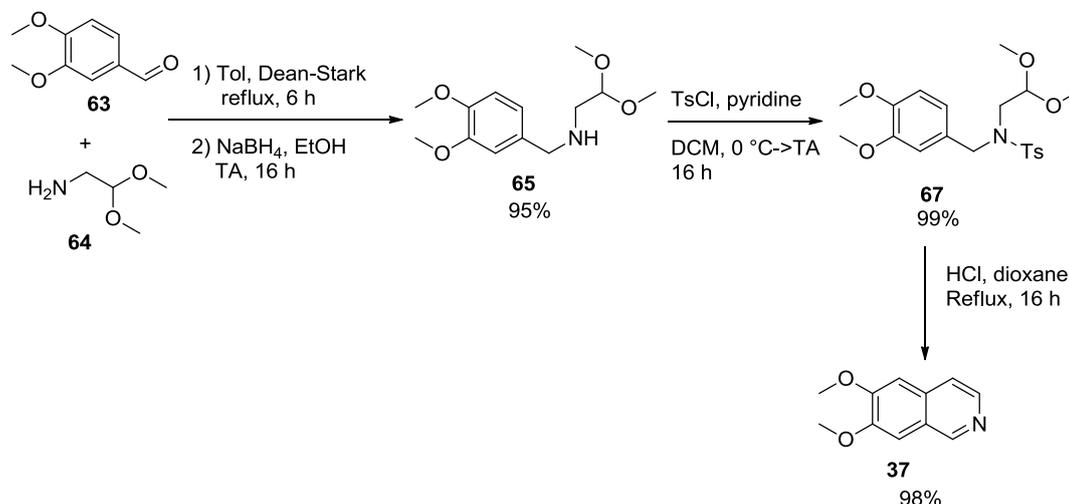


Schéma 34 : Accès à **37** via une réaction de Pomeranz-Fritsch

La séquence⁸¹ commence par une amination réductrice entre le vétraldéhyde **63** et l'aminoacétaldéhyde diméthylacétal **64**. Cette réaction nous a permis d'obtenir l'amine **65** via l'imine **66** avec un rendement de 95%. Cette amine **65** a ensuite été protégée / activée en formant le dérivé *N*-tosyle **67** de manière quantitative. Puis ce composé a été cyclisé par l'action de l'acide chlorhydrique dans le dioxane nous permettant d'obtenir la 6,7-diméthoxyisoquinoléine **37** attendue avec un rendement de 98% soit un rendement global de 91% sur quatre étapes.

⁷⁷ (a) Kim, J.; Lee, S.; Choi, J.; Paik, Y.; Lee, Y.; Joo, H., "3,4-Dihydroisoquinolinium salt derivatives" WO 2006 / 129978 A1, **2006**. (b) Dong, J.; Shi, X. X.; Yan, J. J.; Xing, J.; Zhang, Q. A.; Xiao, S., "Efficient and practical one-pot conversions of *N*-tosyltetrahydroisoquinolines into isoquinolines and of *N*-tosyltetrahydro- β -carboline into β -carboline through tandem β -elimination and aromatization." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6987.

⁷⁸ (a) Meyers, A. I.; Wettlaufer, D. G., "The complete intramolecular transfer of a central chiral element to an axial chiral element. Oxidation of (*S*)-4-naphthylidihydroquinolines to (*S*)-4-naphthylquinolines." *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1135. (b) Sahin, A.; Cakmak, O.; Demirtas, I.; Okten, S.; Tutar, A., "Efficient and selective synthesis of quinoline derivatives." *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10068. (c) Tsang, A. S. K.; Todd, M. H., "Facile synthesis of vicinal diamines via oxidation of *N*-phenyltetrahydroisoquinolines with DDQ." *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1199.

⁷⁹ (a) Müller, P., "The dehydrogenation of 1,4-cyclohexadienes with 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and triphenylmethylfluoroborate." *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1243. (b) Giese, G.; Heesing, A., "Wasserstoffübertragungen, 16. Freie 1-Phenylallyl-Kationen bei der Aromatisierung von Dihydronephthalinen mit Triphenylmethyl-tetrafluorborat." *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2373. (c) Lartia, R.; Bertrand, H.; Teulade-Fichou, M. P., "Improved synthesis of quinacridine derivatives." *Synlett* **2006**, 610. (d) Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S., "Efficient helicene synthesis: Friedel-Crafts-type cyclization of 1,1-difluoro-1-alkenes." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4870.

⁸⁰ (a) Pomeranz, C., "Über eine neue Isochinolinsynthese." *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **1893**, *14*, 116. (b) Boger, D. L.; Brotherton, C. E.; Kelley, M. D., "A simplified isoquinoline synthesis." *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3977.

⁸¹ Metzger, A.; Schade, M. A.; Knochel, P., "LiCl-mediated preparation of highly functionalized benzylic zinc chlorides." *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107.

Une fois ces quelques réactifs en main, nous avons optimisé les conditions de la RMV.

3. Mise au point des conditions réactionnelles

Pour la conduite de son étude, P. Hermange a utilisé les conditions réactionnelles suivantes : formation de l'isoquinolinium par ajout de l'électrophile (1,1 équivalent) sur l'isoquinoléine en solution dans l'acétonitrile refroidie à 0 °C (apparition d'une couleur jaune dans la solution). Après 15 minutes, le TBSO-furane **30** (2 équivalents) a alors été ajouté puis le milieu a été agité 16 heures en revenant à température ambiante (**Schéma 35**).

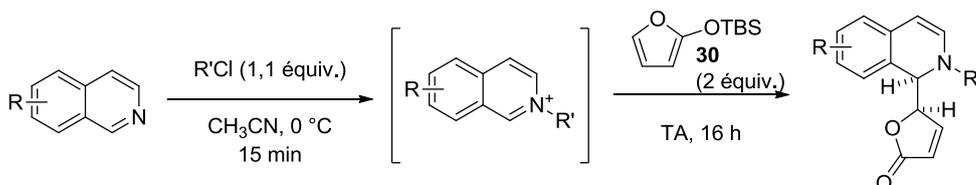


Schéma 35 : Protocole suivi par P. Hermange

Lors de nos différents essais, nous avons constaté que l'ajout à froid (-15 °C, bain glace/acétone) de l'électrophile dans une solution contenant à la fois l'hétérocycle et le nucléophile permettait de réduire le temps de réaction à une heure sans perte de rendement ou de diastéréosélectivité. Après 15 minutes, le bain froid est retiré et le milieu réactionnel remonte à température ambiante. Le milieu est alors évaporé sous vide sans chauffage puis purifié pour isoler les produits désirés (**Schéma 36**).

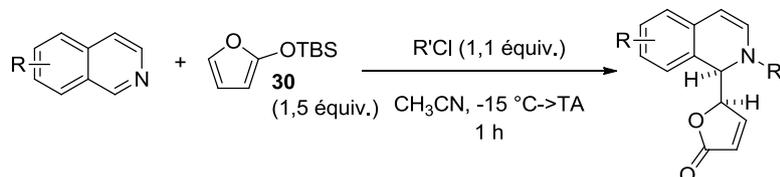


Schéma 36 : Conditions de RMV optimisées

Nous avons aussi diminué la quantité de nucléophile silylé. En effet, la diminution de 2 équivalents (entrée 1) à 1,5 équivalent (entrée 2) ne modifie pas le rendement. En revanche, elle permet de diminuer la quantité résiduelle de 2-(5H)-furanone **56** après purification. Au contraire, la diminution à 1,1 équivalent (entrée 3) entraîne une diminution de rendement entre 20 et 30% (**Tableau 1**). Cette diminution s'explique par une réaction parasite d'hydrolyse de la liaison Si-O du nucléophile. Des études cinétiques préalables ont montré que cette désilylation de **52** commence dès le début de la réaction.⁸²

⁸² Hermange, P. "Réaction de Mannich vinylogue diastéréosélective entre des sels d'isoquinolinium et des silyloxyfuranes. Application à la synthèse de nouveaux ligands du récepteur GABA_A et à des analogues de l'émétine." Université Paris Sud XI, Orsay, 2009, **p36**.

Tableau 1 : Variation du nombre d'équivalent de TMSO-furane **52**

Entrée	Equiv. 52	Rdt (%)
1	2	95
2	1,5	95
3	1,1	75

Les conditions retenues pour cette étude sont donc un ajout de l'électrophile (1,1 équivalent) sur une solution de l'isoquinoléine et de nucléophile silylé (1,5 équivalent) dans l'acétonitrile à -15 °C suivi de 15 minutes d'agitation à cette température. Le milieu réactionnel est agité 45 minutes en remontant à température ambiante. Les solvants sont évaporés sans chauffage puis le brut ainsi obtenu est purifié pour conduire aux produits désirés.

B. Réalisation de l'étude

1. Réactivité des hétérocycles possédant un azote unique

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'étude de la RMV avec des hétérocycles contenant un seul azote. Nous verrons en premier lieu la réactivité des molécules possédant un azote en position 2 puis celles possédant un azote en position 1. Pour chaque cas, nous avons ensuite fait varier l'électrophile.

a) Composés possédant un azote unique en position 2

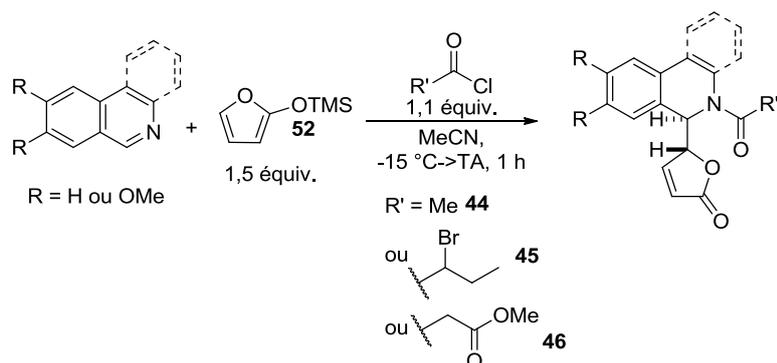
Le substrat hétérocyclique à l'origine de cette étude, l'isoquinoléine **31** possède un azote en position 2. Les molécules que nous avons décidé de tester dans cette partie sont, en plus de l'isoquinoléine **31**, la 6,7-diméthoxyisoquinoléine **37** et la phénanthridine **38**. Nous nous intéresserons d'abord à leur réactivité vis-à-vis des chlorures d'acyle et d'anhydrides d'acide puis face au méthylchloroformiate **48** et enfin vis-à-vis des chlorures de sulfonyle.

Chlorures d'acyles

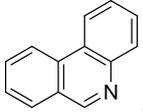
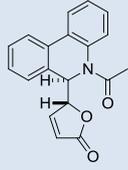
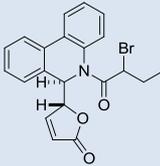
Les électrophiles choisis pour représenter les chlorures d'acyle sont :

- le chlorure d'acétyle **44**
- le chlorure de méthylmalonyle **46**
- le chlorure de 2-bromobutanoyle **45**

Les réactions ont été conduites selon le protocole précédemment décrit.

Tableau 2 : Résultats de la variation des chlorures d'acyles dans la RMV avec des hétérocycles à 1 azote en position 2

Entrée	Hétérocycle	Electrophile	Produit	Rdt (%)	Ratio
1		AcCl 44	 68	Quant	>95/5**
2	Isoquinoléine 31	Chlorure de méthylmalonyle 46	 69	97	>95/5
3		Chlorure de 2-bromobutanoyle 45	 70	96*	>95/5
4		AcCl 44	 71	84	>95/5
5	Diméthoxyisoquinoléine 37	Chlorure de méthylmalonyle 46	 72	61	90/10
6		Chlorure de 2-bromobutanoyle 45	 73	97	>95/5

7	Phénanthridine 	AcCl 44		97	>95/5**
8		Chlorure de méthylmalonyle 46	Phénanthridine 38 (quant.)	0	nd
9		Chlorure de 2-bromobutanoyle 45		87	>95/5

*A l'échelle du gramme **Configuration R*R* confirmée par diffraction RX

Les chlorures d'acyle sont globalement d'excellents électrophiles dans la RMV. Pour les dérivés issus de la réaction avec AcCl et le dérivé bromé **45**, les rendements varient entre 84% et quantitatifs. Les diastéréosélectivités sont toujours quasi-totales (un seul diastéréomère détectable par RMN du proton).

Le produit **68** (entrée 1) a été cristallisé (**Figure 9**) ce qui a permis l'obtention d'un cliché RX confirmant que la configuration relative des deux centres formés dans cette RMV est R*,R*.

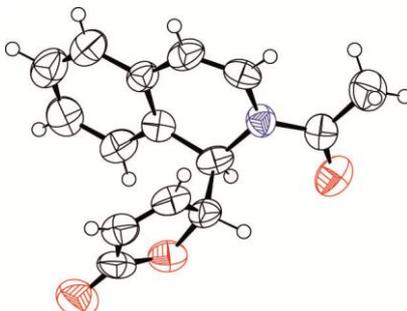


Figure 9 : Cliché RX de **68**

De manière identique, le produit **74** (entrée 8) a été cristallisé (**Figure 10**) et la configuration relative des centres (R*,R*) a pu être confirmée par diffraction RX.

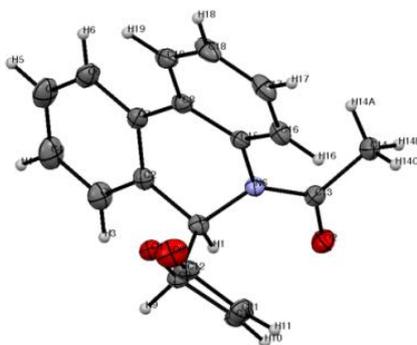


Figure 10 : Cliché RX de **74**

Le dérivé malonique **69** a été obtenu avec un excellent rendement et une diastéréosélectivité quasi-totale à partir de l'isoquinoléine (entrée 2). Cependant dès que l'on enrichit l'hétérocycle par deux groupements méthoxy (entrée 5), nous observons une dégradation rapide (temps d'une évaporation à 40 °C) du composé. Cette dégradation impose une attention toute particulière lors de la purification de ces composés. Nous pouvons expliquer cette instabilité par une réaction de rétro-Mannich (**Schéma 37**). De la même façon, l'aromaticité étendue de la phénanthridine ne permet pas d'obtenir le produit malonique **46** attendu (entrée 8).

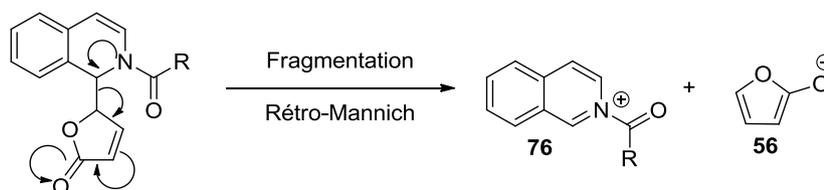


Schéma 37 : Rétro-Mannich

Cette réaction de rétro-Mannich est souvent observée, notamment au niveau des spectres de masse. En effet, nous voyons très fréquemment le pic correspondant au cation **76** issu de la réaromatisation par départ de la butyrolactone **56** (**Schéma 37**). La formation de ce fragment est favorisée si le cycle possède des groupes électrodonneurs ou si l'aromaticité est étendue (cas de la phénanthridine **38**). Nous reviendrons sur cette réaction lors du développement d'une version asymétrique de la RMV.

Lors de la réaction avec le chlorure de bromobutanoyle **45** (entrées 3, 6 et 9), les produits sont obtenus sous forme de deux diastéréomères du fait de l'utilisation du réactif **45** sous sa forme racémique. Pour des raisons de commodité de lecture, les rapports diastéréomériques donnés correspondent uniquement aux deux centres formés. Les rapports diastéréomériques observés du fait de ce troisième carbone chiral sont rapportés en partie expérimentale.

En effet, la présence d'un troisième centre chiral racémique transforme les deux énantiomères du diastéréomère majoritaire (*R,R* et *S,S*) en deux diastéréomères (*R*,R*,R** et *R*,R*,S** si le centre bromé est désigné en dernier (**Figure 11**).

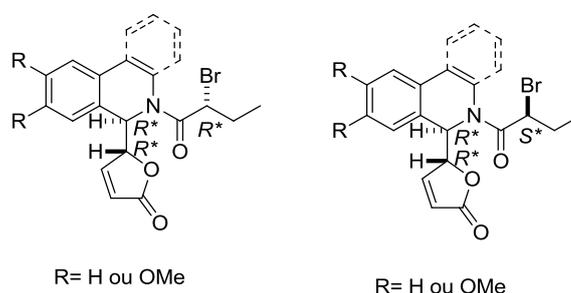


Figure 11 : Diastéréomères dus au brome

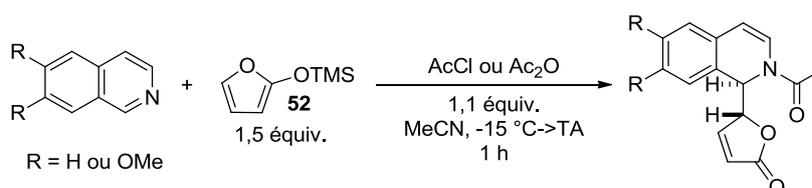
Les rapports entre les deux diastéréomères dus au brome fluctuent, de manière générale, entre 60/40 et 40/60 (voir 80/20 et 30/70) de manière aléatoire bien que le lot de l'électrophile de départ **45** soit toujours le même.

Nous avons ensuite voulu comparer les réactivités de l'anhydride et du chlorure d'acétyle.

Anhydride acétique

L'isoquinoléine **31** et la 6,7-diméthoxyisoquinoléine **37** ont été mises en réaction avec le TMSO-furane **52** et l'anhydride acétique **44** (**Tableau 2**) dans les conditions de l'étude. Les résultats obtenus sont comparés à ceux précédemment obtenus dans le **Tableau 2**. Les deux électrophiles permettent d'obtenir le produit souhaité avec de très bons rendements allant de 75% à quantitatif et des rapports diastéréomériques compris entre 85/15 et 90/10 pour l'Ac₂O et >95/5 pour AcCl. Cependant, l'anhydride conduit de manière systématique à des résultats moins bons que ce soit au niveau du rendement ou de la diastéréosélectivité.

Tableau 3 : Comparaison AcCl/Ac₂O



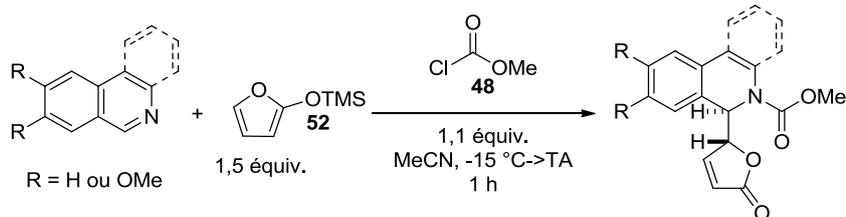
Entrée	Hétérocycle	Electrophile	Produit	Rdt (%)	Ratio
1	Isoquinoléine	AcCl		Quant	>95/5
2	31	Ac ₂ O	68	81	90/10
3	Diméthoxyisoquinoléine	AcCl		84	>95/5
4	37	Ac ₂ O	71	75	85/15

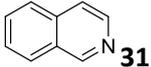
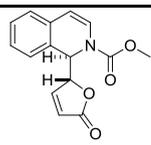
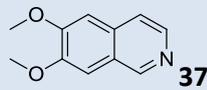
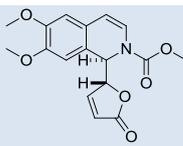
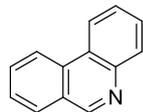
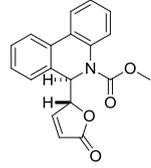
L'explication la plus plausible vient d'une moins grande électrophilie de l'anhydride acétique par rapport au chlorure d'acétyle.

Du fait de ces résultats moindres, nous n'avons pas jugé utile de tester l'anhydride acétique avec les autres hétérocycles. Nous sommes donc passés à l'étude des chloroformiates.

Chloroformiates

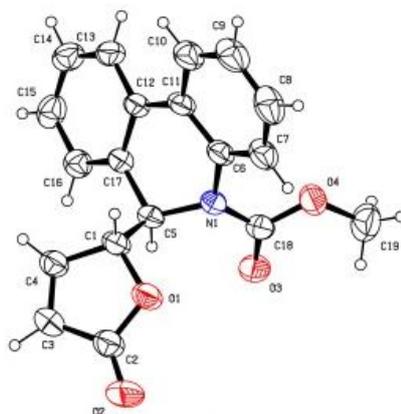
Dans son étude, P. Hermange avait testé deux chloroformiates différents : le chloroformiate de benzyle et celui de méthyle **48** en réaction avec l'isoquinoléine **31**. Les résultats étaient moins satisfaisants avec le chloroformiate de benzyle aussi bien au niveau du rendement (76% et 95%, respectivement) qu'au niveau de la diastéréosélectivité (92/8 et >99/1 respectivement).⁵¹ Nous avons donc choisi de poursuivre l'étude avec le chloroformiate de méthyle **48**. Cet électrophile offre l'avantage de rendre l'interprétation des spectres RMN plus aisée. Les différents résultats sont rapportés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Résultats de la RMV avec le chloroformiate de méthyle **48**

Entrée	Hétérocycle	Produit	Rdt (%)	Ratio
1	Isoquinoléine  31	 77	95	>95/5
2	Diméthoxyisoquinoléine  37	 78	80	>95/5
3	Phénanthridine  38	 79	84	90/10*

*Configuration R*R* majoritaire confirmée par diffraction RX

L'isoquinoléine **31** a donné d'excellents résultats avec un rendement de 95% et un rapport diastéréomérique >95/5 (entrée 1). En revanche, le rendement obtenu pour la 6,7-diméthoxyisoquinoléine **37** (60%, entrée 2) est plus faible. Ceci peut être expliqué comme précédemment par une réaction de rétro-Mannich facilitée par la présence des deux groupements électrodonneurs. La réaction avec la phénanthridine **38** présente aussi un rendement et une diastéréosélectivité légèrement inférieurs à ceux de l'isoquinoléine (84%, rd 90/10, entrée 3). Nous avons cristallisé ce produit **79** de manière à obtenir un cliché RX (**Figure 12**).

**Figure 12** : Cliché RX de **79**

Le dernier cliché RX permet de confirmer la configuration relative R*,R* du diastéréomère majoritaire obtenu lors de la RMV.

Les produits obtenus par RMV avec le chloroformate de méthyle présentent des massifs dédoublés en RMN du proton. La présence de conformères et non de diastéréomères a pu être mise en évidence par une expérience de chauffage en RMN dans le DMSO. Une coalescence des signaux a pu être observée aux environs de 313 K (**Figure 13**).

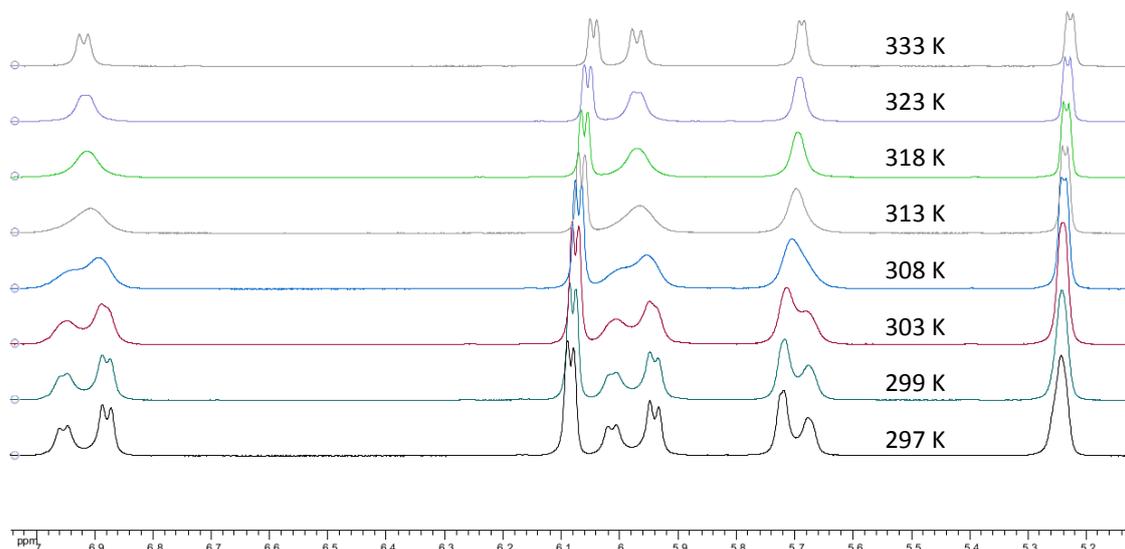


Figure 13 : Spectre RMN montrant la coalescence des signaux pour **77**

Nous avons observé la coalescence des massifs sur la superposition de spectres **Figure 13**. Des résultats similaires ont pu être obtenus pour **78** nous permettant d'affirmer que nous avons bien obtenu un seul diastéréomère détectable par RMN du proton.

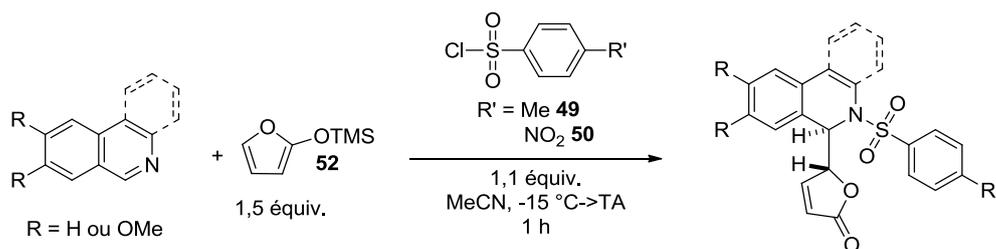
Nous avons ensuite choisi de faire réagir des chlorures de sulfonyle.

Chlorures de sulfonyles

Au cours de son étude, P. Hermange avait testé l'utilisation des chlorures de mésyle et de tosyle dans la RMV.⁵¹ Les résultats obtenus avec l'isoquinoléine étaient excellents pour le chlorure de mésyle mais moins bons pour le chlorure de tosyle tant au niveau du rendement (89% et 58% respectivement) que du rapport diastéréomérique (99/1 et 93/7 respectivement).

Nous avons choisi de poursuivre l'étude en comparant les chlorures de tosyle et de nosyle. Tous les essais réalisés avec ces électrophiles ont montré une excellente diastéréosélectivité (dans tous les cas > 93/7) quelle que soit la combinaison hétérocycle/électrophile utilisée (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Résultats de la RMV avec les chlorures de sulfonyle



Entrée	Hétérocycle	Electrophile	Produit	Rdt (%)	Ratio
1	Isoquinoléine 	TsCl 49	 80	40	>95/5
2		NsCl 50	 81	84	93/7
3	Diméthoxyisoquinoléine 	TsCl 49	 82	45	94/6
4		NsCl 50	 83	82	94/6
5	Phénanthridine 	TsCl 49	Phénanthridine 38 (quant.)	/	/
6		NsCl 50	 84	28	>95/5

Avec le chlorure de tosyloxy **49** nous observons des rendements moyens (40% et 45%, entrées 1 et 3) voire aucune réaction (entrée 5). En revanche, le chlorure de nosyloxy **50** permet de presque doubler les rendements (84% et 82%, entrées 3 et 6). Cela peut être aisément expliqué par la plus grande électrophilie du chlorure de nosyloxy **50** qui permet également de conserver une excellente diastéréosélectivité.

Pour la phénanthridine **38**, le rendement du produit *N*-nosyloxy **84** est faible (28%, entrée 5). L'encombrement de la position 3 ou bien une moins grande réactivité de cet hétérocycle pourrait expliquer ce résultat. Avec le chlorure de tosyloxy **49**, nous récupérons la phénanthridine **38** de départ de manière quantitative.

Suite à cette première extension de la RMV à de nouveaux hétérocycles ainsi qu'à un nouvel électrophile (l'anhydride acétique **47**), nous avons fait varier la position et le nombre d'azotes sur l'hétérocycle. Ces travaux sont détaillés ci-dessous.

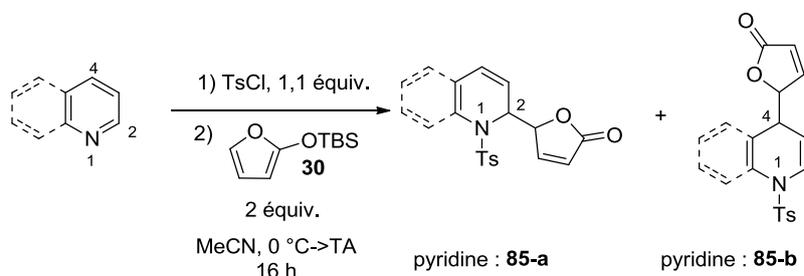
b) Réactivité des pyridines et quinoléines

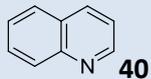
Travaux antérieurs

Les deux premiers hétérocycles utilisés pour cette étude sont la quinoléine et la pyridine (azote formellement en position 1). Les premiers essais avaient été réalisés avec le chlorure de tosylé en tant qu'électrophile par P. Hermange.

Ils ont mis en évidence deux positions d'attaque possibles du nucléophile sur le pyridinium ou le quinolinium formé. En effet, l'addition peut avoir lieu soit en position 2, soit en position 4. Le rendement présenté est un rendement global pour les deux régioisomères (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Réactivité de la pyridine et de la quinoléine



Entrée	Hétérocycle	Rdt global (1,2 + 1,4 %)	Rapport 1,2/1,4	Ratio 1,2 (R*R*/R*S*)
1	Pyridine  39	28	40/60	92/8
2	Quinoléine  40	26	nd	nd

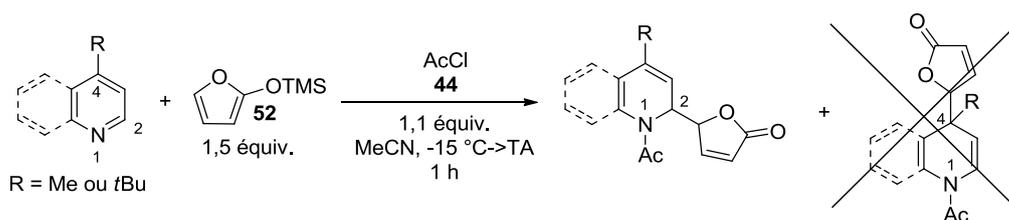
Avec la pyridine (entrée 1), bien que le rendement soit faible, les deux régioisomères (séparables par chromatographie sur silice) ont été obtenus avec un rapport de 60/40 en faveur de l'attaque en 4 **85-b**. Un rapport diastéréomérique de 92/8 pour le régioisomère N₁-C₂ **85-a** avait pu être déterminé par RMN du proton. Le produit **85-b** ne possède qu'un seul centre stéréogène et aucun excès énantiomérique n'a été déterminé.

En ce qui concerne la quinoléine **40**, un mélange complexe des deux régioisomères et des deux diastéréomères de chaque régioisomère a été obtenu avec un rendement faible rendant impossible toute détermination de régiosélectivité ou de diastéréosélectivité.

Blocage de la position 4

Face à cette double réactivité, nous avons bloqué l'un des deux sites d'attaque possibles. Notre choix s'est porté sur la position 4 car nous pouvions ainsi déterminer les rapports diastéréomériques dans le cadre d'une attaque N₁-C₂ et les comparer aux résultats précédemment obtenus. La position 4 de la pyridine a donc été bloquée par un *tert*-butyle et celle de la quinoléine par un méthyle. Ce « blocage » nous a permis d'obtenir une attaque uniquement en position 2. Les expériences ont été menées en utilisant le chlorure d'acétyle **44** comme électrophile en raison de sa grande réactivité (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Blocage de la position 4



Entrée	Hétérocycle	Produit	Rdt (%)	Ratio
1	4- <i>t</i> Bu-Pyridine 		31	90/10
2	Lépidine 		64	60/40

La réactivité de la *t*Bu-pyridine **86** reste modeste (**87**, 31% de rendement) bien que le rapport diastéréomérique soit excellent (rd 90/10, entrée 1). La 4-Me-quinoléine permet d'obtenir le produit désiré **89** avec un rendement nettement supérieur (64%, entrée 2) mais un rapport diastéréomérique décevant, proche du mélange statistique (60/40).

Comme nous venons de le voir, en plus d'un blocage nécessaire de la position 4, la présence de l'azote en position 1 de l'hétérocycle conduit à des rendements ou des rapports diastéréomériques décevants. Par conséquent, nous n'avons pas poussé plus loin l'étude de ce composé.

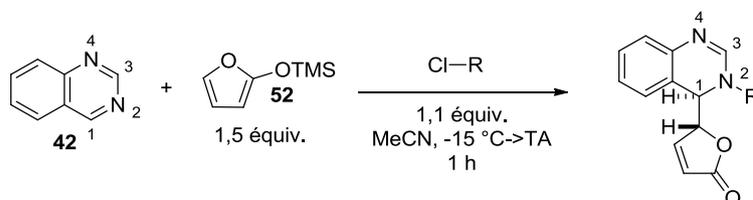
Ces essais de RMV avec l'azote en position 1 concluent l'étude avec des hétérocycles à un seul azote. Nous avons ensuite étudié le comportement des hétérocycles possédant deux azotes.

2. Réactivité des hétérocycles diazotés

Cette étude des hétérocycles diazotés commence par le positionnement des deux azotes sur le même cycle (quinazoline **42** et phthalazine **41**). Nous nous intéresserons ensuite à une molécule possédant un deuxième azote de type indolique : la β -carboline.

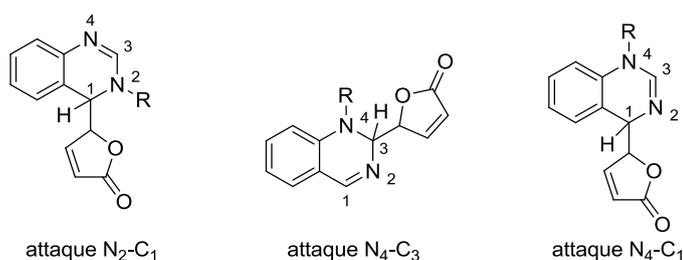
a) Bicycles

Dans cette première partie, nous avons mis en réaction des hétérocycles possédant les deux azotes sur le même cycle. Pour des raisons pratiques, nous conserverons la numérotation attribuée à l'isoquinoléine bien que celle-ci ne soit pas conforme avec les règles IUPAC pour la quinazoline **42**. Nous nous sommes intéressés en premier lieu à la réactivité de la quinazoline **42** (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Résultats de la RMV avec la quinazoline **42**

Entrée	R-Cl	Produit	Rdt (%)	Ratio
1	AcCl 44	 90	60	>95/5
2	NsCl 50	 91	60	75/25

La quinazoline présente deux azotes qui peuvent être activés sous forme d'iminium par l'électrophile. De plus pour l'azote 4, nous avons deux sites d'attaque nucléophile soit trois régioisomères possibles (**Figure 14**).

**Figure 14** : Régioisomères possibles avec la quinazoline

A l'issue de la RMV, nous n'obtenons qu'un seul régioisomère avec de bons rendements. La régiosélectivité de la RMV a pu être déterminée par la présence de deux corrélations HMBC, H₁-C_a et H₁-C₈, permettant d'affirmer que nous avons exclusivement le produit d'attaque N₂-C₁ (**Figure 15**).

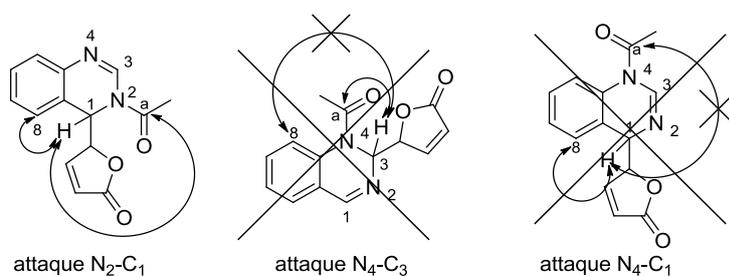


Figure 15 : Corrélations HMBC pour 90

Ceci permet de confirmer que la réactivité type isoquinoléine (activation en N₂ et attaque en C₁) est bien favorisée par rapport à une attaque de type quinoléine (activation en N₄ et attaque en C₁ ou C₃). Cette sélectivité pourrait être expliquée par une réversibilité de la formation de l'iminium et par une plus grande électrophilie de la position C₁ (après cette formation d'iminium) déplaçant de fait l'équilibre en faveur d'une attaque N₂-C₁. Une réactivité similaire a été montrée par le groupe de Peter Langer.⁸³ Ce groupe s'intéresse à une double réaction de Mannich vinylogue/Mannich sur des quinazolines pour obtenir des structures pontées (**Schéma 38**).

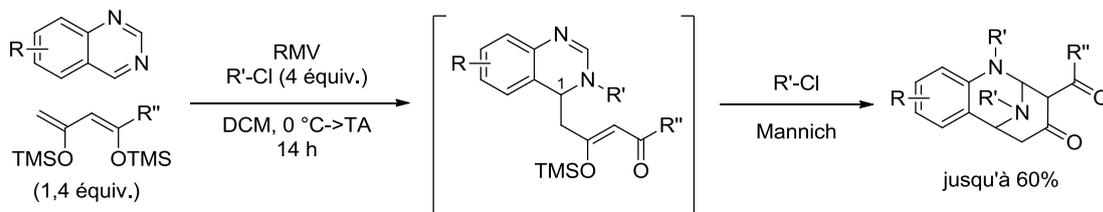


Schéma 38 : Travaux de Langer

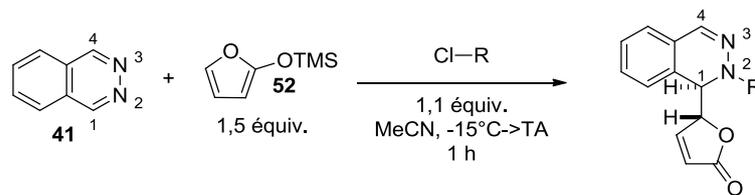
La position du deuxième carbonyle (**R''CO**) sur le produit obtenu leur permet d'affirmer que la quinazoline réagit de manière préférentielle en tant qu'isoquinoléine avec une première attaque en position 1.

Pendant, au cours de notre étude avec les autres électrophiles, la quinazoline **42** nous a conduit à des mélanges complexes de multiples isomères (régioisomères et diastéréomères) indiquant plusieurs sites d'attaque.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité de la phthalazine **41** (**Tableau 9**) qui présente l'avantage d'être symétrique et d'avoir uniquement une réactivité de type isoquinoléine possible.

⁸³ (a) Schmidt, A.; Gutlein, J. P.; Preuss, A.; Albrecht, U.; Reinke, H.; Langer, P., "Synthesis of 7,8-benzo-3-hydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-enes by cyclocondensation of 1,3-bis-silyl enol ethers with isoquinolines." *Synlett* **2005**, 2489. (b) Langer, P., "Synthesis of bridged and nonbridged N-heterocycles by cyclocondensation of bis(silyl enol ethers) with iminium salts." *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2233. (c) Karapetyan, V., *et al.*, "Efficient synthesis of 2-(2-aminophenyl)-2,3-dihydropyridin-4(1H)-ones based on a cyclization/ring cleavage procedure." *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 2045.

Tableau 9 : Résultats de la RMV avec la phthalazine



Entrée	R-Cl	Produit	Rdt (%)	Ratio
1	AcCl 44	 92	81	95/5*
2	Chlorure de méthylmalonyl 46	 93	95	85/15
3	Chlorure de 2-bromobutanoyl 45	 95	85	>95/5
4	Méthyl chloroformiate 48	 94	52	85/15
5	TsCl 49	 96	54	90/10
6	NsCl 50	 97	52	>95/5

*Configuration *R***R**majoritaire confirmée par diffraction RX

De manière générale, la réactivité de la phthalazine **42** est comparable à celle de l'isoquinoléine **31**. Nous retrouvons des rapports diastéréomériques élevés (jusqu'à >95/5). Les rendements sont globalement comparables à ceux obtenus avec l'isoquinoléine **31** (paragraphe II.B.1.a)), ceux obtenus avec les chlorures d'acyle (de 81% à 95%, entrées 1, 2 et 4) étant excellents.

Le chloroformiate de méthyle **48** donne un rendement moyen de 52% en produit **48** et un rapport diastéréomérique de 85/15 (entrée 3). La présence de diastéréomères plutôt que de conformères a été confirmée par une expérience ne montrant aucune coalescence des signaux en RMN du proton dans le DMSO avec un chauffage jusqu'à 333 K

Avec les chlorures de sulfonyle, nous n'observons que peu de différence au niveau des rendements entre le tosylo et le nosylo (54% et 52%, entrées 5 et 6). Les rapports diastéréomériques sont excellents (90/10 et >95/5 respectivement) dans les deux cas.

Le produit **92** issu de la réaction avec le chlorure d'acétyle a été cristallisé et a permis d'obtenir un cliché RX (**Figure 16**).

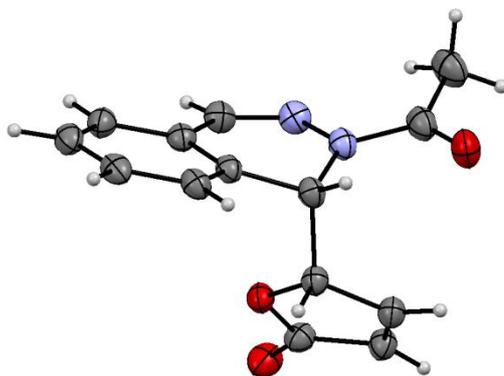


Figure 16 : Cliché RX de **92**

Ce cliché permet de confirmer que l'on obtient toujours le diastéréomère majoritaire de configuration R^*,R^* . La présence d'un atome d'azote supplémentaire dans le cycle par rapport à l'isoquinoléine **31** ne semble pas perturber les recouvrements orbitaux de type π responsables de la diastéréosélectivité.

Forts de ces excellents résultats, nous nous sommes ensuite intéressés à une molécule à grand intérêt biologique : la β -carboline **43**.

b) β -carboline

Lors des premiers essais de la RMV avec la β -carboline **43**, nous avons protégé le NH indolique sous forme d'acétamide **98** (**Schéma 39**).⁸⁴

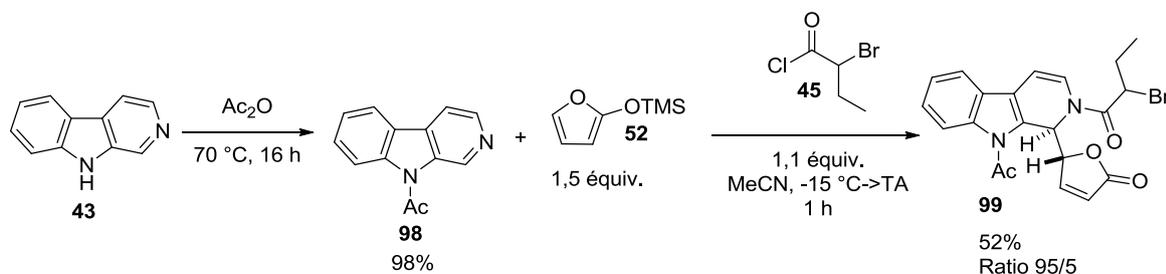


Schéma 39 : β -carboline *N*-acétyl

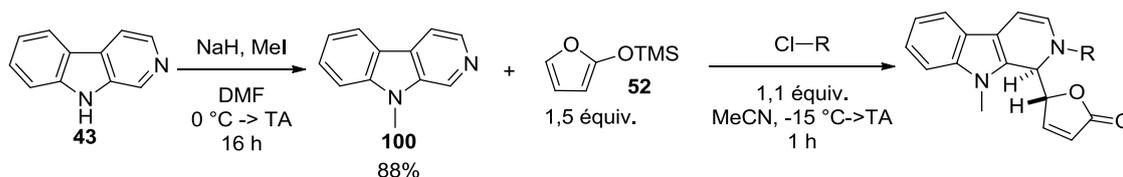
La réaction effectuée avec le chlorure de 2-bromobutanoyl **45** donne effectivement le produit **99** attendu avec une diastéréosélectivité excellente (95/5, diastéréomères dus au brome non pris en compte) mais un rendement modeste (52%). Ce dernier s'explique par une grande tendance de l'azote indolique à se déprotéger et au produit **99** à se dégrader. Nous avons donc envisagé une

⁸⁴ Gatta, F.; Misiti, D., "Selenium dioxide oxidation of tetrahydro- β -carboline derivatives." *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1183.

protection de l'azote indolique avec un groupement méthyle évitant ainsi toute possibilité de *N*-déprotection et d'éventuelles dégradations du produit attendu.⁸⁵

Le rendement a de ce fait augmenté jusqu'à 84% avec le même électrophile (entrée 4, **Tableau 10**). De plus, un seul diastéréomère a été détecté par RMN du proton. Outre la moindre dégradation du produit, cette augmentation de rendement peut, de plus, être expliquée par les effets inductifs donneurs du groupement méthyle qui augmentent la réactivité de l'hétérocycle.

Tableau 10 : Résultats de la RMV avec la β -carboline



Entrée	R-Cl	Produit	Rdt (%)	Ratio
1	AcCl 44	 101	71	>95/5
2	Chlorure de 2-bromobutanoyle 45	 104	84	>95/5
3	Méthyl chloroformiate 48	 102	62	>95/5
4	NsCl 50	 103	28	90/10

Tandis que le chlorure d'acétyle donne un bon rendement en produit **101** (71%, entrée 1) et un rapport diastéréomérique >95/5, le chlorure de nosyle **50** permet d'obtenir un excellent rapport diastéréomérique (90/10, entrée 3) mais un rendement très moyen (28%). Le chloroformiate de méthyle **48** quant à lui donne le produit souhaité avec un bon rendement (entrée 2, 62%) sous forme de conformères. Comme précédemment, une expérience de chauffage en RMN proton dans le DMSO résulte en une coalescence des signaux avec présence à la fin d'un seul diastéréomère (**Figure 17**).

⁸⁵ (a) Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y., "A new efficient total synthesis of vindorosine and vindoline." *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 961. (b) Cao, R. H., *et al.*, "Synthesis, acute toxicities, and antitumor effects of novel 9-substituted beta-carboline derivatives." *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4613.

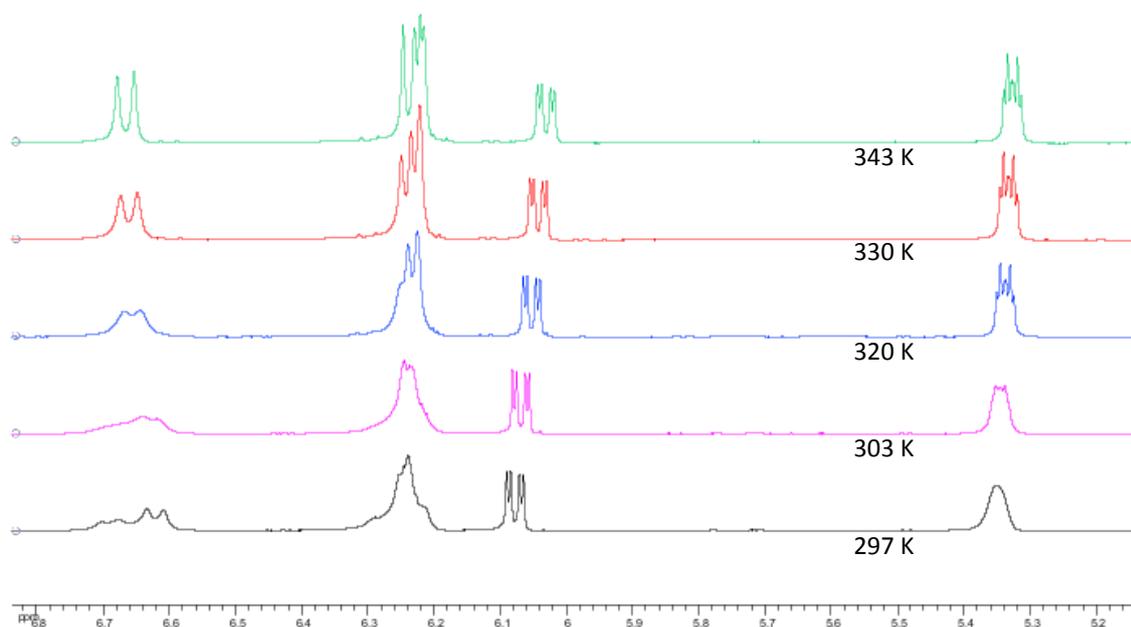


Figure 17 : Expérience RMN de coalescence de **102**

Cette expérience conclut notre étude concernant la variation de l'hétérocycle et de l'électrophile. Ces différentes variations nous ayant montré une grande robustesse de cette RMV sur ces deux paramètres, nous avons ensuite fait varier le nucléophile.

3. Variation du nucléophile

Le troisième partenaire de la RMV est le nucléophile. Nous avons envisagé deux modifications au niveau de l'hétéroatome du cycle. Nous avons tenté tout d'abord de remplacer l'oxygène par un soufre puis ensuite par un azote protégé (**Schéma 40**).

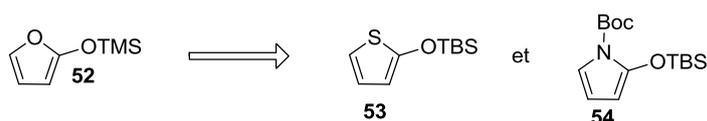


Schéma 40 : Nucléophiles alternatifs

Les essais de RMV avec le thiophène **53** avaient été conduits par P. Hermange sur l'isoquinoléine en utilisant le chlorure de tosyloxy **49** comme électrophile (**Schéma 41**).

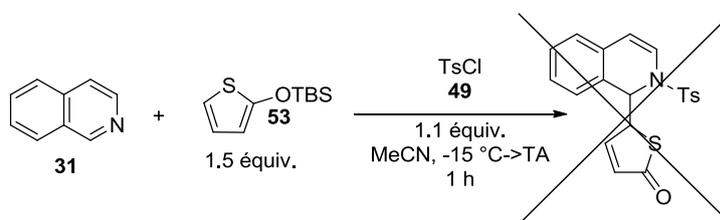


Schéma 41 : RMV avec un thiophène et le chlorure de tosyloxy

A notre grande surprise, nous n'avons observé aucune réaction et nous avons récupéré l'isoquinoléine **31** de départ de manière quantitative. Le TBSO-thiophène **53** ne semblait pas assez

réactif dans cette RMV. Nous avons donc envisagé d'utiliser un électrophile plus électroattracteur, le chlorure de trichloroacétyle, afin de rendre l'isoquinolinium très électrodéficient **105** (Schéma 42).

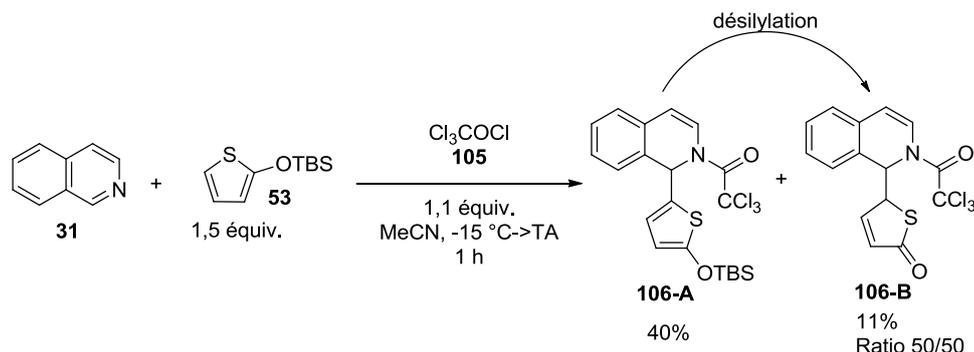
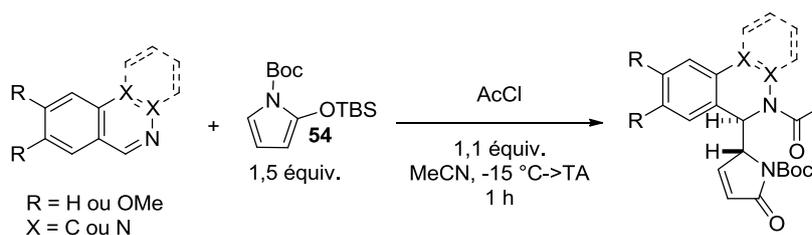


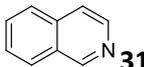
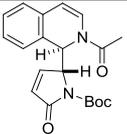
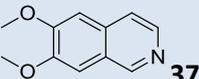
Schéma 42 : RMV avec un thiophène et le chlorure de trichloroacétyle **105**

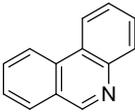
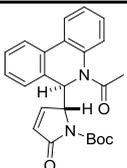
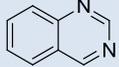
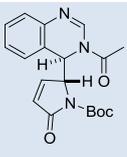
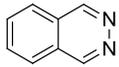
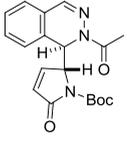
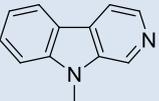
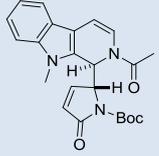
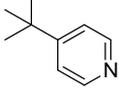
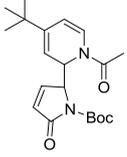
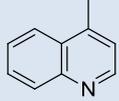
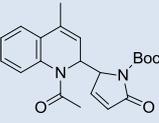
Le composé majoritaire de la réaction s'est révélé être le composé de substitution électrophile aromatique (S_EAr) **106-A** obtenu avec un rendement de 40%. Il semble donc que le thiophène soit suffisamment riche en électron pour réagir avec l'isoquinolinium sans rompre la liaison Si-O. Le composé attendu **106-B** a quand même été obtenu mais avec seulement 11% de rendement. Le rapport diastéréomérique de 50/50 indique qu'il s'agit probablement d'une réaction de désilylation de **106-A** lors du traitement. Ces résultats montrent que le thiophène n'est pas un hétérocycle compatible avec la RMV. Il serait intéressant de faire varier le degré d'oxydation du soufre pour rendre moins disponibles ses doublets non-liants et ainsi éviter sa participation dans la S_EAr .

Nous avons ensuite étudié la réactivité d'un cycle pyrrole en tant que partenaire de RMV. Le seul électrophile testé avec le pyrrole a été le chlorure d'acétyle qui a été mis en présence de tous les hétérocycles utilisés auparavant (Tableau 11).

Tableau 11 : RMV avec le TBSO-pyrrole **54**



Entrée	Hétérocycle	Produit	Rdt (%)	dr
1	Isoquinoléine  31	 107	95	83/17
2	Diméthoxyisoquinoléine  37	 108	96	83/17*

3	Phénanthridine  38	 109	97	>95/5*
4	Quinazoline  42	 110	48	95/5*
5	Phthalazine  41	 111	95	95/5
6	β -carboline  100	 112	54	>95/5
7	4-tBu-Pyridine  86	 113	75	60/40
8	Lépidine  88	 114	88	80/20

*Configuration R*R*majoritaire confirmée par diffraction RX

Les hétérocycles possédant un seul azote (isoquinoléine **31**, 6,7-diméthoxyisoquinoléine **37** et phénanthridine **38**) conduisent aux produits souhaités (**107**, **108**, **109**) avec des rendements quasi-quantitatifs (95%, 96% et 97% entrées 1, 2 et 3) et de très bons rapports diastéréomériques (83/17 et >95/5). La phthalazine **41** donne le produit de mono-addition **111** avec un rendement et un rapport diastéréomérique excellents (95%, 95/5, entrée 5). La β -carboline **100** conduit au produit souhaité **112** avec un rendement correct (54%, entrée 6) et un seul diastéréomère détectable par RMN du proton.

La quinazoline **42** permet d'obtenir le produit désiré **110** avec un rendement modéré (48%, entrée 4) mais sous la forme d'un seul régioisomère et avec une excellente diastéréosélectivité (95/5). Nous avons réussi à cristalliser **110** de manière à obtenir un cliché de diffraction des RX permettant de conclure que nous avons bien affaire au produit désiré issu de l'attaque N₂-C₁ sans équivoque (**Figure 18**) et de confirmer que nous conservons la configuration relative R*,R* pour le diastéréomère majoritaire.

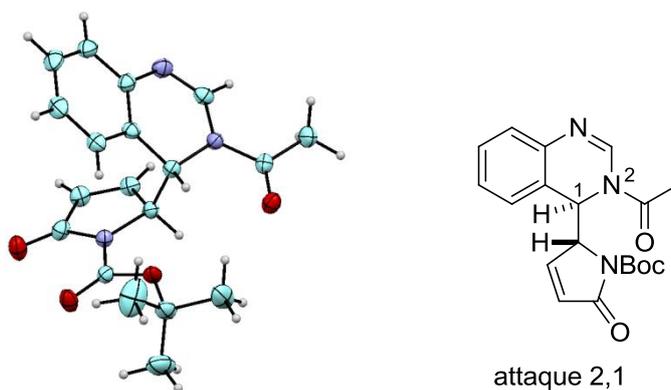


Figure 18 : Cliché RX et structure de **110**

De manière similaire, les produits **108** et **109** ont pu être cristallisés (Figure 19).

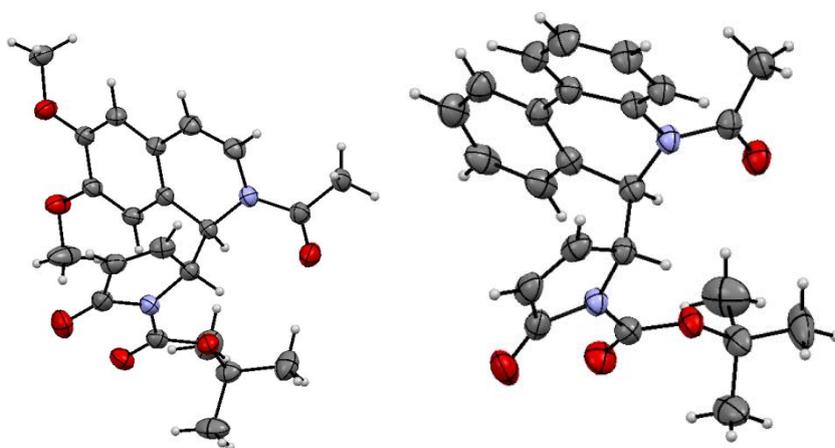


Figure 19 : Clichés RX de **108** et **109**

Les clichés RX obtenus pour les produits **108** et **109** permettent de confirmer que le remplacement de l'oxygène du nucléophile par un groupement NBoc ne change pas la configuration relative du diastéréomère majoritaire (R^*,R^*) formé lors de la RMV.

De manière générale, les résultats sont comparables à ceux obtenus avec le furane. La principale différence vient du rapport diastéréomérique qui peut être légèrement moins bons avec ce nouveau nucléophile (83/17, entrées 1 et 2 vs >95/5, **Tableau 2**). Cela peut venir de l'encombrement stérique du groupement Boc qui doit gêner les recouvrements orbitaux de type π responsables de la diastéréosélectivité. Ce résultat était prévisible compte tenu des rendements moindres obtenus par P. Hermange lors de ses essais vers une version asymétrique utilisant des silyloxypyrrroles portant un groupement benzyle chiral sur l'azote (cf **I.C.2**, **Schéma 27**).

Les hétérocycles possédant un azote en position 1 et une position 4 bloquée (**86** et **88**) réagissent avec de bons rendements (75% et 88%, entrées 7 et 8) mais les produits **113** et **114** sont obtenus avec des diastéréosélectivités modestes (60/40 et 80/20) en comparaison avec les résultats obtenus avec le TMSO-furane.

Ces changements de nucléophiles concluent notre étude méthodologique de la RMV diastéréosélective. Nous nous sommes ensuite intéressés à la mise au point d'une version asymétrique de cette réaction.

4. Vers une version asymétrique

Dans l'optique de mettre au point une version énantiosélective, nous avons repris les travaux de P. Hermange (cf. I.C.2).⁸⁶

La première voie suivie a été celle de l'organocatalyse et plus particulièrement l'utilisation d'acides de Brønsted chiraux. Nous pouvons, par exemple, citer les travaux de Schneider (Schéma 43).⁸⁷

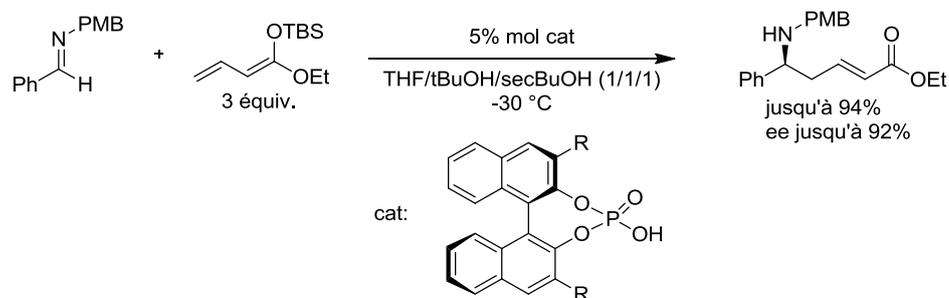


Schéma 43 : Travaux de Schneider

Dans cette version asymétrique de la RMV, les auteurs obtiennent des rendements jusqu'à 94% et des excès énantiomériques jusqu'à 92% en faisant varier les groupements sur le BINOL bien qu'utilisant un nucléophile linéaire.

Inspirés par ces travaux, nous avons tout d'abord voulu confirmer que les acides phosphoriques étaient suffisants pour activer nos hétérocycles. Nous avons donc tenté la RMV avec l'acide diphenylphosphorique **115** (Schéma 44).

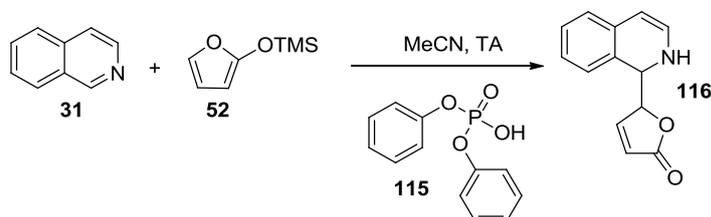


Schéma 44 : Essai de catalyse de la RMV avec l'acide diphenylphosphorique **115**

Nous avons conduit la réaction dans les conditions précédentes avec 30 mol% d'acide phosphorique **115**. Nous avons essayé de faire varier les temps de réactions et les solvants, d'augmenter les quantités de catalyseur et de TMSO-furane **52** sans arriver à observer le produit désiré. Nous pensons que le produit **116** se forme mais subit une réaction de rétro-Mannich *in situ* conduisant de ce fait à une désilylation formelle de **52**.

⁸⁶ Hermange, P. "Réaction de Mannich vinylogue diastéréosélective entre des sels d'isoquinolium et des silyloxyfuranes. Application à la synthèse de nouveaux ligands du récepteur GABA_A et à des analogues de l'émétine." Université Paris Sud XI, Orsay, 2009, p47-69.

⁸⁷ (a) Giera, D. S.; Sickert, M.; Schneider, C., "Bronsted acid-catalyzed, enantioselective, vinylogous Mannich reaction of vinylketene silyl N,O-acetals." *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4259. (b) Sickert, M.; Schneider, C., "The enantioselective, Bronsted acid catalyzed, vinylogous Mannich reaction." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3631. (c) Sickert, M.; Abels, F.; Lang, M.; Sieler, J.; Birkemeyer, C.; Schneider, C., "The Bronsted acid catalyzed, enantioselective vinylogous Mannich reaction." *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2806. (d) Abels, F.; Schneider, C., "A modified and highly useful protocol for the Bronsted acid catalyzed, enantioselective, vinylogous Mannich reaction with aliphatic aldimines." *Synthesis* **2011**, 4050.

Au vu de ces résultats, nous avons choisi de reprendre le résultat positif obtenu par P. Hermange avec la copule d'Ohsawa (**Schéma 45**).⁵⁶

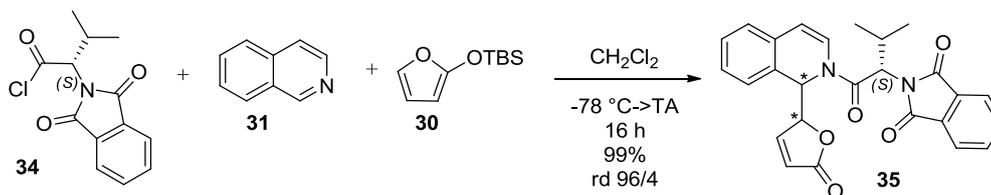


Schéma 45 : Réactions avec la copule **34**

L'utilisation du chlorure d'acyle **34** a permis d'obtenir le produit souhaité **35** avec un excellent rendement (99%) et un rapport diastéréomérique de 96/4. La difficulté rencontrée avec cette méthode était la coupure de la copule. Malgré les différentes méthodes testées, il n'avait pas été possible d'obtenir le produit déprotégé souhaité.

Nous avons alors recherché une copule chirale qui soit déprotégeable dans des conditions différentes. La première idée a été l'utilisation des oxazolidinones d'Evans. Ces copules connues depuis les années 1980⁸⁸ permettent d'induire une énantiosélectivité par exemple dans des réactions d'aldolisation (**Schéma 46**).

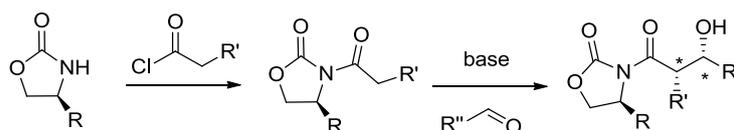


Schéma 46 : Alkylation énantiosélective à l'aide d'une copule d'Evans

Ces copules se coupent par oxydation avec de l'hydroperoxyde de lithium⁵⁷ ou par traitement par du méthanolate de sodium⁸⁹ (**Schéma 47**).

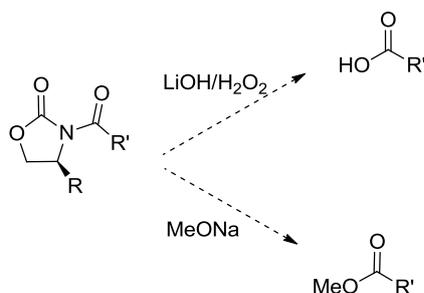


Schéma 47 : Méthodes de coupure des copules d'Evans possibles

Nous espérons que ces copules permettraient de réaliser une réaction avec des rendements et des excès diastéréomériques similaires à ceux de la copule d'Ohsawa tout en permettant une déprotection plus aisée. Nous avons donc voulu tester notre RMV avec une copule d'Evans (**Schéma**

⁸⁸ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L., "Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates." *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

⁸⁹ Kanomata, N.; Maruyama, S.; Tomono, K.; Anada, S., "A simple method removing 2-oxazolidinone and 2-hydroxyethylamine auxiliaries in methoxide-carbonate systems for synthesis of planar-chiral nicotine." *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3599.

48) puis réaliser la coupure au méthanolate de sodium ce qui nous permettrait d'obtenir le produit **77** déjà étudié. Nous avons choisi une copule portant un groupement phényle **117-S**.

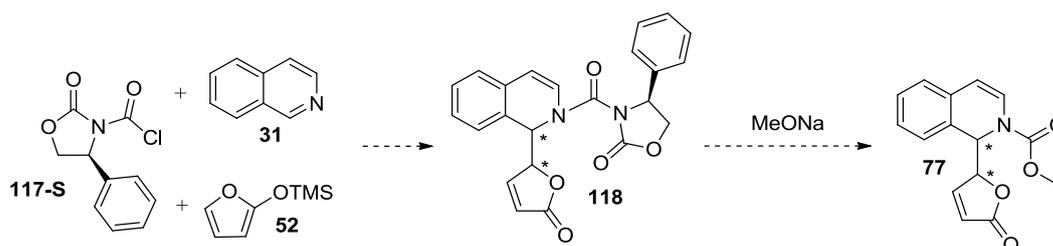


Schéma 48 : RMV avec une copule d'Evans

Avant de pouvoir réaliser notre RMV, il nous a fallu préparer l'électrophile **117-S**. Cet électrophile est peu décrit car de manière usuelle, l'oxazolidinone est introduite par réaction avec un carbonyle activé (**Schéma 49**).

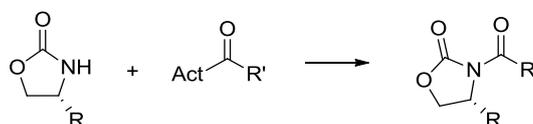


Schéma 49 : Insertion classique des copules d'Evans

Afin d'obtenir l'électrophile nécessaire à notre RMV, il nous a fallu mettre le carbonyle activé sur la copule d'Evans **119-S** avant de le faire réagir avec l'isoquinoléine **31**. Une méthode décrite utilise du phosgène.⁹⁰ Nous avons préféré utiliser un équivalent non gazeux : le diphosgène **120** (**Schéma 50**).⁹¹

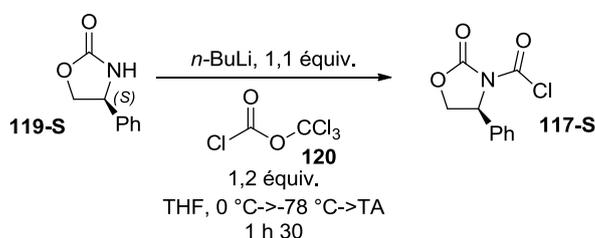
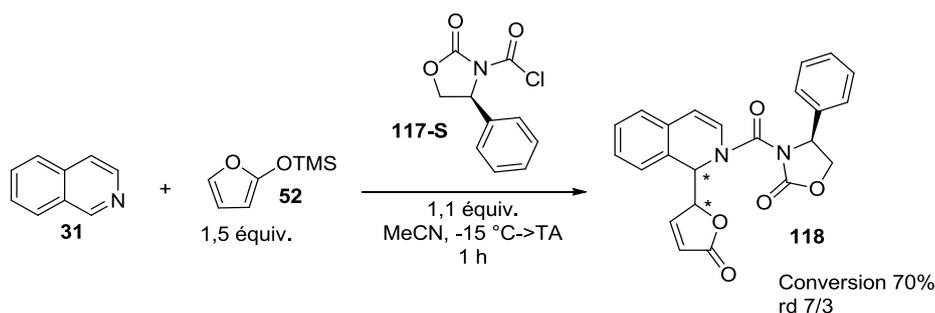


Schéma 50 : Préparation de **117-S**

Le réactif **117-S** a pu être préparé par déprotonation de **119-S** au *n*BuLi puis piégeage de l'anion ainsi formé par le diphosgène **120**.^{91b} Le produit **117-S** ainsi obtenu a été mis en réaction dans les conditions de RMV utilisées pour l'étude méthodologique après simple évaporation des réactifs (**Schéma 51**).

⁹⁰ Garigipati, R. S.; Sorenson, M. E.; Erhard, K. F.; Adams, J. L., "Resolution of hydroxyureas." *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5537.

⁹¹ (a) Yamamoto, Y.; Onuki, S.; Yumoto, M.; Asao, N., "Radical reaction initiated and stereocontrolled by zinc chloride." *Heterocycles* **1998**, *47*, 765. (b) Randolph, J. T., *et al.*, "Synthesis and biological characterization of B-ring amino analogues of potent benzothiadiazine hepatitis C virus polymerase inhibitors." *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3174.

Schéma 51 : RMV avec **117-S**

La RMV nous a permis d'obtenir **118** avec une bonne conversion de 70% et un rapport diastéréomérique encourageant de 7/3 (déterminé par RMN du proton sur le brut réactionnel). Cependant, toute tentative de purification a mené à la dégradation du produit qui n'a donc pas pu être caractérisé et aucun excès énantiomérique n'a pu être déterminé.

Face aux difficultés rencontrées lors de l'isolement de **118**, nous avons envisagé une autre stratégie visant à déclencher une réaction intramoléculaire de la copule pour aboutir à sa coupure. Nous avons voulu utiliser une réaction secondaire de la synthèse peptidique en nous rapprochant de la copule d'Oshawa : la formation de 2,5-dicétopipérazine.

Les 2,5-dicétopipérazines⁹² (DKP) sont des structures connues depuis plus d'un siècle⁹³ bien que leurs activités biologiques n'aient été découvertes et exploitées que récemment.⁹⁴ Du point de vue structural, les DKP sont des composés de type **121** résultant de la formation de deux liaisons amides entre deux acides aminés (protéogéniques ou non). En synthèse peptidique, ces produits sont le résultat d'une réaction non souhaitée lors de la déprotection de l'extrémité N-terminale du peptide souvent après le couplage du second acide aminé (Schéma 52).⁹⁵

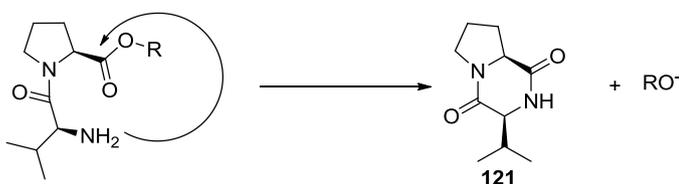


Schéma 52 : Réaction générale de formation d'une DKP

⁹² Pour une revue, voir : Borthwick, A. D., "2,5-Diketopiperazines: synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products." *Chem. Rev.* **2012**, DOI: 10.1021/cr200398y.

⁹³ (a) Curtius, T.; Goebel, F., "Ueber Glycocolläther." *J. Prakt. Chem.* **1888**, *37*, 150. (b) Corey, R. B., "The crystal structure of diketopiperazine." *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1598.

⁹⁴ (a) Prasad, C., "Bioactive cyclic dipeptides." *Peptides* **1995**, *16*, 151. (b) McClelland, K., *et al.*, "An investigation into the biological activity of the selected histidine-containing diketopiperazines cyclo(His-Phe) and cyclo(His-Tyr)." *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56*, 1143. (c) Martins, M. B.; Carvalho, I., "Diketopiperazines: biological activity and synthesis." *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9923.

⁹⁵ (a) Pedroso, E.; Grandas, A.; de las Heras, X.; Eritja, R.; Giralt, E., "Diketopiperazine formation in solid phase peptide synthesis using p-alkoxybenzyl ester resins and Fmoc-amino acids." *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 743. (b) Fischer, P. M., "Diketopiperazines in peptide and combinatorial chemistry." *J. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 9.

La réaction peut être effectuée en milieu acide⁹⁶ ou basique⁹⁷ et est favorisée par la présence de certains acides aminés tels que la glycine, la proline, les acides aminés *N*-méthylés ou encore par la présence d'acides aminés de configuration D.⁹⁸

Nous avons voulu mettre à profit cette réaction dans notre étude en espérant libérer de façon intramoléculaire la copule chirale présente sous forme d'un dipeptide après déprotection de l'azote terminal dans des conditions douces (**Schéma 53**).

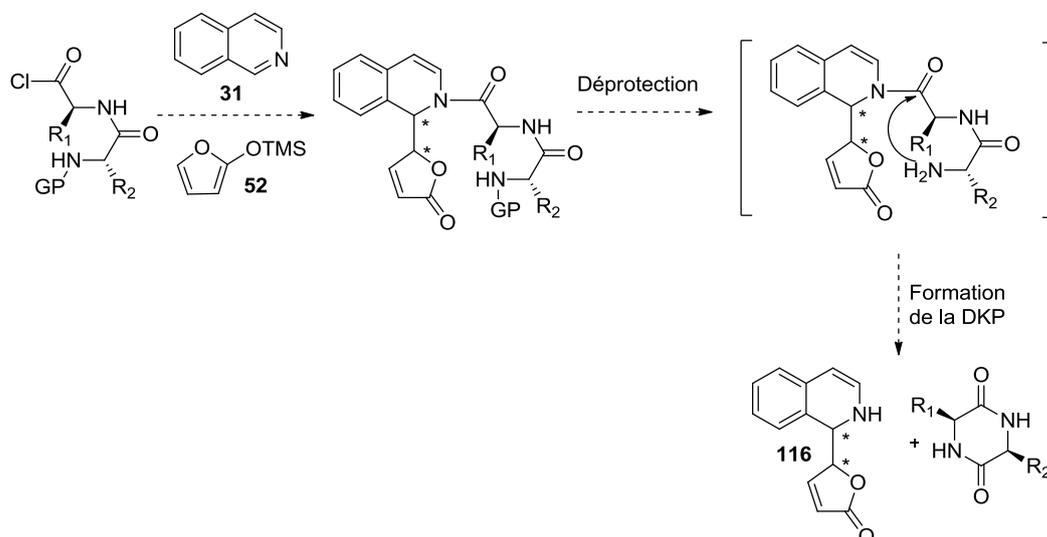


Schéma 53 : Application des DKP à la RMV

Nous avons donc commencé la séquence dipeptidique par une proline, alliant contrainte stérique et facilité de formation de la DKP en conduisant une réaction test à partir de la proline *N*-Fmoc commerciale (**Schéma 54**).

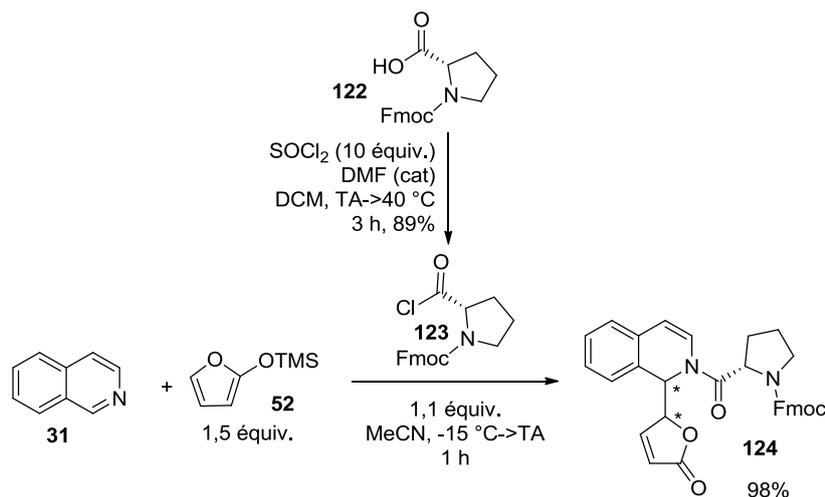


Schéma 54 : Synthèse de 124

⁹⁶ Gisin, B. F.; Merrifield, R., "Carboxyl-catalyzed intramolecular aminolysis - side reaction in solid-phase peptide synthesis." *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3102.

⁹⁷ Rothe, M.; Mazanek, J., "Side reactions during solid-phase peptide-synthesis .4. Intra-chain and inter-chain aminolyses of benzyl ester bond to polymer support and their consequences." *Annalen Der Chemie-Justus Liebig* **1974**, 439.

⁹⁸ Khosla, M. C.; Bumpus, F. M.; Smeby, R. R., "Failure sequence in solid-phase peptide synthesis due to presence of an *N*-alkylamino acid." *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4721.

La proline **122** a été convertie en son chlorure d'acyle correspondant **123** par action du chlorure de thionyle avec un très bon rendement.⁹⁹ La RMV a permis d'obtenir le produit souhaité **124** avec un excellent rendement, cependant, la présence de nombreux conformères a rendu impossible la détermination du rapport diastéréomérique par RMN du proton.

En parallèle de ces essais, nous avons voulu savoir quelle protection mettre sur l'azote du deuxième acide aminé. En effet, le choix de la *N*-protection détermine les conditions de déprotection et donc les conditions dans lesquelles nous devrions récupérer notre produit **116** (Schéma 53). Les protections envisagées ont été :

- Fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc, déprotection en conditions basiques),
- Benzyloxycarbonyle (Cbz, déprotection par hydrogénolyse),
- Allyloxycarbonyle (Alloc, déprotection au palladium).

Avant de nous lancer dans la synthèse et l'optimisation du dipeptide, nous avons voulu tester les conditions de déprotection sur le produit de RMV uniquement avec ces groupements afin de vérifier la stabilité du produit **116** dans les conditions de clivage du groupement protecteur et d'obtenir le produit **116** racémique en tant que référence (Schéma 55).

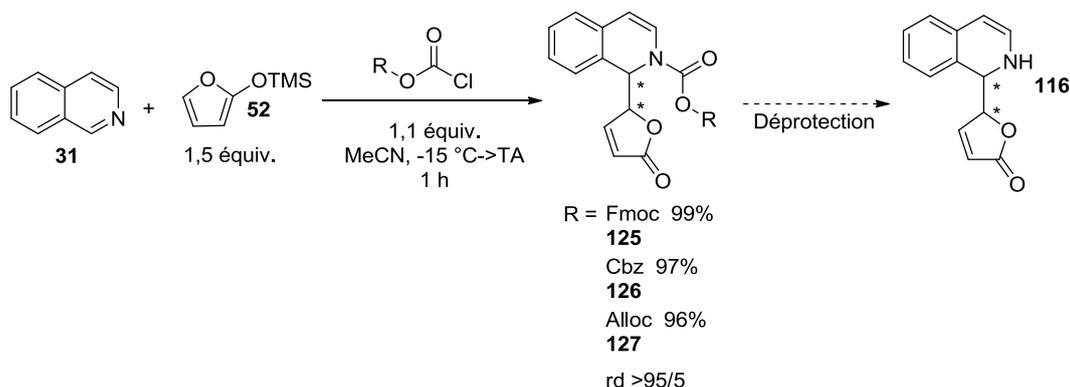


Schéma 55 : Obtention de **116** racémique

Avec ces trois électrophiles, la RMV nous permet d'obtenir les produits attendus (**125**, **126** et **127**) avec d'excellents rendements (>95%). Nous avons ensuite mis ces substrats dans les conditions de déprotection.

Nous avons tout d'abord tenté de cliver le Fmoc de **125** dans des conditions classiques (Et₂NH 10 équiv., DMF, température ambiante). Après 4 heures et une conversion totale de **125**, une simple évaporation du milieu réactionnel nous a permis de récupérer uniquement de l'isoquinoléine **31** et du dibenzofulvène **128** (Schéma 56).

⁹⁹ Carpino, L. A.; Cohen, B. J.; Stephens, K. E.; Sadat-Aalaei, S. Y.; Tien, J. H.; Langridge, D. C., "(Fluorenylmethoxy)carbonyl (Fmoc) amino acid chlorides. Synthesis, characterization, and application to the rapid synthesis of short peptide segments." *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3732.

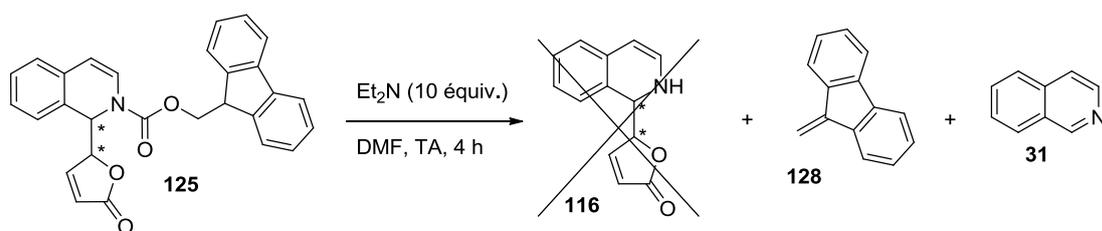


Schéma 56 : Essai de déprotection du Fmoc

Deux conditions ont été testées en parallèle pour enlever le Cbz de **126** et l'Alloc de **127** (Schéma 57) :

- Des conditions acides (HCl, dioxane, TA) conduisent à la récupération du produit de départ encore protégé et d'isoquinoléine en petite quantité.
- Des conditions neutres d'hydrogénolyse¹⁰⁰ (Pd(OAc)₂ (5%), Et₃N (15%), Et₃SiH (1,5 équiv.), DCM) permettent uniquement de récupérer de l'isoquinoléine de manière quasi-quantitative.

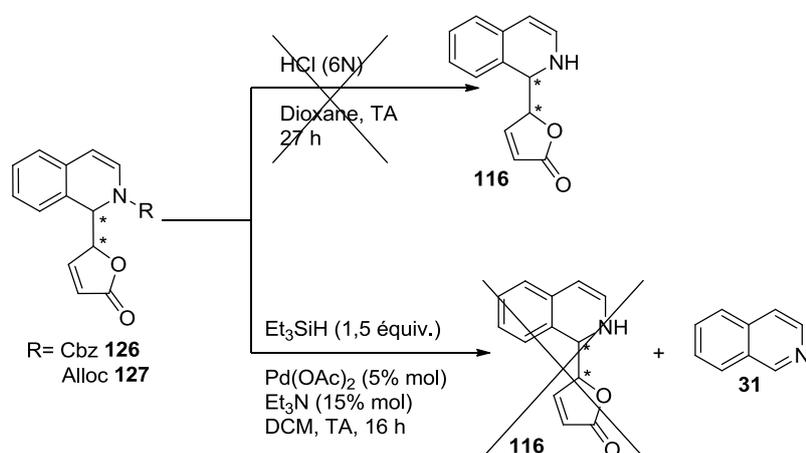


Schéma 57 : Essais de déprotection du Cbz et de l'Alloc

Nous avons alors tenté de piéger l'intermédiaire formé après hydrogénolyse de façon monotope en présence de Boc₂O¹⁰¹ afin de tenter de limiter les réactions de rétro-Mannich mais sans plus de succès.

Il avait déjà été observé¹⁰² que le produit *N*-déprotégé possédant une liaison 3,4 saturée est très instable sur silice. Dans notre cas, la présence de cette insaturation semble favoriser encore plus la réaction de rétro-Mannich (Schéma 58) du fait de l'aromatisation induite par cette réaction.

¹⁰⁰ (a) Sakaitani, M.; Ohfune, Y., "Syntheses and reactions of silyl carbamates .1. Chemoselective transformation of amino protecting groups via tert-butyldimethylsilyl carbamates." *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870. (b) Coleman, R. S.; Carpenter, A. J., "Synthesis of the aziridino [1,2-a]pyrrolidine substructure of the antitumor agents azinomycin-A and azinomycin-B." *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5813.

¹⁰¹ Sakaitani, M.; Kurokawa, N.; Ohfune, Y., "N-carboxylate ion equivalent .2. Novel transformations of N-benzyloxycarbonyl (Z) group and N-allyloxycarbonyl group into N-tert-butyldimethylsilyloxycarbonyl intermediate." *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3753.

¹⁰² Hermange, P. "Réaction de Mannich vinylogue diastéréosélective entre des sels d'isoquinolium et des silyloxyfuranes. Application à la synthèse de nouveaux ligands du récepteur GABA_A et à des analogues de l'évétine." Université Paris Sud XI, Orsay, 2009, **p58**

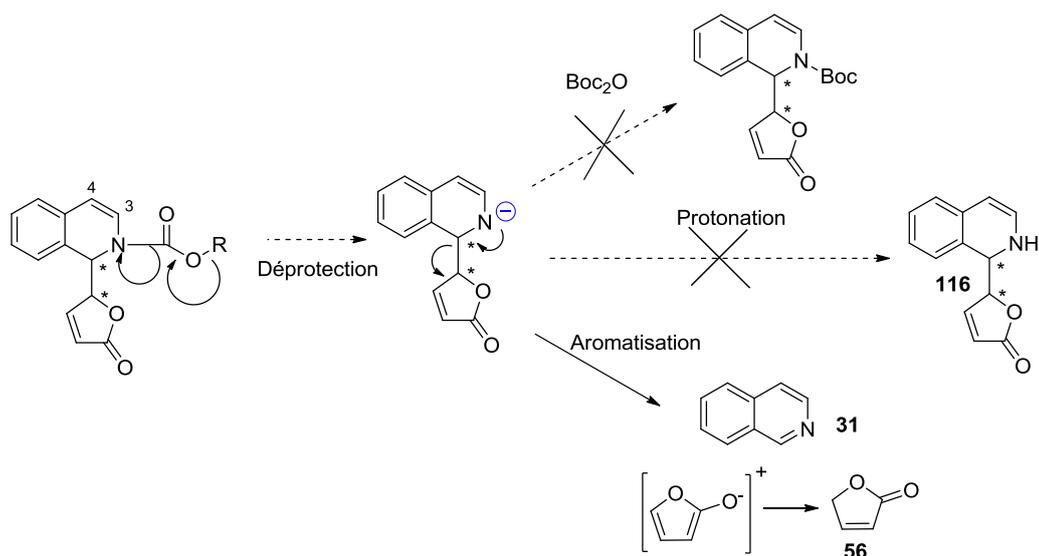


Schéma 58 : Mécanisme proposé de réaromatisation après la déprotection

Comme nous pouvons le voir, toutes les réactions de déprotection proposées passent par un intermédiaire de type amidure qui classiquement devrait réagir de manière intermoléculaire avec un électrophile présent dans le milieu (Boc₂O ou proton). Cependant, dans notre cas une réaction de rétro-Mannich est favorisée pour deux raisons : la réaction est intramoléculaire donc intrinsèquement plus rapide qu'une réaction intermoléculaire et la présence de la double liaison 3,4 fait que ce processus est en fait un processus d'aromatisation de l'isoquinoléine **31** et donc largement favorisé.

Toutes nos stratégies envisagées pour le développement d'une RMV énantiosélective à l'aide d'une copule chirale reviennent au final à cet intermédiaire qui réagit intramoléculairement en rétro-Mannich.

Au vu de la facilité de cette réaction de rétro-Mannich, le développement d'une version asymétrique de la RMV nous paraît aujourd'hui une entreprise présentant peu de perspectives de succès sur les substrats possédant une insaturation au niveau de l'isoquinoléine et du buténolide. Il serait intéressant de tester les déprotections après hydrogénation de ces doubles liaisons même si le composé alors obtenu reste instable sur silice donc difficile à isoler.

En conclusion, lors de cette première partie, nous avons pu voir une étude méthodologique de la RMV qui permet de compléter et d'étendre les premiers résultats obtenus par P. Hermange.

Nous avons amélioré le protocole multicomposant précédent en inversant l'ordre d'ajout des réactifs nous permettant ainsi de réduire le temps de réaction à une heure. Nous avons fait varier les trois composants de cette réaction pour repousser les limites de cette méthode très puissante de création de liaison C-C. La variation de l'électrophile a permis de montrer que de nombreuses espèces sont compatibles avec cette réaction. Les essais avec un nucléophile pyrrolique ont montré que celui-ci permet d'obtenir les produits souhaités avec d'excellents rendements. En revanche, les thiophènes ne sont pas adaptés à la RMV. Les différents hétérocycles utilisés avec succès montrent les larges applications possibles de cette réaction.

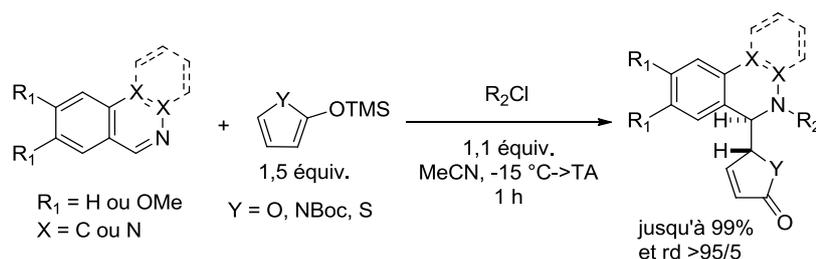


Schéma 59 : Réaction générale de la RMV

Dans la grande majorité des cas, la diastéréosélectivité est excellente avec des rapports diastéréomériques >90/10. Les clichés RX obtenus ont permis de confirmer que nous obtenons de manière majoritaire toujours le même diastéréomère de configuration R^*,R^* comme prédit par l'étude de modélisation.

Nous avons ensuite voulu continuer les efforts de P. Hermange vers une version asymétrique. Nous avons alors testé une organocatalyse par un acide phosphorique. Ensuite, nous avons essayé de faire réagir des oxazolidinones d'Evans sans parvenir à isoler le produit attendu. Nous avons alors envisagé une réaction de déprotection intramoléculaire en utilisant les 2,5-dicétopipérazines. Les différentes études effectuées montrent la difficulté (voire l'impossibilité) d'obtenir les produits de RMV possédant un azote secondaire qui subissent alors spontanément une réaction de rétro-Mannich détruisant de ce fait les deux centres stéréogènes que nous souhaitons contrôler.

En résumé, nous avons étendu le champ d'application d'une réaction puissante permettant la création d'une liaison C-C entre deux centres stéréogènes adjacents contrôlés de manière diastéréosélective.

Nous avons ensuite envisagé d'appliquer cette méthodologie à la synthèse de composés valorisables en transformant les structures obtenues en des composés polycycliques complexes.

Partie 2 : Application de la RMV

I. Synthèse de molécules azotées polycycliques complexes

Nous avons développé une RMV appliquée aux sels d'hétérocycles azotés, permettant de créer une liaison C-C de manière diastéréosélective et nous avons voulu valoriser les produits obtenus lors de cette étude méthodologique. C'est pour cela que nous avons mis en réaction deux électrophiles particuliers : le chlorure de 2-bromobutanoyle **45** et le chlorure de méthylmalonyle **46** (Figure 20).

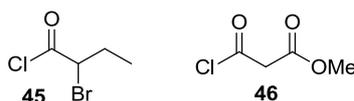


Figure 20 : Electrophiles utilisables pour une cyclisation

Nous allons commencer par nous intéresser de manière générale aux structures polycycliques naturelles et/ou bioactives ainsi qu'à leurs synthèses puis nous verrons les voies d'accès vers ces structures que nous avons mises au point à partir des produits de RMV.

A. Généralités : THIQ et β -carbolines

1. Squelettes tri-/tétracycliques

De nombreuses structures naturelles et/ou bioactives possèdent un cœur tricyclique ou tétracyclique basé sur une tétrahydroisoquinoléine. Le motif tétrahydroisoquinoléine (THIQ) est issu biosynthétiquement de la L-DOPA **5** (Figure 21).¹⁰³

Une grande partie des composés possédant un cœur tricyclique se retrouve dans les alcaloïdes issus de l'Ipecac (racines séchées de *Cephaelis ipecacuanha*). C'est le cas de **1**, **129** et de **130** par exemple.¹⁰⁴ La dernière structure **131** a été extraite d'*Alangium larrckii*.¹⁰⁵

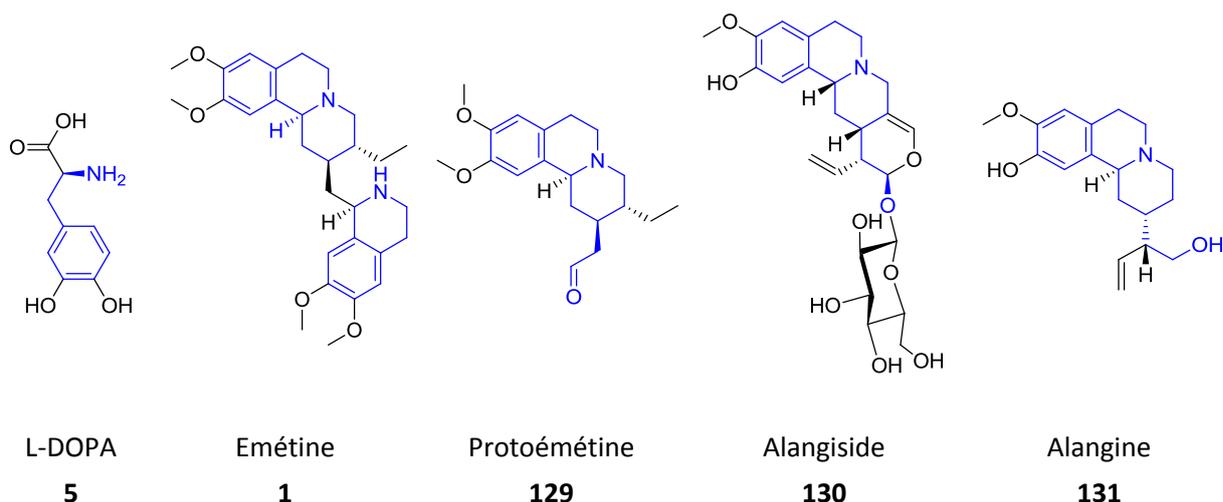


Figure 21 : Quelques THIQ naturelles

¹⁰³ (a) Cordell, G. A., *The alkaloids*. Academic Press ed.; 2006; Vol. 63. (b) Zenk, M. H.; Juenger, M., "Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds." *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2757.

¹⁰⁴ Fujii, T.; Ohba, M., Chapter 3: The Ipecac alkaloids and related bases. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Geoffrey, A. C., Ed. Academic Press: **1998**; Vol. 51, pp 271.

¹⁰⁵ Itoh, A.; Ikuta, Y.; Tanahashi, T.; Nagakura, N., "Two Alangium alkaloids from Alangium lamarckii." *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 723.

Ce cœur polycyclique peut aussi se retrouver dans des molécules synthétiques ayant des activités biologiques comme la tétrabenazine (Nitoman®) **132** utilisé en tant qu'anti-convulsivant.¹⁰⁶ La molécule **133** a montré de très bonnes activités en tant qu'antihypertenseur.¹⁰⁷ La structure **134** a été synthétisée comme anesthésique et présente une très grande sélectivité entre les différents sous-types des récepteurs ciblés.¹⁰⁸ Le produit **135** fait partie de la famille des azastéroïdes qui ont été brevetés en tant qu'anti-parkinsonien et anti-dépresseurs.¹⁰⁹

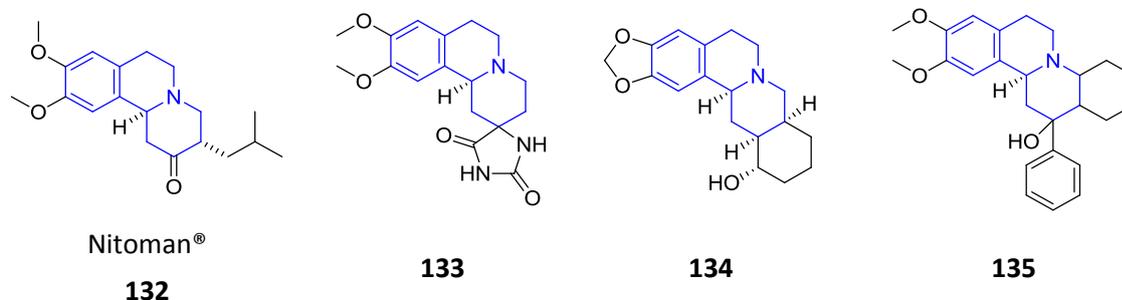


Figure 22 : Quelques THIQ bioactives synthétiques

De la même manière, les structures possédant un cœur tri-/tétracyclique basé sur un squelette de type tétrahydro- β -carboline sont très abondantes dans la nature. Cette abondance est expliquée par leur biosynthèse aisée à partir du noyau indolique du tryptophane **6** (Figure 23).

Parmi les molécules naturelles, nous pouvons citer la cinchophylline **136** qui est extraite de *Cinchona ledgeriana*.¹¹⁰ Bien que possédant une structure similaire à celle de l'émétine, aucune activité biologique n'a été décrite à notre connaissance. La yohimbine **137** est un antagoniste compétitif des récepteurs adrénergiques α_2 -sélectifs¹¹¹ et est utilisée dans le traitement de l'hypotension.¹¹² L'hirsutine **138** est une molécule qui présente une activité contre l'hypertension et l'arythmie.¹¹³ L'antirhine **139** est extraite de *Strychnos camptoneura* et *Guettarda heterosepala*.¹¹⁴ A notre connaissance, cet alcaloïde n'a pas d'activité biologique particulière.

¹⁰⁶ Tridgett, R. T.; Wear, Clarke, I. N.; Turtle, R. B.; Johnston, G. N., "Dihydro-tetrabenazines and pharmaceutical compositions containing them." US 2008/0108645 A1, **2008**.

¹⁰⁷ Menéndez, J. C.; Díaz, M. P.; Bellver, C.; Söllhuber, M. M., "Synthesis, anticonvulsant and antihypertensive activity of diastereomeric 9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydrospiro-[benzo[a]quinolizin-2,4'-imidazolidine]-2',5'-diones." *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 61.

¹⁰⁸ Memetzidis, G.; Stambach, J. F.; Jung, L.; Schott, C.; Heitz, C.; Stoclet, J. C., "Structure-affinity relationships of berbines or 5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a,g]quinolizines at α -adrenoceptors." *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 605.

¹⁰⁹ Lundberg, C. A., "Substituted azasteroids." US 4096147, **1978**.

¹¹⁰ (a) Zeches, M.; Richard, B.; Thepenier, P.; Men-Olivier, L. L.; Men, J. L., "Alcaloides des feuilles du *Cinchona ledgeriana*." *Phytochemistry (Elsevier)* **1980**, *19*, 2451 (b) Zeches, M.; Sigaut, F.; Men-Olivier, L. L.; Levy, J.; Men, J. L., "Alcaloides bis-indoliques monoterpénoides des feuilles du *Cinchona ledgeriana* Moens. Structure et hémisynthèse d'analogues structuraux." *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1981**, *2*, 75.

¹¹¹ Millan, M. J., *et al.*, "Agonist and antagonist actions of yohimbine as compared to fluparoxan at α_2 -adrenergic receptors (ARs), serotonin (5-HT)1A, 5-HT1B, 5-HT1D and dopamine D2 and D3 receptors. Significance for the modulation of frontocortical monoaminergic transmission and depressive states." *Synapse* **2000**, *35*, 79.

¹¹² Goldberg, M. R.; Robertson, D., "Yohimbine - a pharmacological probe for study of the alpha-2-adrenoreceptor." *Pharmacological Reviews* **1983**, *35*, 143.

¹¹³ (a) Horie, S.; Yano, S.; Aimi, N.; Sakai, S.-I.; Watanabe, K., "Effects of hirsutine, an antihypertensive indole alkaloid from *Uncaria rhynchophylla*, on intracellular calcium in rat thoracic aorta." *Life Sci.* **1992**, *50*, 491. (b) Wu, L. X.; Gu, X. F.; Zhu, Y. C.; Zhu, Y. Z., "Protective effects of novel single compound, Hirsutine on hypoxic neonatal rat cardiomyocytes." *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *650*, 290.

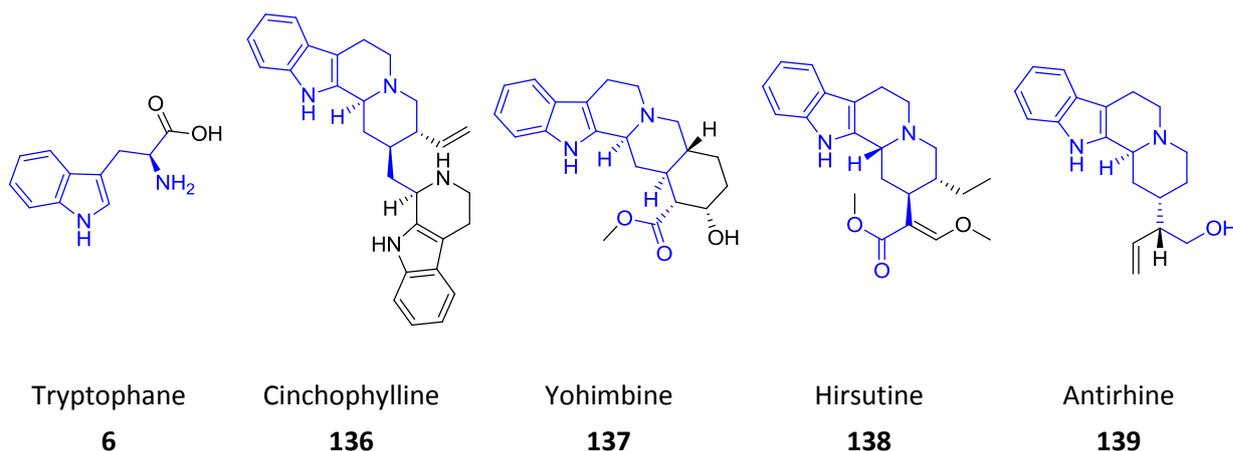


Figure 23 : Quelques β -carbolines naturelles

Une recherche par sous-structure (**Figure 24**) sur Reaxys montre plus de 450 brevets déposés sur les molécules naturelles ou leurs dérivés avec des activités variées allant des antidépresseurs¹¹⁵ aux traitements contre l'obésité¹¹⁶ en passant par le traitement des complications liées au diabète.¹¹⁷

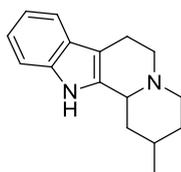


Figure 24 : Sous-structure recherchée

Le nombre et la diversité des applications potentielles et démontrées des molécules basées sur des squelettes de type THIQ ou β -carboline demandent des voies d'accès simples et efficaces à ces noyaux avec, dans l'idéal, un contrôle de la stéréochimie. Nous allons maintenant nous intéresser aux principales stratégies de synthèse de ces squelettes.

2. Stratégies de synthèse

Dans cette partie, nous allons voir un panorama représentatif des stratégies permettant d'illustrer les différentes voies de synthèses de ces squelettes ayant une application pour la synthèse de produits naturels. La **Figure 25** présente la convention de numérotation que nous allons utiliser dans la suite de ce chapitre.

¹¹⁴ (a) Bisset, N. G.; Phillipson, J. D., "Antirhine and antirhine metho-salt from the leaves of *Strychnos camptoneura*." *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1265. (b) Kanfan, C.; Brillanceau, M. H.; Husson, H. P., "Epi-3 antirhine, a new extract of *Guettarda heterosepala*." *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1130.

¹¹⁵ "Method for treatment of depression and depressive mood disorders." US7645766, **2010**.

¹¹⁶ "Diet supplement for causing weight loss comprising *cissus quadrangulans*, green tea and caffeine." WO2008/28268, **2008**.

¹¹⁷ "Therapy for complications of diabetes." US2009/54473, **2009**.

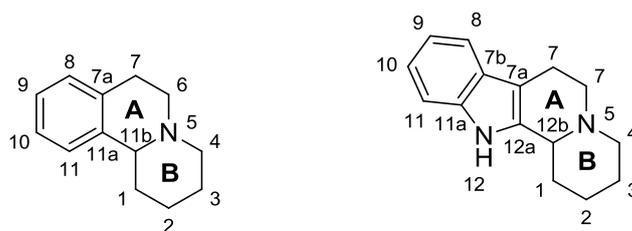


Figure 25 : Convention de numérotation

Les différentes stratégies pour arriver à construire ces polycycles consistent logiquement à former **A** puis **B**, à former **B** puis **A** ou à former simultanément **A** et **B**.

a) Formation du cycle **A** puis du cycle **B**

La première stratégie consiste à former le cycle **A** puis former le cycle **B**. Quand **A** doit être formé, deux réactions sont principalement utilisées : la réaction de Pictet-Spengler¹¹⁸ (permettant d'obtenir un cycle tétrahydro) et celle de Bischler-Napieralski (permettant d'obtenir un cycle dihydro). Toutes deux reposent sur l'étape clé de substitution électrophile aromatique de l'aromatique sur un iminium.

Lors d'une réaction de Pictet-Spengler, l'iminium est formé par protonation d'une imine issue de la condensation d'une amine et d'un aldéhyde (**Schéma 60**).^{118, 119}

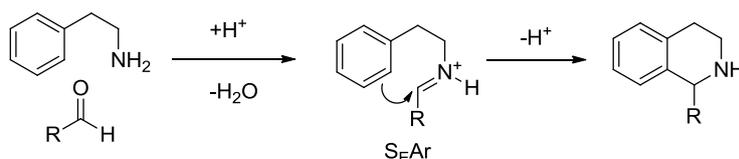


Schéma 60 : Réaction de Pictet-Spengler

Depuis la découverte de cette réaction en 1911, de nombreuses améliorations ont été apportées et en ont fait l'une des méthodes de choix pour les synthèses d'alcaloïdes en particuliers ceux possédant un squelette de type isoquinoléine ou indole. De nombreuses versions asymétriques ont été mises au point. La majorité repose sur une version diastéréosélective de la réaction avec un substrat portant un auxiliaire chiral. Nous pouvons par exemple citer l'utilisation d'un groupement sulfinyle (**Schéma 61**).¹²⁰

¹¹⁸ **Pour une revue, voir** : Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H., "The Pictet–Spengler reaction in nature and in organic chemistry." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538.

¹¹⁹ **Pour une revue, voir** : Whaley, W. M.; Govindachari, T. R., The Pictet-Spengler synthesis of tetrahydroisoquinolines and related compounds. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.

¹²⁰ Gremmen, C.; Willemse, B.; Wanner, M. J.; Koomen, G. J., "Enantiopure tetrahydro-beta-carbolines via Pictet-Spengler reactions with N-sulfinyl tryptamines." *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1955.

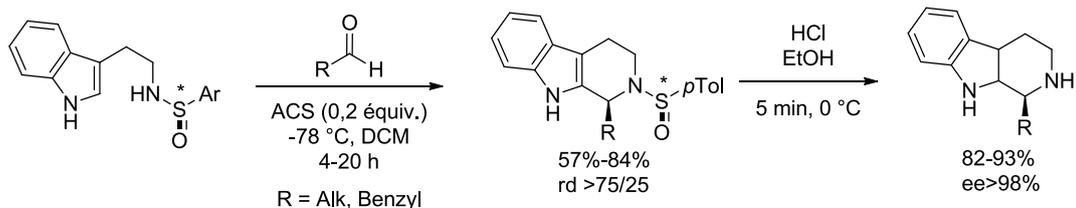


Schéma 61 : Exemple d'auxiliaire chiral pour la réaction de Pictet-Spengler asymétrique

Le revers de cette stratégie est l'utilisation stœchiométrique obligatoire de l'auxiliaire chiral. Plus récemment, le groupe de List a développé une version asymétrique organocatalysée de cette réaction en faisant appel à des acides phosphoriques chiraux énantiopurs basés sur un squelette de type BINOL (**Schéma 62**).¹²¹ L'excès énantiomérique s'explique par la formation d'une paire d'ions entre l'iminium et l'acide phosphorique ce qui fait que la S_EAr s'effectue dans un environnement chiral.

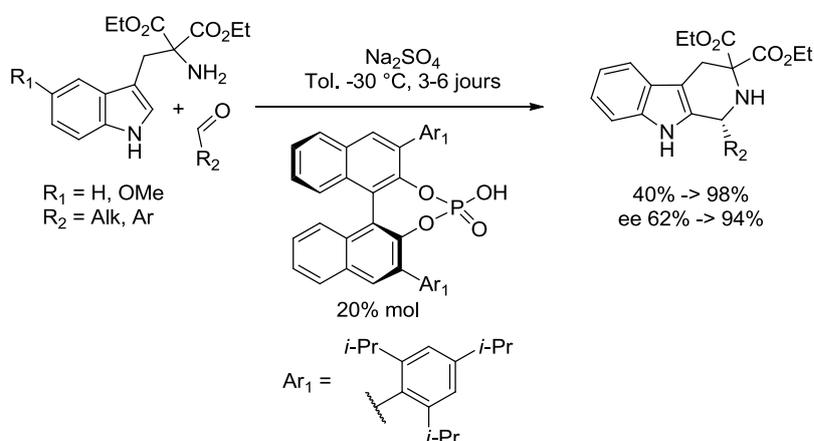


Schéma 62 : Réaction de Pictet Spengler asymétrique organocatalysée

La réaction de Bischler-Napieralski a été découverte en 1893 par August Bischler and Bernard Napieralski.¹²² Lors de cette réaction, l'iminium est formé par attaque d'un amide sur du trichlorure de phosphoryle (**Schéma 63**).¹²³

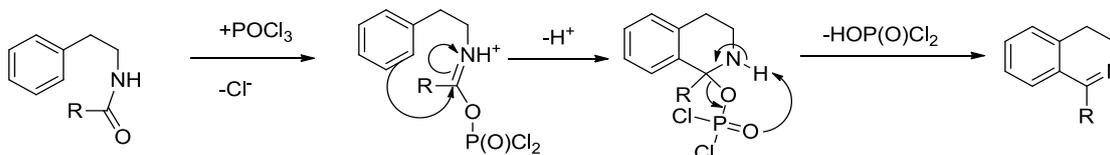


Schéma 63 : Mécanisme de la réaction de Bischler-Napieralski

¹²¹ Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B., "Catalytic asymmetric Pictet-Spengler reaction." *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086.

¹²² Bischler, A.; Napieralski, B., "Zur Kenntniss einer neuen Isochinolinsynthese." *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1893**, *26*, 1903.

¹²³ Whaley, W. M.; Govindachari, T. R., "The preparation of 3,4-dihydroisoquinolines and related compounds by the Bischler-Napieralski reaction." *Organic Reactions* **1951**, *6*, 74.

Nous allons maintenant nous intéresser à diverses stratégies permettant de construire le cycle **B** à partir d'une molécule contenant déjà le cycle **A**. Nous verrons tout d'abord les méthodes n'utilisant pas de métaux suivies des stratégies métallo-catalysées puis les réactions n'entrant pas dans ces catégories.

Formation de **B** sans catalyse métallique

Ainsi, Yamaguchi¹²⁴ a utilisé une fonctionnalisation d'isoquinoléine de type Mannich avec des allylstannane en tant que nucléophile afin d'installer des chaînes insaturées pouvant réagir dans une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Deux précurseurs de Diels-Alder ont été ainsi synthétisés selon la position du diène soit sur l'électrophile, soit sur le nucléophile (**Schéma 64**). Cette méthode permet de créer le cycle **B** ainsi qu'un cycle **C** de manière très efficace avec une diastéréosélectivité variant entre 76/24 et >95/5 contrôlée lors de la cycloaddition. La position du diène permet de modifier le diastéréomère obtenu lors de cette réaction. Les molécules sont obtenues sous forme racémique du fait de la non-sélectivité de la réaction de Mannich initiale.

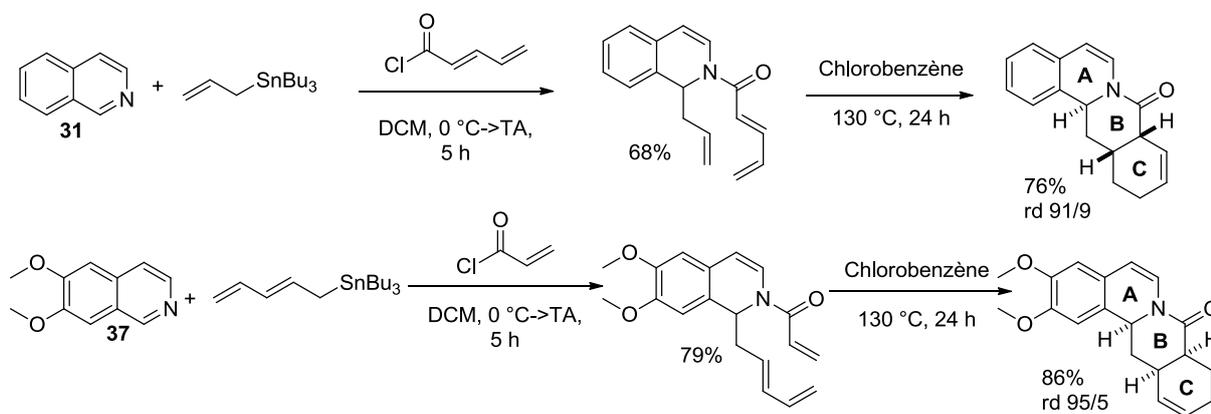


Schéma 64 : Travaux de Yamaguchi

Plus récemment, le groupe de Hiemstra¹²⁵ s'est intéressé à une version asymétrique de cette réaction. Le centre en position 12b de la β-carboline est installé par une réaction de Pictet-Spengler asymétrique catalysée par des acides phosphoriques chiraux développés par l'équipe de List (**Schéma 62** et **Schéma 65**). Le produit désiré a été obtenu sous forme de deux diastéréomères dû au centre en α du sélénium cependant, la réaction de Pictet-Spengler est parfaitement diastéréosélective. L'oxydation puis l'élimination du sélénium a permis d'installer le diénophile. La présence du centre 12b sous forme d'un seul énantiomère et la diastéréosélectivité de la cycloaddition ont permis d'obtenir **140** avec un bon rendement et une conservation totale du rapport énantiomérique précédent. Toutefois, les deux diastéréomères *endo* et *exo* ont été obtenus avec un rapport raisonnable de 6/1.

¹²⁴ (a) Yamaguchi, R.; Otsuji, A.; Utimoto, K., "Simultaneous 1,2-introduction of allylic and α-β-γ-δ-unsaturated acyl-groups into isoquinoline systems and subsequent intramolecular Diels-Alder reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2186. (b) Yamaguchi, R., *et al.*, "A highly effective one-pot bicycloannulation methodology for the synthesis of berban and yohimban systems based on organotin-mediated 3-component coupling (n-acylative pentadienylation of C=N bonds)." *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1136.

¹²⁵ Herle, B.; Wanner, M. J.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H., "Total synthesis of (+)-yohimbine via an enantioselective organocatalytic Pictet-Spengler reaction." *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8907.

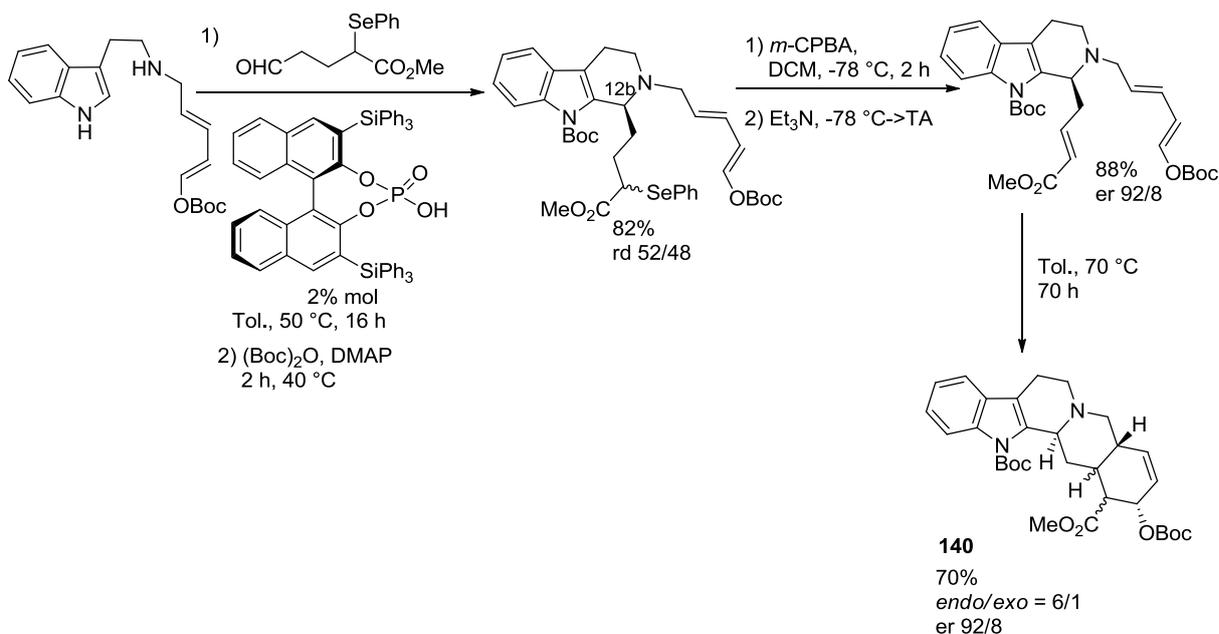


Schéma 65 : Travaux de Hiemstra

L'équipe de Tietze a commencé sa synthèse à partir de la THIQ **141** énantiopure (Schéma 66).¹²⁶ La δ -lactone est ensuite installée sans aucun contrôle des deux centres présents ce qui conduit à l'isolement de plusieurs diastéromères. Le cycle **B** a ensuite été obtenu par une réaction d'amination réductrice pour conduire à **142** sous la forme de trois diastéromères. Cependant, la présence du centre 11b contrôlé dès le départ de la séquence a permis la séparation de ces trois diastéromères chacun sous leur forme énantiopurifiée.

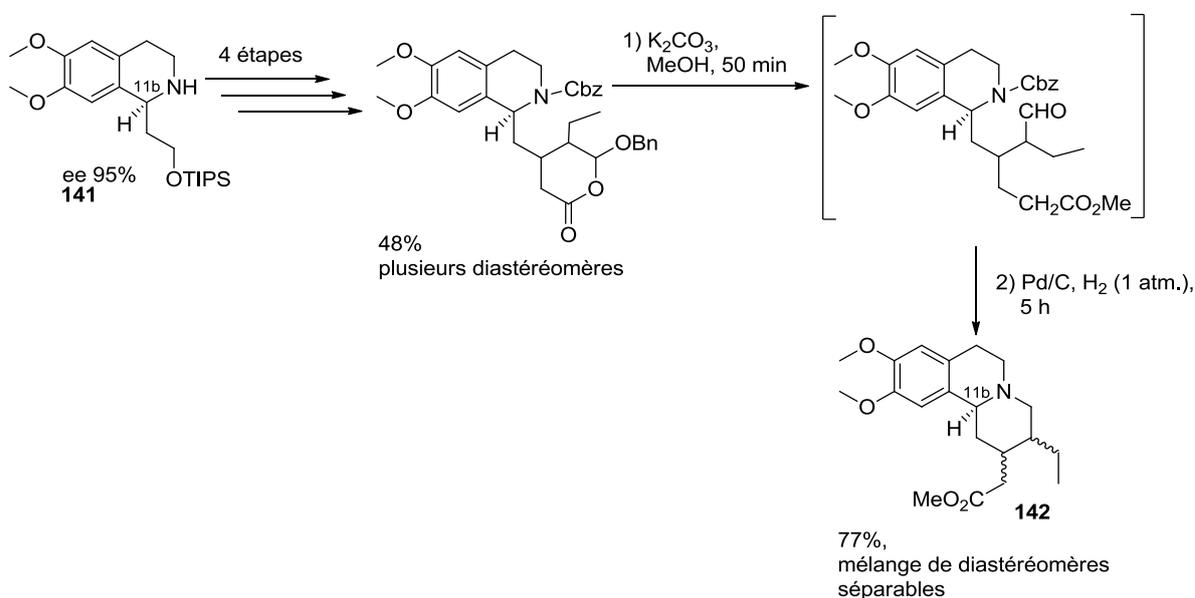


Schéma 66 : Travaux de Tietze

¹²⁶ Tietze, L. E.; Rackelmann, N.; Muller, I., "Enantioselective total syntheses of the Ipecacuanha alkaloid emetine, the Alangium alkaloid tubulosine and a novel benzoquinolizidine alkaloid by using a domino process." *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2722.

Le groupe de Reimann a, quant à lui, utilisé une réaction de lactamisation pour aboutir au cycle **B** (Schéma 67).¹²⁷ Bien que les centres 2 et 3 aient été précédemment construits de manière énantiopure, la stéréochimie du centre 11b n'est pas contrôlée et conduit donc à l'isolement de **143** sous forme de deux diastéréomères séparés par chromatographie avec un rendement global moyen de 59%.

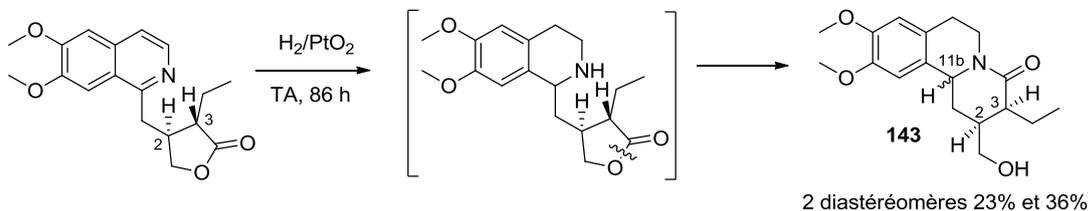


Schéma 67 : Travaux de Reimann

Formation de B par biocatalyse

L'équipe de Kroutil s'est récemment intéressée à la formation du cycle **B** par bio-catalyse (Schéma 68) en utilisant la BBE (Berberine Bridge Enzyme).¹²⁸ Cette enzyme permet l'oxydation aérobie de benzylisoquinoléines en berbérines. La réaction consiste en une C-H activation du groupement méthyle porté par l'azote (en contrepartie de la réduction d'une molécule d'oxygène) et une S_EAr en ortho du phénol de manière concertée.¹²⁹ L'utilisation de la BBE a permis une résolution cinétique de **144** racémique avec des ee >97% et des résolutions allant jusqu'à 92%.

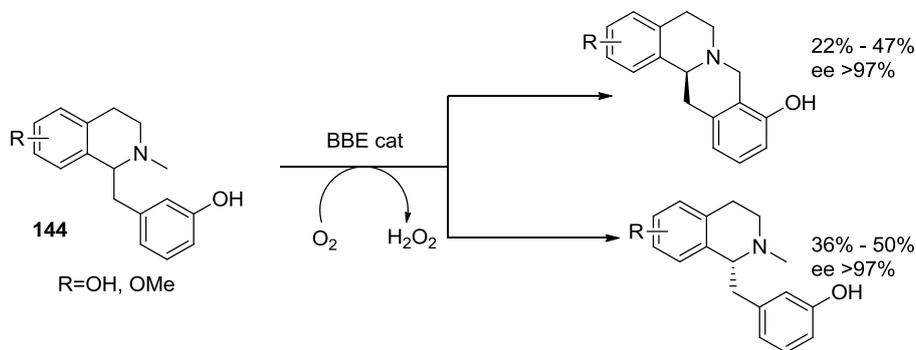


Schéma 68 : Utilisation d'une enzyme

Cette biocatalyse nous permet de faire la transition avec les réactions métallo-catalysées qui vont nous intéresser maintenant.

Formation de B par catalyse métallique

Nous allons commencer cette étude de la formation métallo-catalysée du cycle **B** par les travaux de l'équipe de Hiemstra qui reposent sur l'utilisation d'un π -allyl palladium (Schéma 69).¹³⁰ La construction énanti-enrichie du centre en position 12b a été réalisée par une réaction de Pictet-

¹²⁷ Reimann, E.; Renz, M.; Polborn, K., "Synthesis of cis-2,3-disubstituted benzo[a]quinolizidin-4-ones via Reissert compounds." *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 1411.

¹²⁸ Schrittwieser, J. H., *et al.*, "Biocatalytic organic synthesis of optically pure (S)-scoulerine and berberine and benzylisoquinoline alkaloids." *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6703.

¹²⁹ Winkler, A., *et al.*, "A concerted mechanism for berberine bridge enzyme." *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 739.

¹³⁰ Wanner, M. J.; Claveau, E.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H., "Enantioselective syntheses of corynanthe alkaloids by chiral Bronsted acid and palladium catalysis." *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13680.

Spengler asymétrique telle que précédemment présentée (**Schéma 65**). Une addition oxydante du palladium au niveau de l'alcool allylique avec départ du groupement BocO⁻ a permis de former le π -allyl-palladium. Une attaque de l'énol sur ce π -allyl-palladium puis la décomplexation du palladium a conduit aux produits désirés sous la forme de deux diastéréomères dans un rapport 4/1 et un rendement de 80%.

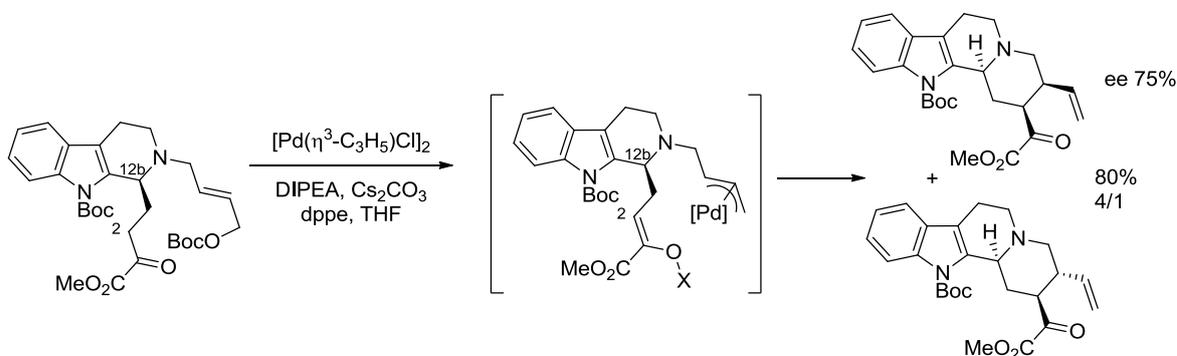


Schéma 69 : Passage par un π -allyl palladium

L'équipe de Sato a utilisé une cyclisation d'ényne carboxylante catalysée au nickel pour former le cycle **B** (**Schéma 70**).¹³¹ Le centre asymétrique en 12b est construit de la même manière que précédemment. Cette méthode de cyclisation a permis à l'équipe de Sato d'obtenir **145** avec un très bon rendement de 73% et sous forme d'un seul diastéréomère.

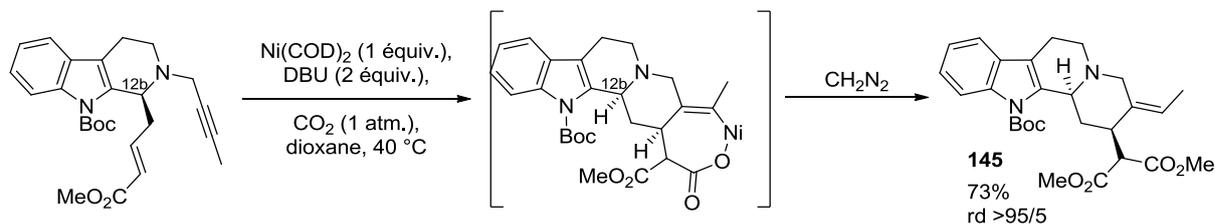


Schéma 70 : Travaux de Sato

L'équipe de Padwa a récemment publié une formation du cycle **B** catalysée au rhodium (II) avec passage par un métalla-carbénolite (**Schéma 71**) qui en réagissant avec le carbonyle du carboxamide donne un zwitterion. Celui-ci réagit avec l'oléfine dans une cycloaddition [3+2] intramolécule.¹³² Cette cascade a permis l'obtention de **146** avec un rendement excellent de 95% sous la forme d'un seul diastéréomère. Cette diastéréosélectivité est expliquée par une totale sélectivité *endo* de la cycloaddition.

¹³¹ Mizuno, T.; Oonishi, Y.; Takimoto, M.; Sato, Y., "Total synthesis of (-)-corynantheidine by nickel-catalyzed carboxylative cyclization of enynes." *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2606.

¹³² (a) England, D. B.; Eagan, J. M.; Merey, G.; Anac, M.; Padwa, A., "The rhodium(II) carbenoid cyclization-cycloaddition cascade of alpha-diazo dihydroindolinones for the synthesis of novel azapolycyclic ring systems." *Tetrahedron* **2008**, *64*, 988. (b) England, D. B.; Padwa, A., "General access to the vinca and tacaman alkaloids using a Rh(II)-catalyzed cyclization/cycloaddition cascade." *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2792.

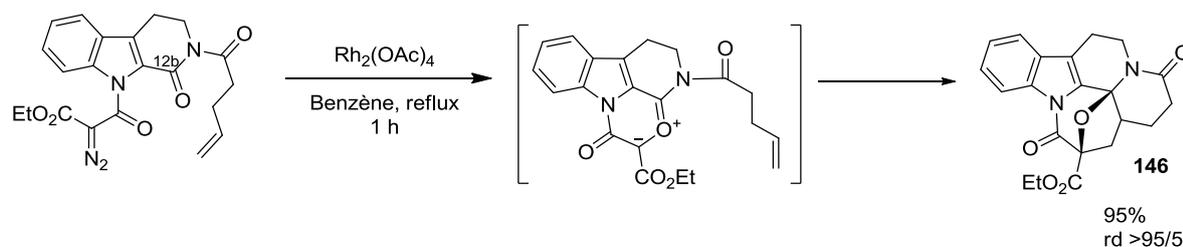


Schéma 71 : Cycloaddition [3+2] intramoléculaire

D'autres méthodes de formation du cycle **B** impliquant des réactions radicalaires et des additions de Michael feront l'objet d'une discussion particulière dans la suite de ce manuscrit. Mais d'abord, nous allons nous intéresser à la formation de ces cycles en commençant par former **B** puis cycliser pour obtenir **A**.

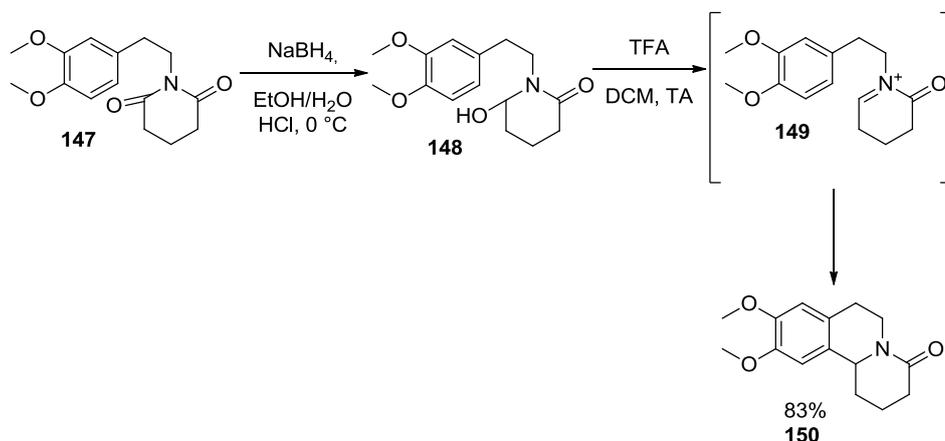
b) Formation de **A** quand **B** est présent

Les synthèses de ce paragraphe seront abordées en fonction de la méthode utilisée pour former le cycle **A** après la formation de **B**. Les deux principales réactions utilisées pour obtenir le cycle **A** sont les mêmes que dans le paragraphe précédent à savoir la réaction de Pictet-Spengler et celle de Bischler-Napieralski.

Formation de **A** par une réaction de Pictet-Spengler

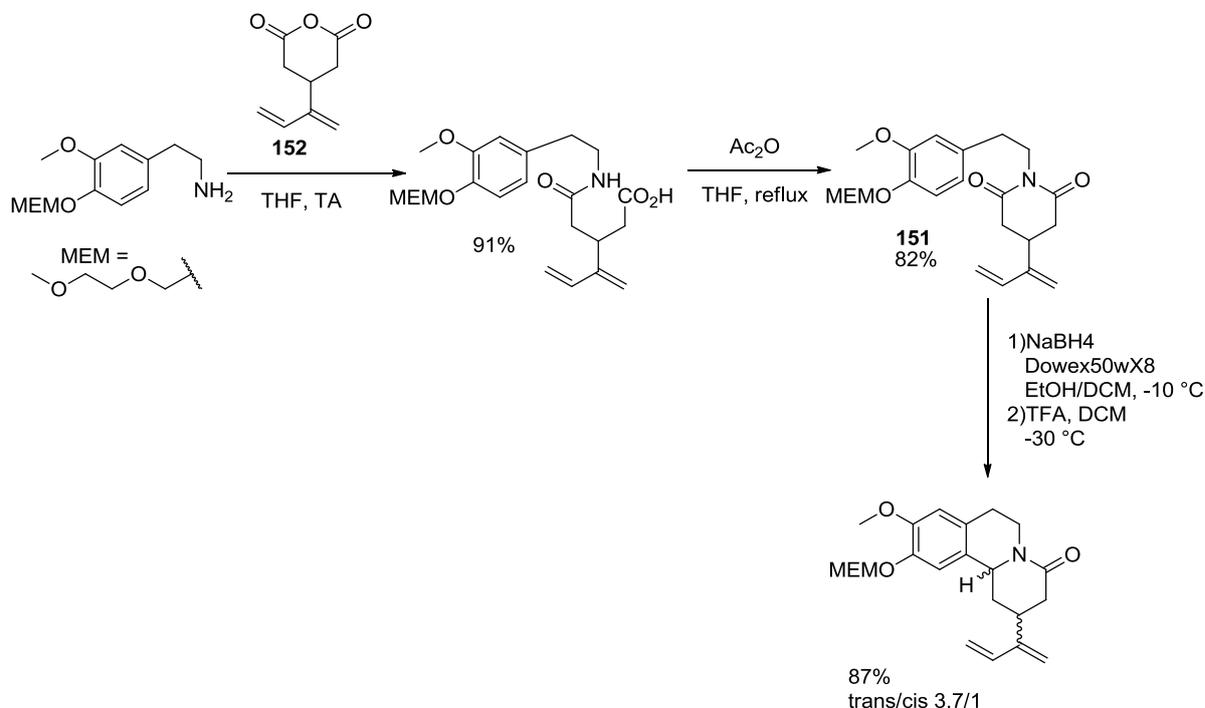
La réaction de Pictet-Spengler nécessite la formation d'un iminium. Ce dernier peut être obtenu par réduction sélective d'un carboxamide puis action d'un acide.

Cette stratégie a été mise à l'épreuve par l'équipe de Lete qui a synthétisé **147** à partir du glutarimide par *N*-alkylation.¹³³ La réduction par le borohydrure de sodium a permis d'obtenir l' α -hydroxylactame **148**. Le traitement de **148** par le TFA a conduit au *N*-acyliminium **149** nécessaire pour la cyclisation de **A** par une réaction de Pictet-Spengler. Le lactame souhaité **150** a été isolé avec un rendement global de 83% (Schéma 72).

Schéma 72 : Formation du *N*-acyliminium pour la réaction de Pictet-Spengler

¹³³ Garcia, E.; Lete, E.; Sotomayor, N., "Conjugate additions of sulfur-stabilized anions to unsaturated lactams. Synthesis of polyfunctionalized benzo[a]quinolizinone systems." *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6776.

Utilisant la même stratégie, l'équipe de Takayama a construit le glutarimide **151** à partir de l'anhydride cyclique **152** (Schéma 73) avec un rendement de 75% sur les deux étapes.¹³⁴ La suite de la séquence est identique : réduction au borohydrure de sodium suivie d'une cyclisation initiée par la formation d'un iminium en présence de TFA qui leur a permis d'obtenir le produit cyclisé avec un rendement de 87% et un rapport diastéréomérique convenable de 3,7/1.

Schéma 73 : Construction du glutarimide **151**

L'équipe d'Amat a, quant à elle, choisi d'utiliser des lactames bicycliques possédant la fonction α -hydroxy masquée sous forme d'un héli-aminal cyclique (Schéma 74).¹³⁵ Deux conditions acides ont été testées. Les premières avec un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) et les secondes avec un acide de Brønsted (HCl). Les secondes conditions donnent de meilleurs rendements et diastéréosélectivités (jusqu'à 95% et >95/5 respectivement). Cette différence a été expliquée par une épimérisation partielle du produit cinétique en produit thermodynamique en présence de l'acide de Lewis.

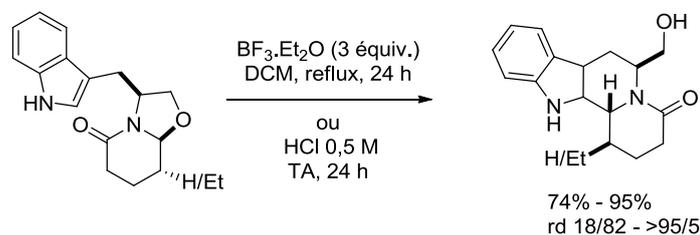


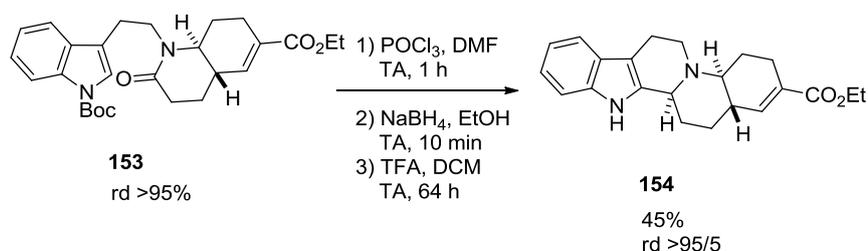
Schéma 74 : Travaux d'Amat

¹³⁴ Takayama, H.; Arai, M.; Kitajima, M.; Aimi, N., "First total synthesis of a novel monoterpene isoquinoline alkaloid, (+/-)-alagine." *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1141.

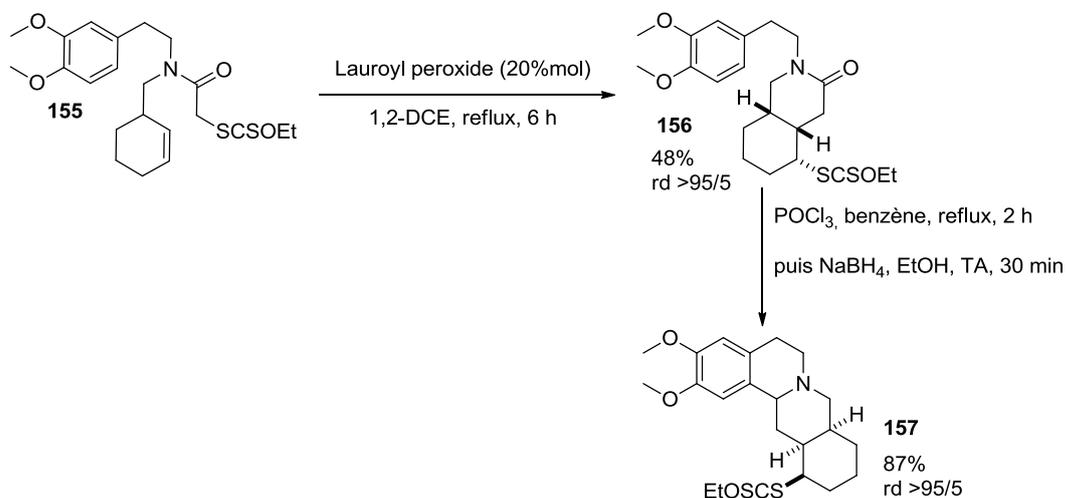
¹³⁵ Perez, M., *et al.*, "Stereocontrolled generation of benzo[a]- and indolo[2,3-a]quinolizidines from (S)-tryptophanol and (S)-(3,4-dimethoxyphenyl)alaninol-derived lactams." *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3858.

Formation de A par une réaction de Bischler-Napieralski

Les réactions de Bischler-Napieralski nécessitent la présence non pas d'un α -hydroxylactame mais d'un lactame. L'équipe de Rutjes a choisi de partir du lactame hautement fonctionnalisé **153** avant de former le cycle **A** (Schéma 75).¹³⁶ Cette formation est réalisée par une réaction de Bischler-Napieralski suivie d'une réduction diastéréosélective au borohydrure de sodium. Après déprotection du groupement Boc, **154** a été isolé avec un rendement convenable de 45% et un rapport diastéréomérique conservé.

**Schéma 75** : Fonctionnalisation du lactame **153**

Le lactame **B** peut être formé par une réaction de cyclisation radicalaire de type 6-*exo*. C'est la méthode utilisée par l'équipe de Zard (Schéma 76).¹³⁷ Le xanthate **155** mis dans des conditions radicalaires de transfert d'atome a permis d'obtenir le lactame **156** de manière diastéréosélective avec un rendement de 75%. La séquence cyclisation de Bischler-Napieralski / réduction a permis l'isolement de **157** avec un rendement de 80%. La diastéréosélectivité de la réduction est totalement contrôlée par le substrat.

**Schéma 76** : Cyclisation 6-*exo*

Ces méthodes bien que très efficaces nécessitent deux étapes et rendent donc plus difficile l'introduction d'une diversité chimique. Nous allons donc maintenant nous intéresser aux méthodes permettant de créer simultanément les cycles **A** et **B**.

¹³⁶ van den Broek, S. A. M. W.; Lemmers, J. G. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T., "Total synthesis of the monoterpene alkaloid (+/-)-tangutorine." *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 945.

¹³⁷ Kaoudi, T.; Miranda, L. D.; Zard, S. Z., "An easy entry into berberine and allooyohimbane alkaloids via a 6-*exo* radical cyclization." *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3125.

c) Formation simultanée de A et B

De la même manière que précédemment, nous retrouvons les mêmes réactions clefs pour former le cycle A : Pictet-Spengler et Bischler-Napieralski qui serviront de classement des méthodes de formation des deux cycles en cascade.

Formation concomitante de A et B par une réaction de Pictet-Spengler

Lorsque l'amine (ou amide) et l'aldéhyde sont présents sur la même structure, la réaction de Pictet-Spengler intramoléculaire permet de former les deux cycles en une seule étape. C'est la méthode qui a été employée par le groupe de Lesma (**Schéma 77**).¹³⁸ Le produit **158** a été obtenu avec un très bon rendement de 92%. Les auteurs ont déterminé un rapport diastéréomérique de 9/1 pour le centre formé en 12b. Ce rapport a été déterminé par RMN ¹H du mélange comprenant aussi les diastéréomères dus à l'alcool présent sur le cycle furane (rapport estimé à 7/3).

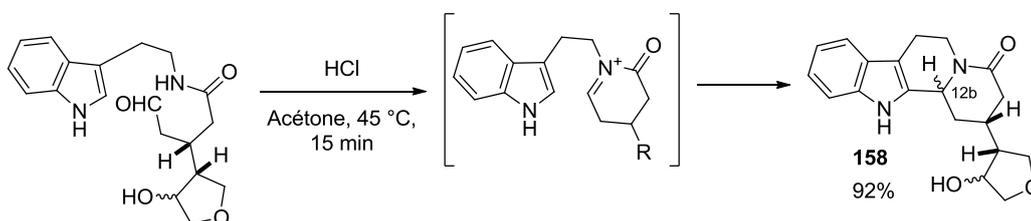


Schéma 77 : Réaction de Pictet-Spengler intramoléculaire

Les groupes de Franzén^{65b, 139} et Zhao¹⁴⁰ ont publié une réaction en cascade qui consiste en une séquence addition de Michael organocatalysée / Pictet-Spengler (**Schéma 78**). L'ajout d'acide a lieu de manière monotopé. Les auteurs sont arrivés à isoler le produit désiré avec des rendements allant jusqu'à 71% sur la séquence. L'addition de Michael a permis d'installer l'aldéhyde avec une excellente énantio- et diastéréosélectivité (rd >95/5 et ee jusqu'à 94%). La réaction de Pictet-Spengler a conduit à la formation du troisième centre stéréogène avec une bonne diastéréosélectivité en conservant l'enrichissement énantiomérique précédemment obtenu.

¹³⁸ Danieli, B.; Lesma, G.; Mauro, M.; Palmisano, G.; Passarella, D., "A highly enantioselective synthesis of (-)-antirhine by chemoenzymatic approach." *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8837.

¹³⁹ Franzen, J.; Fisher, A., "Asymmetric alkaloid synthesis: A one-pot organocatalytic reaction to quinolizidine derivatives." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 787.

¹⁴⁰ (a) Dai, X., *et al.*, "Enantioselective organocatalyzed cascade reactions to highly functionalized quinolizidines." *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3034. (b) Wu, X., *et al.*, "One-pot three-component syntheses of indoloquinolizidine derivatives using an organocatalytic Michael addition and subsequent Pictet-Spengler cyclization." *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10509. (c) Wu, X., *et al.*, "Enantioselective cascade sequence to indoloquinolizidines and its application in the synthesis of epi-geissochizol." *Synthesis* **2011**, 3675.

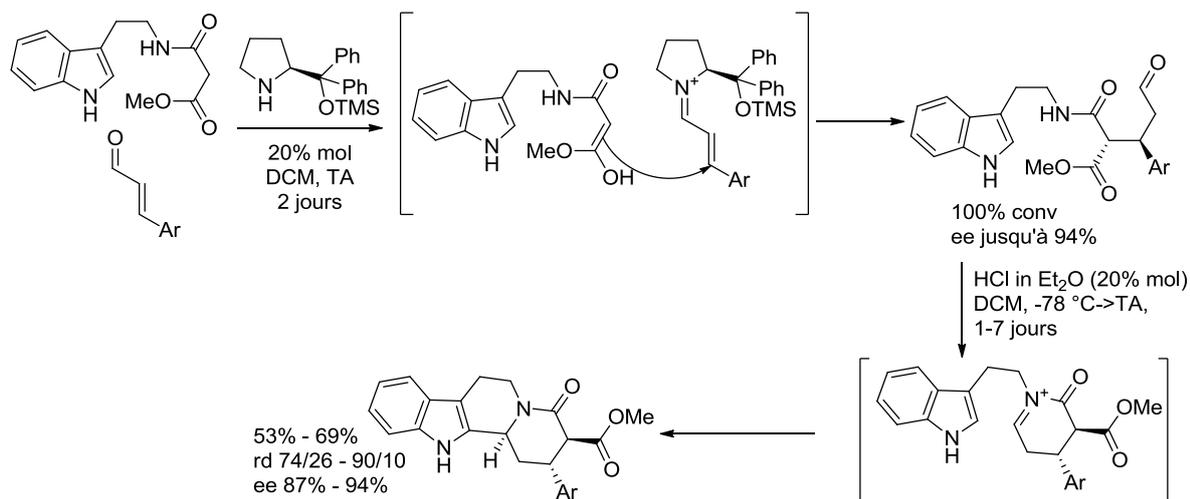


Schéma 78 : Séquence addition de Michael/Pictet-Spengler

Córdova a, lui, réalisé une séquence monotope addition de Michael / formation de l'iminium / Pictet-Spengler / lactamisation (**Schéma 79**).^{65c} Le même type d'addition de Michael organocatalysée lui a précédemment permis d'obtenir l'aldéhyde **159**. Après évaporation des solvants, le milieu a été repris dans le DCM. L'ajout de TFA et de l'homovératrylamine **60** a conduit à la formation de l'iminium **160** qui cyclise selon une réaction de Pictet-Spengler. Une lactamisation subséquente conduit à **161** sous forme de deux diastéréomères au niveau de la position 3. Une épimérisation de ce centre a permis d'obtenir le produit **161** uniquement sous sa forme thermodynamique avec un rendement global de 41%, un seul diastéréomère détectable par RMN du proton et un excès énantiomérique de 92%.

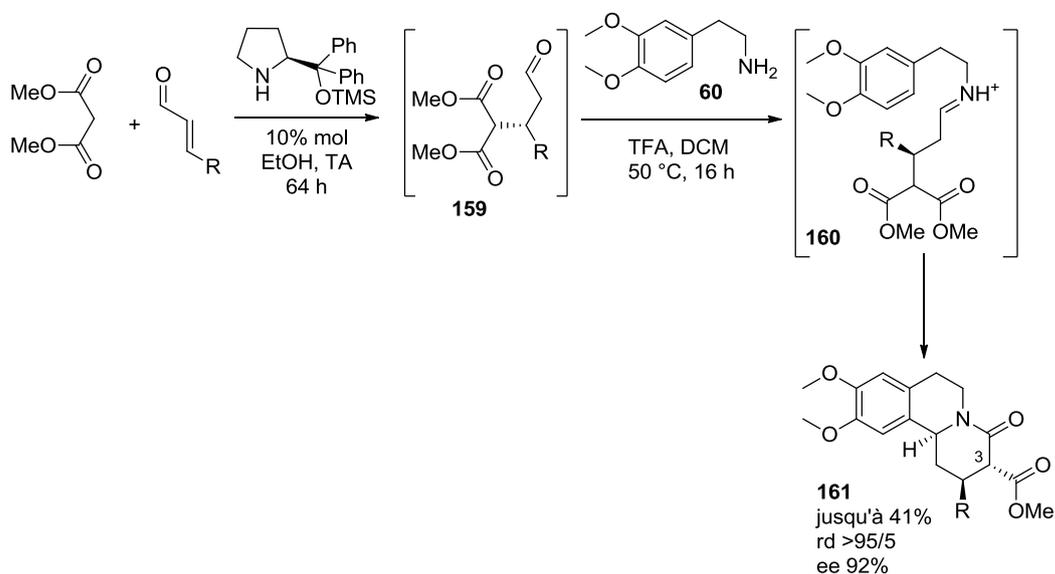


Schéma 79 : Séquence de Córdova

Formation de A par une réaction de Bischler-Napieralski

L'autre méthode permettant de construire le cycle **A** est une réaction de Bischler-Napieralski dont les conditions déshydratantes peuvent être propices à la cyclisation en **B**. C'est la stratégie employée par Chatterjee¹⁴¹ et Fukumoto¹⁴² (**Schéma 80**). Une réduction de l'iminium ainsi formé par le borohydrure de sodium ou par hydrogénation au dioxyde de platine permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement modeste de 37% mais une diastéréosélectivité totale en faveur du produit *trans*.

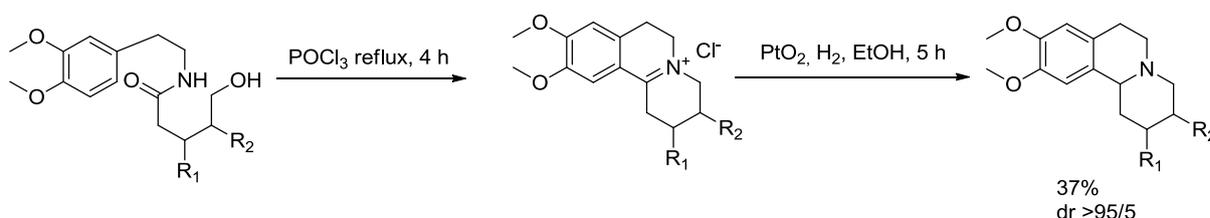


Schéma 80 : Formation de **A** et **B** par réaction de Bischler Napieralski (Fukumoto *et al.*)

Comme nous venons de le voir, de nombreuses méthodes permettent d'obtenir des structures d'alcaloïdes possédant les cycles **A** et **B**.

Dans le cadre de la valorisation de nos produits de RMV, nous allons maintenant appliquer, à nos molécules, les méthodes permettant de former **B** par addition de Michael et par cyclisation radicalaire que nous avons volontairement laissées de côté dans la partie **I.A.2.a**).

B. Synthèse de tétracycles

Lors de notre étude méthodologique, nous avons utilisé deux électrophiles plus fonctionnalisés permettant des réactions ultérieures. Ces deux électrophiles sont le chlorure de bromobutanoyl **45** et le chlorure de méthylmalonyl **46** qui permettent d'obtenir, par RMV avec l'isoquinoléine **31** et le TMSO-furane **52**, les produits **70** et **69** respectivement (**Schéma 81**).

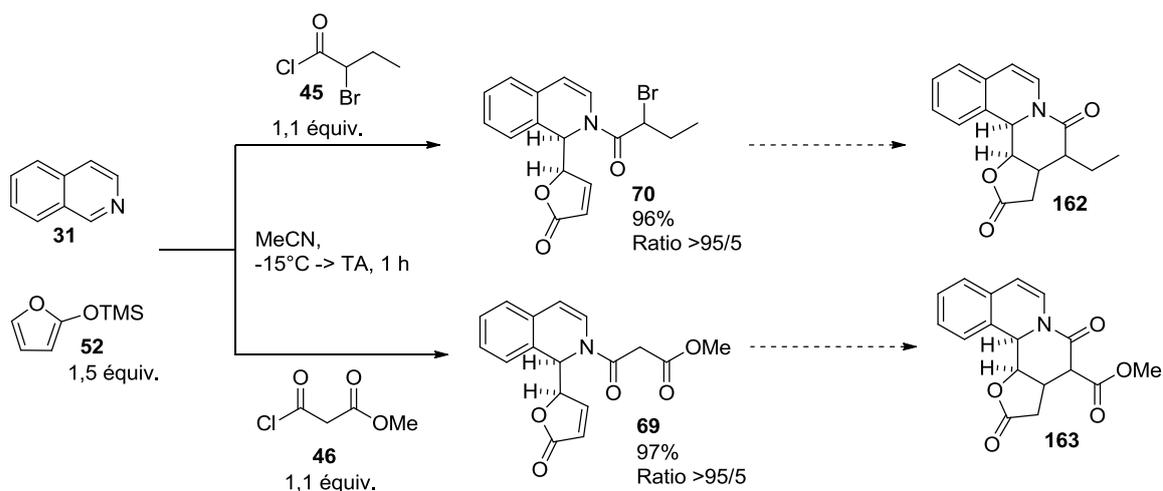


Schéma 81 : Vers des cyclisations

¹⁴¹ Chatterjee, A., "Synthesis of isoquinoline and yohimbinoïd alkaloids." *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 685.

¹⁴² Ihara, M.; Yasui, K.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K., "Asymmetric total synthesis of (-)-protoemetinol, (-)-protoemetine, (-)-emetine, and (-)-tubulosine by highly stereocontrolled radical cyclisations." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1469.

1. Cyclisation du dérivé bromé **70**

Lors de notre analyse de la molécule bromée **70**, deux méthodes de cyclisation nous ont semblé possibles. La première consiste à former le radical en α de l'amide qui attaque la double liaison de la lactone pour donner **162**. Comme seconde méthode, nous proposons de former l'anion en α de l'amide qui pourrait cycliser selon une addition de Michael.

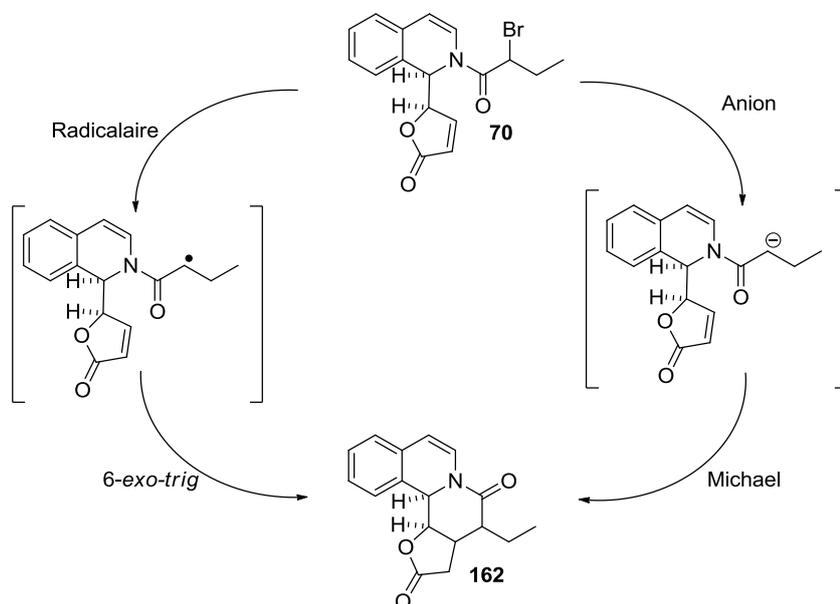


Schéma 82 : Stratégies de cyclisation de **70**

a) Travaux de P. Hermange

A la fin de sa thèse, P. Hermange commencé l'étude de la cyclisation de **70**. Tous ses essais ont été menés sur un mélange de **70** présentant entre 30 et 50% de produit chloré avec un rendement global de 55% (Schéma 83).

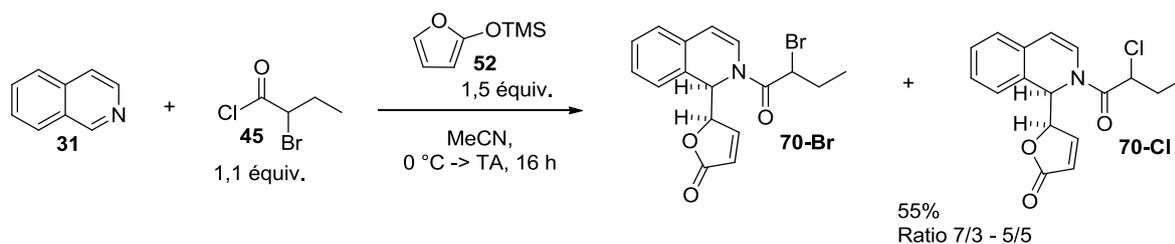


Schéma 83 : Obtention de **70** bromé et chloré

Cyclisation de type Reformatsky

La première méthode testée par P. Hermange était une réaction de Reformatsky (Zn, I₂) en s'appuyant sur les travaux de Westaway (**Schéma 84**).¹⁴³

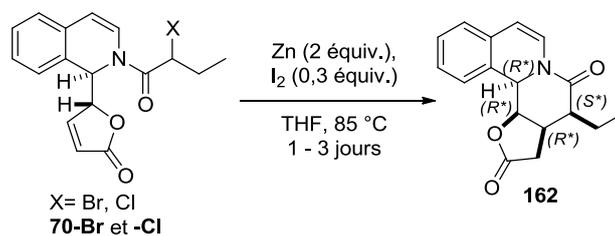


Schéma 84 : Cyclisation par réaction de Reformatsky

Le mélange **70-Br** + **-Cl** a été mis en réaction avec du Zn et du I₂ dans le THF préalablement activé par sonication. Le milieu a ensuite été chauffé à 85 °C dans un tube scellé pendant un à trois jours pour obtenir le produit attendu **162** avec un rendement moyen compris entre 36 et 43% et un seul diastéréomère détectable par RMN du proton. Des conditions utilisant un chauffage aux micro-ondes n'ont pas permis d'améliorer le rendement de manière significative.

Autres méthodes de cyclisations

Une autre méthode mise en œuvre par P. Hermange a consisté à former le réactif de Grignard par action de Mg métallique. Les conditions testées (Mg (1,5 équiv.), THF, TA, 16 h) n'ont pas permis d'obtenir le produit **162** attendu mais le produit de deshalogénéation.

Les dernières conditions testées par P. Hermange se sont articulées autour d'une cyclisation radicalaire (Bu₃SnH (1,1 équiv.), AIBN (0,2 équiv.), toluène, 110 °C, 24 h) mais qui n'a permis l'obtention de **162** qu'avec un rendement de 11%.

Confirmation de la configuration relative

L'obtention d'un cristal de **162** permettant l'acquisition d'un cliché de diffraction des rayons X avait permis de confirmer la configuration relative des centres asymétriques formés (**Figure 26**). La superposition parfaite des spectres RMN ¹H a permis de confirmer que nous obtenions toujours ce diastéréomère quelle que soit la méthode de cyclisation utilisée.

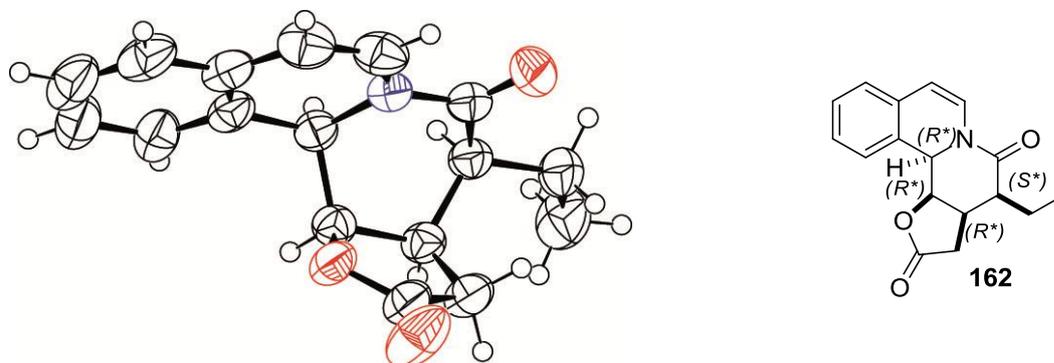
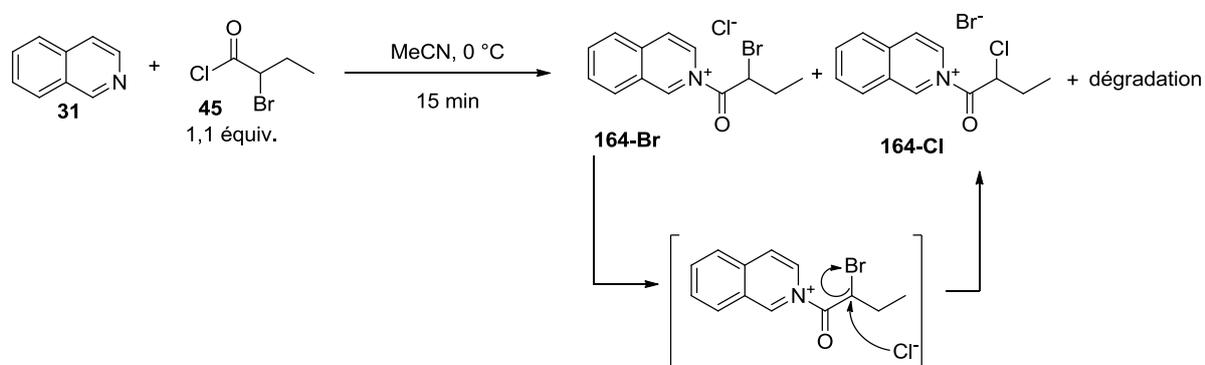


Figure 26 : Structure de **162** obtenue par diffraction des rayons X

¹⁴³ Bentz, E.; Moloney, M. G.; Westaway, S. M., "Efficient Reformatsky conjugate additions to alkylidene malonates and malonamides." *Synlett* **2007**, 733.

b) Obtention de 70-Br seul

Nous nous sommes intéressés en premier lieu à obtenir le produit **70** sous sa forme bromée uniquement, la forme chlorée n'étant pas réactive dans nos conditions réactionnelles. Un suivi RMN a permis de montrer une dégradation de l'isoquinolinium **164** en quinze minutes dans les conditions utilisées par P. Hermange (**Schéma 85**) ainsi que l'apparition de l'isoquinolinium chloré **164-Cl**.

Schéma 85 : Dégradation de **164**

Nous pensons que cet isoquinolinium chloré **164-Cl** est issu d'un déplacement du brome. Nous avons voulu diminuer le temps de résidence de cet isoquinolinium **164** dans la solution. Nous avons donc décidé d'inverser l'ordre d'ajout des réactifs et de suivre les conditions présentées en première partie (**Schéma 86**) dans l'idée de piéger l'intermédiaire isoquinolinium **164** dès sa formation par le nucléophile silylé déjà présent en excès dans le milieu.

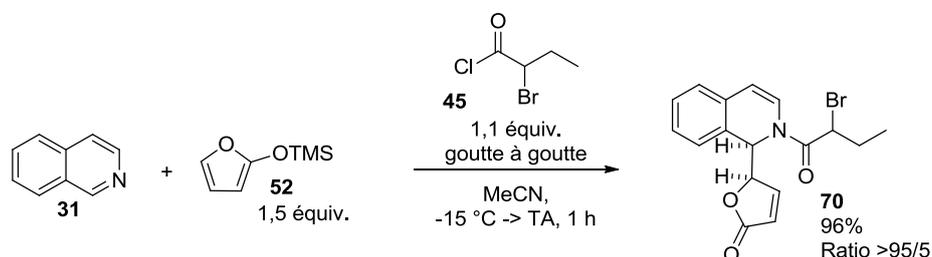


Schéma 86 : Conditions de RMV optimisées

Ces nouvelles conditions en prenant soin d'ajouter **45** au goutte à goutte nous ont permis d'isoler **70** sous la forme bromée exclusivement et avec un rendement largement amélioré de 96%.

c) Optimisation des conditions précédentes

Conditions radicalaires

Nous avons en premier lieu cherché à optimiser les conditions radicalaires de P. Hermange. Nous nous sommes inspirés des travaux de Parsons (**Schéma 87**).¹⁴⁴ Dans cette étude, Parsons a réussi à cycliser **165** en **166** avec du tributylstannane. Le produit attendu **166** est obtenu avec un très bon rendement de 89% et un rapport diastéréomérique de 2,8/1. Les auteurs insistent sur l'importance de la présence de la fonction ester conjuguée (sans, ils ont un rendement de 22%). Le positionnement du groupement bromé sur l'azote (molécule **167**) permet d'obtenir **168** avec un rendement comparable de 78% et un rapport diastéréomérique identique.

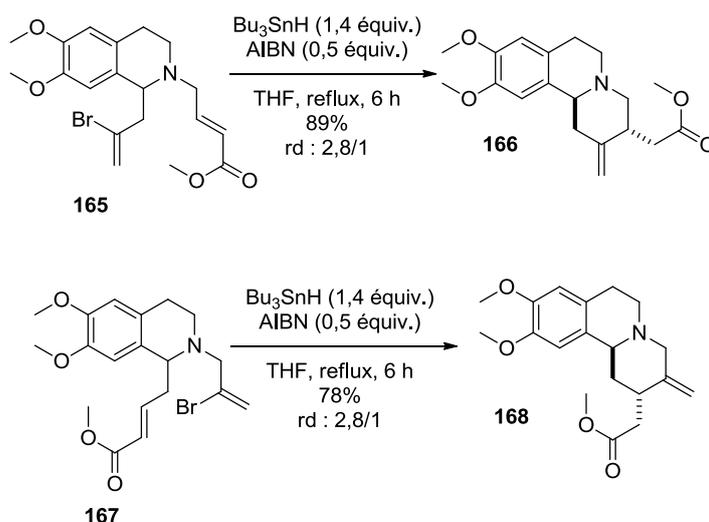
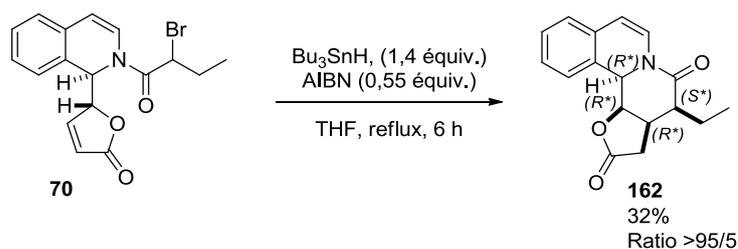


Schéma 87 : Travaux de Parsons

Nous avons donc engagé le dérivé bromé **70** en réaction dans les conditions radicalaires classiques utilisées par Parsons (**Schéma 88**).

Schéma 88 : Cyclisation de **70** en conditions radicalaires

Le mélange Bu_3SnH , AIBN est ajouté au pousse-seringue sur 4 heures dans une solution de **70** dans le THF au reflux. Ces conditions nous ont permis d'obtenir le produit attendu (**162**) avec un rendement modeste de 32% (trois fois supérieur au rendement de P. Hermange avec le mélange

¹⁴⁴ (a) Bryans, J. S.; Large, J. M.; Parsons, A. F., "Efficient tin hydride-mediated radical cyclisation of secondary amides. Part 1. Synthesis of a variety of substituted pyrrolidinones." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2897. (b) Bryans, J. S.; Large, J. M.; Parsons, A. F., "Efficient radical cyclisation of secondary amides: An enantioselective synthesis of phenyl allokainoid." *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3487. (c) Palframan, M. J.; Parsons, A. F.; Johnson, P., "Concise syntheses of (\pm)-protoemetinol and related alkaloids using radical cyclisation." *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1154.

bromé/chloré). A part un peu de produit de départ, aucun composé secondaire identifiable n'est isolé. De la même manière que précédemment, un seul diastéréomère a été obtenu.

Reformatsky

L'utilisation du dérivé bromé seul a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 63% par rapport au rendement obtenu avec le mélange bromé/chloré (**Schéma 84**). Nous n'avons pas réussi à diminuer le temps de chauffage qui reste de plusieurs jours. L'utilisation d'un réactif dérivé du zinc soluble en milieu organique (Et_2Zn (1,1 équiv.), THF, TA, 5 h) n'a conduit qu'à la récupération du produit de départ **70**.

d) Formation d'un anion lithié

En parallèle de ces méthodes utilisant des métaux de transition, nous avons tenté de former l'anion lithié en α de l'amide par action du *n*-BuLi en nous inspirant des travaux de Chong (**Schéma 89**).¹⁴⁵ Dans cette synthèse de l'*ent*-corynantheidol, Chong a réalisé une addition 1-4 déclenchée par l'ajout de *n*-BuLi sur **169**. **170** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère avec un rendement de 63%.

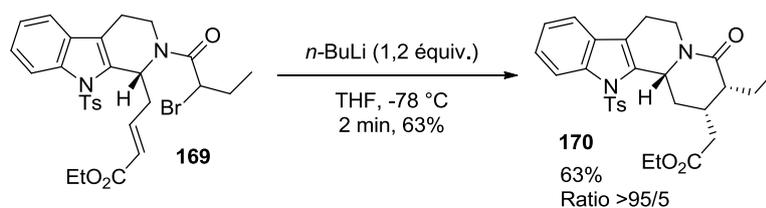


Schéma 89 : Travaux de Chong

L'utilisation de conditions diluées ($C = 0,02 \text{ M}$) a permis d'obtenir **162** avec un très bon rendement de 70% en seulement 15 minutes à -78 °C. Contrairement à la majorité des échanges halogène-lithium, l'utilisation de 2 équivalents de *n*-BuLi conduit à une diminution du rendement et la conversion est totale avec 1,1 équivalent de réactif (**Schéma 90**).

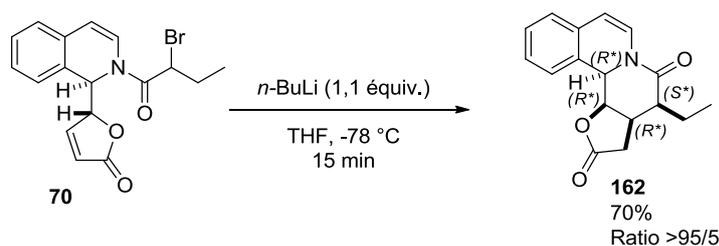


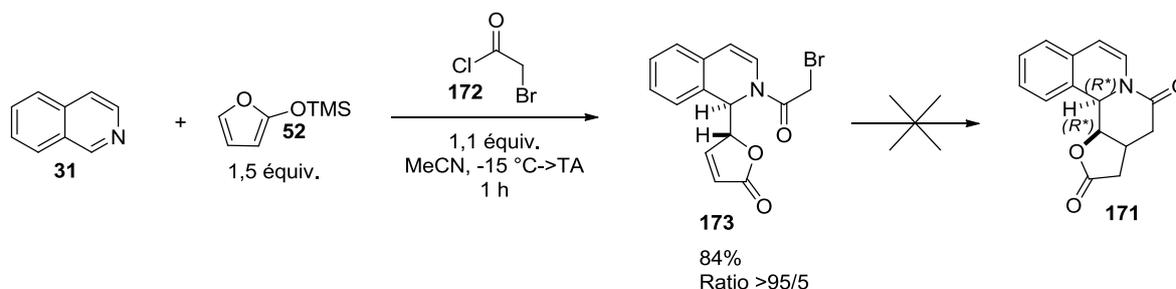
Schéma 90 : Cyclisation au *n*-BuLi

Nous avons aussi voulu augmenter la concentration ($C = 0,05 \text{ M}$) mais avec pour seul effet une forte diminution du rendement (de 70% à 45%). De la même manière, laisser le milieu remonter à TA avant de stopper la réaction par ajout de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ a conduit à une réduction du rendement de moitié.

¹⁴⁵ Wu, T. R.; Chong, J. M., "Asymmetric allylboration of cyclic imines and applications to alkaloid synthesis." *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9646.

Nous avons ensuite cherché à appliquer ces conditions aux dérivés bromés obtenus avec les autres hétérocycles présentés en première partie de ce manuscrit (**Tableau 2**). Les seuls produits isolés sont les hétérocycles de départ issus d'une réaction de rétro-Mannich.

Dans l'optique de la synthèse d'analogues de l'émétine (développée partie 2, chapitre 2), nous avons voulu obtenir le produit cyclique **171**, non substitué en position 3, par cyclisation du produit **173** de RMV entre l'isoquinoléine **31**, le TMSO-furane **52** et le chlorure de bromoacétyle **172** (**Schéma 91**).



La RMV réalisée dans les conditions précédemment décrites permet d'obtenir **173** avec un très bon rendement de 84% et un seul diastéréomère détectable par RMN du proton. Cependant, quelle que soit la technique de cyclisation utilisée, nous n'avons pas réussi à isoler le produit cyclisé **171** mais uniquement un peu de produit de départ **173**, un peu de produit réduit et des produits de dégradation.

Ces résultats montrent les limites de la cyclisation de substrats bromés (**70** et **173**). Il ne semble pas possible d'utiliser d'autres hétérocycles que l'isoquinoléine **31** et la suppression de l'éthyle tel que dans **173** ne permet pas d'obtenir le produit attendu. Nous avons alors recherché des substrats pouvant cycliser dans des conditions différentes.

2. Cyclisation à partir de malonates

Face aux difficultés rencontrées lors des essais de cyclisation du dérivé bromé **70**, nous avons alors envisagé d'utiliser un dérivé malonique ne nécessitant pas des conditions basiques fortes pour être déprotoné. Nous nous sommes inspirés des travaux de Martin (**Schéma 92**).¹⁴⁶ Dans ses travaux, Martin a réalisé une RMV avec le nucléophile silylé **174** et la dihydro- β -carboline **175** pour obtenir après estérification **176** avec un rendement de 59% sur deux étapes. L'amine est alors acylée par action du dicétène **177** pour donner l'intermédiaire **178** qui est cyclisé par simple ajout de *tert*-butoxyde de potassium pour conduire à l'isolement de **179** avec un rendement de 84% et un seul diastéréomère isolé.

¹⁴⁶ Deiters, A.; Chen, K.; Eary, C. T.; Martin, S. F., "Biomimetic entry to the sarpagan family of indole alkaloids: Total synthesis of (+)-geissoschizine and (+)-N-methylvellosimine." *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4541.

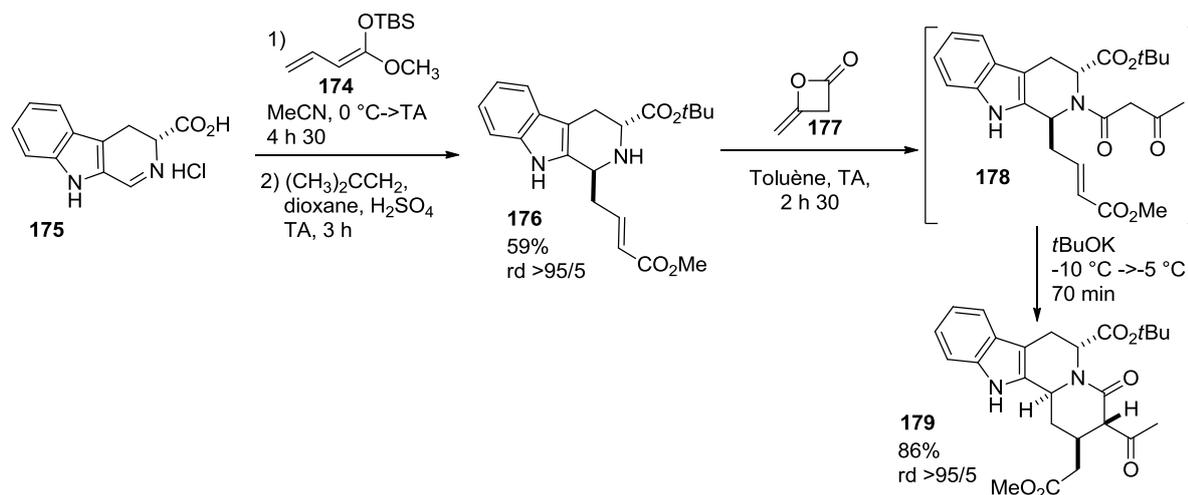


Schéma 92 : Travaux de Martin

Nous avons donc appliqué cette stratégie à nos substrats issus de la RMV avec le chlorure de méthylmalonyle **46**.

Du fait de la tendance précédemment décrite des produits maloniques à se dégrader par une réaction de rétro-Mannich au cours du traitement, nous avons choisi de ne faire qu'une simple évaporation du brut réactionnel avant de le reprendre dans le DCM et d'ajouter le méthanolate de sodium permettant la cyclisation. Les rendements présentés (**Tableau 12**) sont donc des rendements calculés sur deux étapes à partir de l'hétérocycle de départ.

Tableau 12 : Cyclisation des dérivés maloniques

Entrée	Hétérocycle	Produit	Rdt (%)	Ratio
1	Isoquinoléine 		87	80/20
2	Diméthoxyisoquinoléine 		78	75/25
3	Phénanthridine 	/	0 (SM 100%)	nd
4	Quinazoline 		54	80/20
5	Phthalazine 		83	80/20
6	β -carboline 	/	0 (SM 100%)	nd

L'isoquinoléine **31** et la 6,7-diméthoxyisoquinoléine conduisent aux produits attendus (**163** et **180**) avec de très bons rendements (87% et 78% entrées 1 et 2). Contrairement aux cyclisations avec le dérivé bromé **70**, une diastéréosélectivité plus faible est observée (80/20 et 75/25). La quinazoline **42** permet l'isolement du produit souhaité **181** avec un rendement correct de 54% (entrée 4) et une diastéréosélectivité de 80/20. La régiosélectivité de la RMV a pu être confirmée par la présence d'une corrélation HMBC entre H₁ et C₈ qui serait inexistante dans l'hypothèse d'une réactivité de type quinoléine (Schéma 93).

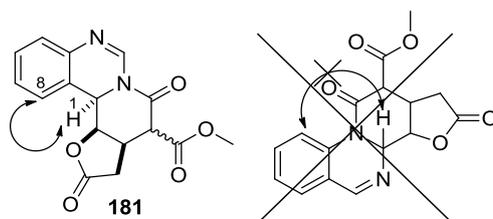


Schéma 93 : Couplage HMBC

La réactivité de la phthalazine **41** est comparable à celle de l'isoquinoléine **31** tant au niveau du rendement (83%, entrée 5) qu'au niveau de la diastéréosélectivité (80/20).

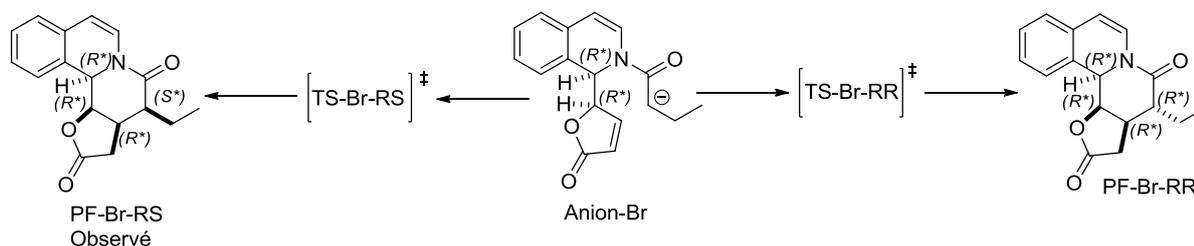
En revanche, comme le laissaient présager nos résultats de l'étude méthodologique, la phénanthridine **38** et la β -carboline **100** n'ont conduit qu'à la récupération de l'hétérocycle de départ de façon quantitative (entrées 3 et 6).

A notre grande surprise, cette méthode de cyclisation n'induit pas une diastéréosélectivité aussi importante que lors des réactions du dérivé bromé **70** pourtant engagé en tant que mélange de deux diastéréomères. Nous avons donc cherché à comprendre l'origine de cette diastéréosélectivité par modélisation moléculaire.

3. Origine de la diastéréosélectivité

Afin de déterminer l'origine de la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation du dérivé bromé **70**, nous avons modélisé les différents états de transition pour calculer leur énergie relative. Les calculs ont été effectués par Marie Elise Tran Huu Dau à l'ICSN. Les énergies des états de transition ont été calculées *ab initio* en utilisant un algorithme HF/6-31G(d, p)¹⁴⁷.

Nous avons commencé par nous intéresser à la diastéréosélectivité observée à partir du dérivé bromé **70**. Il existe deux états de transition possibles : le premier que nous nommerons TS-Br-RS qui conduit au diastéréomère **162** observé expérimentalement et le second que nous nommerons TS-Br-RR qui mène au diastéréomère non-observé (Schéma 94). Ces deux états de transition correspondent aux deux configurations (Z et E) de l'énolate résultant de la délocalisation de la charge au niveau du carbonyle adjacent.

Schéma 94 : Etats de transition possibles à partir du dérivé bromé **70**

Les calculs montrent une différence d'énergie de 6,14 kcal/mol en faveur de TS-Br-RS. Cet écart justifie bien que l'on observe un seul diastéréomère. La configuration calculée correspond bien à la configuration obtenue expérimentalement (Tableau 13, Figure 27).

¹⁴⁷ Frisch, M. J., *et al.*, Gaussian 09, Revision A.02. Wallingford CT, 2009.

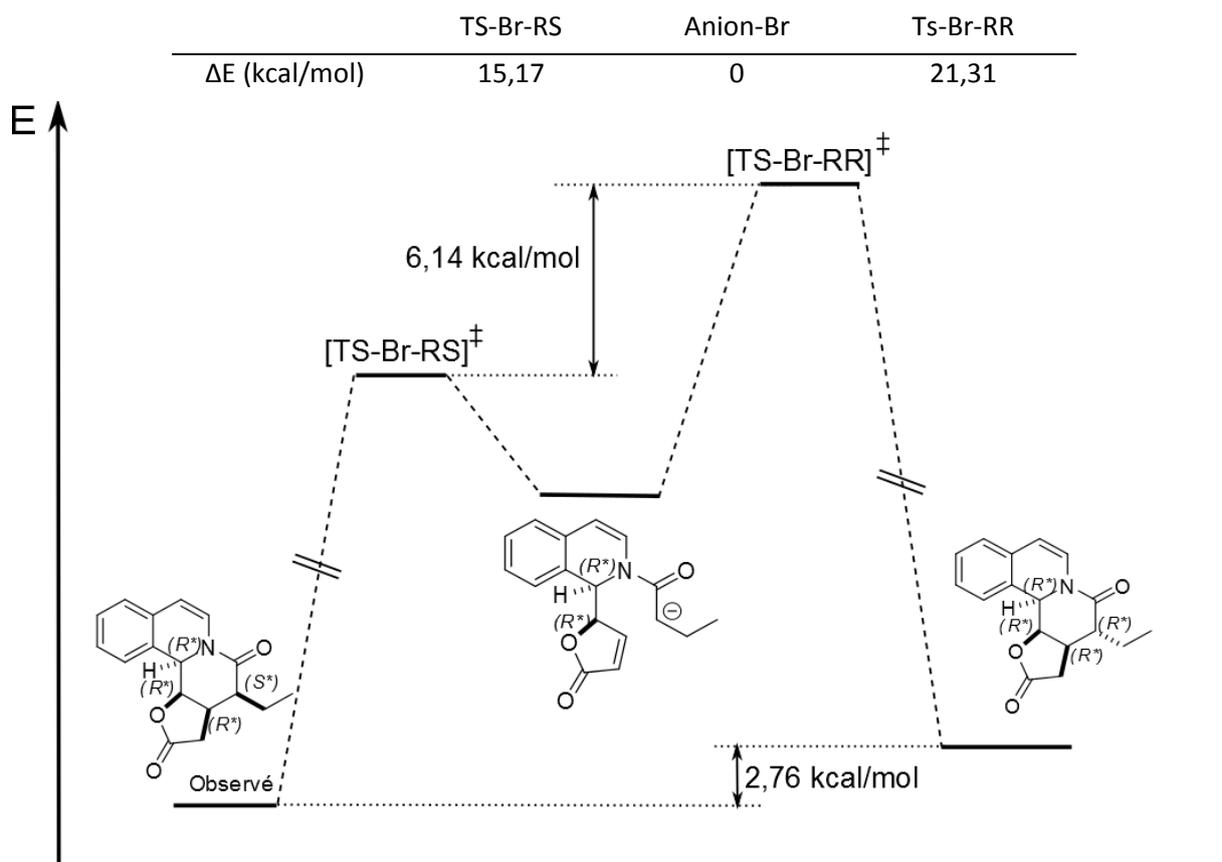
Tableau 13 : ΔE des états de transition par rapport à l'anion-Br

Figure 27 : Chemins réactionnels pour 162

Au niveau de l'état de transition, cette différence s'explique par la présence d'une gêne stérique entre les protons $H_{3'}$ et H_1 . Cette contrainte stérique impose un angle dièdre N-C(C=O)-CH(-)-CH₂ de 50° au lieu de 180° et un angle dièdre C(C=O)-CH(-)-CH₂-CH₃ de 118° (Figure 28). Ces valeurs éloignées de la norme (180°) sont responsables de l'énergie plus élevée de l'état de transition.

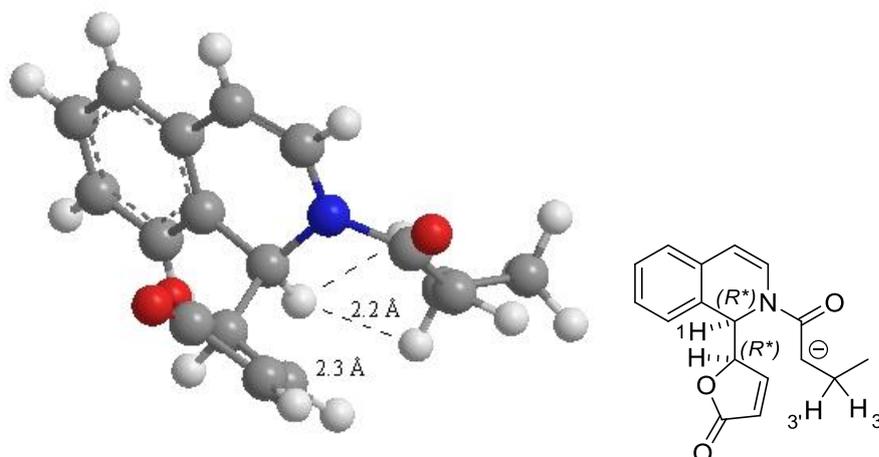


Figure 28 : Etat de transition TS-Br-RR défavorisé

En revanche dans l'état de transition TS-Br-RS, les deux angles dièdres susmentionnés sont de 178° et 174° et donc beaucoup moins contraints (Figure 29).

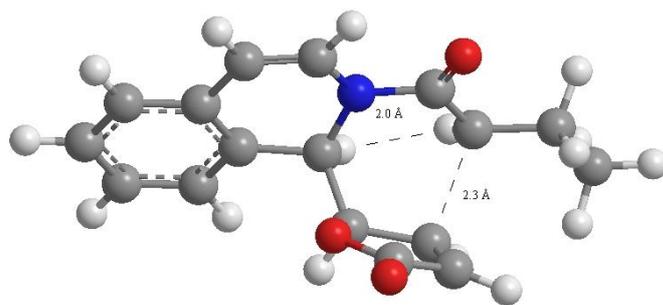


Figure 29 : Etat de transition TS-Br-RS favorisé

Les calculs effectués permettent donc d'expliquer de manière claire l'obtention d'un diastéréomère unique pour **162**.

De plus, les deux produits finaux théoriques ont une différence d'énergie de 2,76 kcal/mol en faveur du produit cinétique RS rendant, de ce fait, toute tentative d'épimérisation impossible.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'explication de la différence observée avec le dérivé malonique **69**. De la même manière, les énergies des états de transition ont été calculées. Nous nommerons ces états TS-M-RS et TS-M-RR en fonction de la configuration relative du centre formé par rapport au centre adjacent (**Schéma 95**). Ces deux états de transitions correspondent aux deux configurations (Z et E) de l'énolate résultant de la délocalisation de la charge au niveau du carbonyle adjacent.

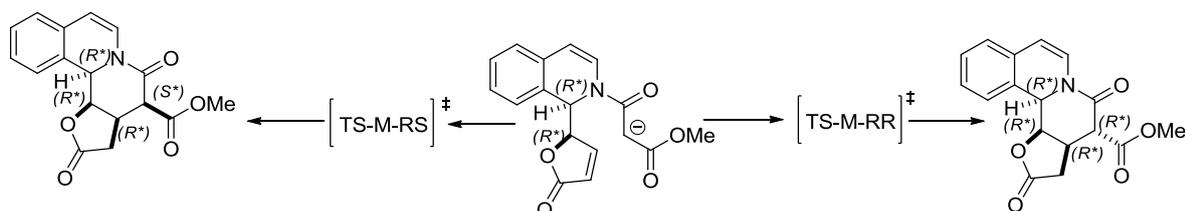
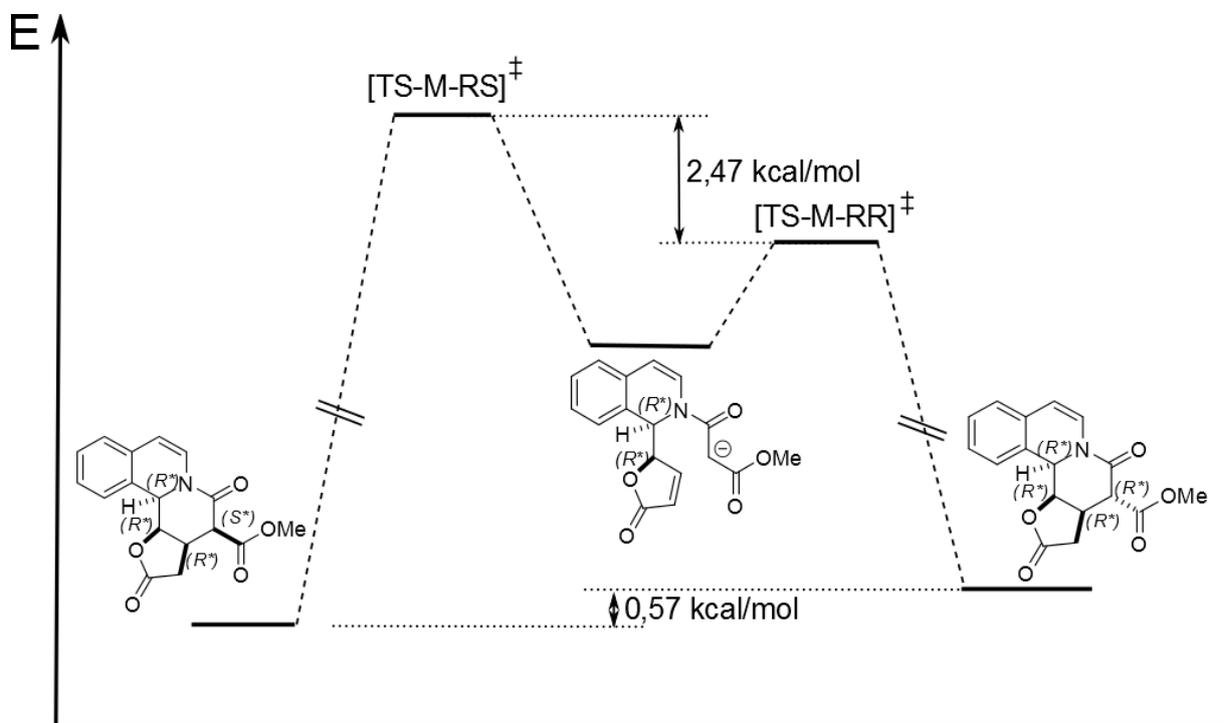


Schéma 95 : Etats de transition possibles pour **163**

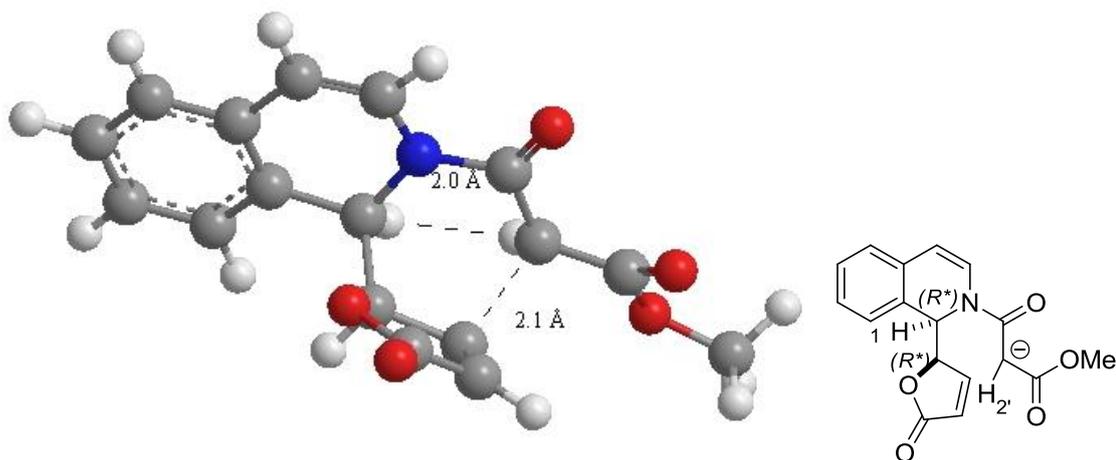
Contrairement à ce qui a été calculé pour **70**, c'est l'état de transition TS-M-RR qui est favorisé mais seulement de 2,47 kcal/mol (**Tableau 14, Figure 30**).

Tableau 14 : ΔE des états de transition et des produits finaux par rapport à l'anion

	TS-M-RS	Anion-M	Ts-M-RR
ΔE (kcal/mol)	24,02	0	21,55

**Figure 30** : Chemins réactionnels pour **163**

Cette plus faible différence pourrait expliquer que l'on observe deux diastéréomères. Cet écart peut être justifié par la présence d'une interaction défavorable entre $H_{2'}$ et H_1 lors de l'état de transition TS-M-RS (**Figure 31**).

**Figure 31** : Etat de transition TS-M-RS défavorisé

En effet, dans l'état de transition TS-M-RR favorisé, cette gêne stérique est réduite (**Figure 32**).

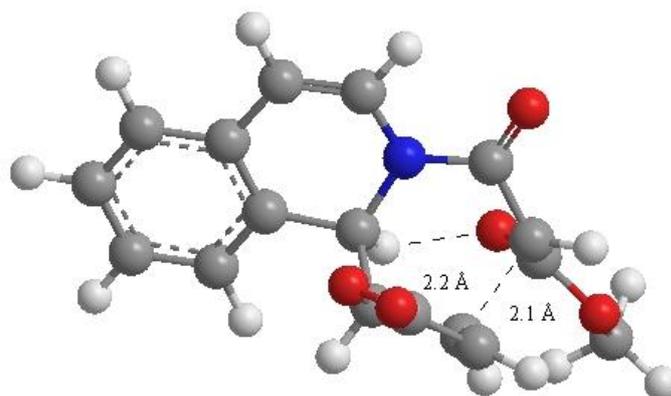


Figure 32 : Etat de transition TS-M-RR favorisé

Nous n'avons jamais pu séparer les deux diastéréomères obtenus lors de la cyclisation de **69** en **163**. Les calculs indiquent que l'on devrait trouver le diastéréomère R^*,R^* majoritaire en conditions cinétiques. Cependant, sur le cycle formé, la position 3 est une position qui reste facilement déprotonable et la différence d'énergie (0,57 kcal/mol) entre les deux états finaux fait que l'on obtient le mélange thermodynamique qui est en faveur de l'autre diastéréomère (R^*,S^*).

En conclusion, nous avons mis au point des conditions de cyclisation à partir du dérivé bromé **70** nous permettant l'obtention de **162** avec une diastéréosélectivité quasi-totale. En revanche, la difficulté à généraliser cette réaction à d'autres substrats nous a poussés à développer des conditions moins basiques. Ces conditions permettent une cyclisation de substrats plus variés. En revanche, la diastéréosélectivité est plus faible (de l'ordre de 80/20). Ces différences ont pu être expliquées par modélisation moléculaire. Nous allons maintenant nous intéresser à l'utilisation de ces polycycles dans la synthèse d'analogues d'un produit naturel possédant de nombreuses activités biologiques : l'émétine.

II. Vers des analogues de l'émétine

Depuis le XVII^{ème} siècle, les extraits des racines séchées de *Cephaelis ipecacuanha* et de *Cephaelis acuminata* sont utilisés en tant que vomitif sous le nom de « sirop d'Ipécac ». De nombreux alcaloïdes ont été extraits des racines de ces plantes,¹⁴⁸ la plupart possèdent un cycle THIQ faisant partie d'un motif tricyclique de type benzo[a]quinolizine tel que discuté dans le chapitre précédent.

Parmi ces alcaloïdes, l'émétine **1** a retenu une attention toute particulière du fait de ses nombreuses activités biologiques. Cette molécule est une des responsables du caractère émétique du « sirop d'Ipécac » en combinaison avec l'émétamine **183**. Cette propriété est actuellement utilisée pour limiter les suicides par overdose médicamenteuse.¹⁴⁹ Une des activités biologiques majeures de l'émétine **1** est l'inhibition de la synthèse protéique et de la synthèse des acides nucléiques tant chez les Mammifères que chez les plantes ou les levures.¹⁵⁰ L'émétine **1** présente aussi des activités antivirales contre le VIH (tout comme la psychotrine **184**)¹⁵¹ et contre la dengue¹⁵² ainsi qu'une activité antiprotozoaire (**Figure 33**).¹⁵³

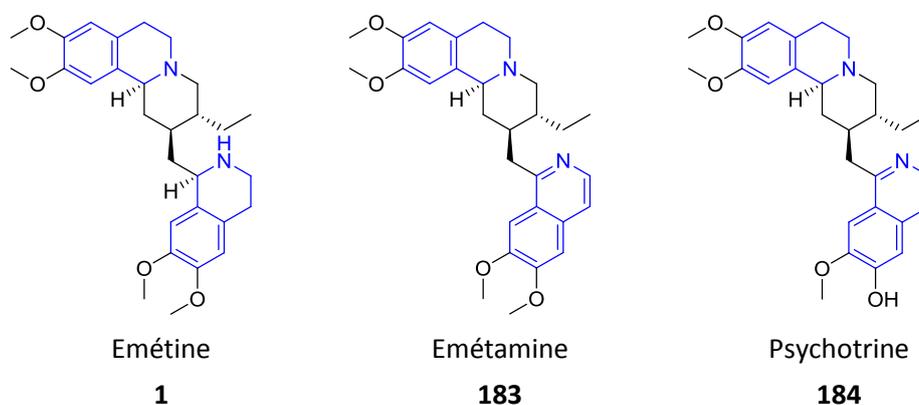


Figure 33 : Emétine et alcaloïdes associés

¹⁴⁸ Itoh, A.; Ikuta, Y.; Baba, Y.; Tanahashi, T.; Nagakura, N., "Ipecac alkaloids from *Cephaelis acuminata*." *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1169.

¹⁴⁹ Reimann, E.; Renz, M.; Polborn, K., "Synthesis of cis-2,3-disubstituted benzo[a]quinolizidin-4-ones via Reissert compounds." *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 1411.

¹⁵⁰ (a) Grollman, A. P., "Structural basis for inhibition of protein synthesis by emetine and cycloheximide based on an analogy between ipecac alkaloids and glutarimide antibiotics." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1966**, *56*, 1867. (b) Grollman, A. P., "Inhibitors of protein biosynthesis .V. Effects of emetine on protein and nucleic acid biosynthesis in HELA cells." *J. Biol. Chem.* **1968**, *243*, 4089.

¹⁵¹ (a) Tan, G. T.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D.; Hughes, S. H., "Evaluation of natural products as inhibitors of human-immunodeficiency-virus type-1 (HIV-1) reverse-transcriptase." *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 143. (b) Tan, G. T.; Kinghorn, A. D.; Hughes, S. H.; Pezzuto, J. M., "Psychotrine and its *O*-methyl ether are selective inhibitors of human immunodeficiency virus-1 reverse-transcriptase." *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 23529.

¹⁵² Yin Low JS, C. K., Wu KX, Mah-Lee Ng M, Hann Chu JJ, "Antiviral activity of emetine dihydrochloride against dengue virus infection." *J. Antivir. Antiretrovir.* **2009**, *1*, 62.

¹⁵³ (a) Gonzalez-Garza, M. T.; Matlin, S. A.; Mata-Cardenas, B. D.; Said-Fernandez, S., "Entamoeba histolytica: inhibition of malic enzyme and alcohol dehydrogenase by (+/-)-, (+)-, and (-)- gossypol." *Archives of Medical Research* **1993**, *24*, 183. (b) Bansal, D.; Sehgal, R.; Chawla, Y.; Mahajan, R. C.; Malla, N., "In vitro activity of antiamebic drugs against clinical isolates of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*." *Ann. Clin. Microb. Antimicrob.* **2004**, *3*, 27.

La propriété de l'émétine **1** qui a retenu notre attention est son activité anticancéreuse. La première mention de celle-ci date de 1918.¹⁵⁴ Dans les années 70, plusieurs études ont été menées jusqu'en phase clinique II notamment contre les tumeurs solides telles que le cancer du sein,¹⁵⁵ ainsi que contre le cancer gastro-intestinal¹⁵⁶ et contre le carcinome épidermoïde bronchogénique.¹⁵⁷ Cependant, l'émétine **1** a disparu de la scène des traitements contre le cancer à la fin des années 70.¹⁵⁸ Cette perte d'intérêt s'explique par les effets secondaires de l'émétine dont les principaux sont une faiblesse musculaire et une très grande toxicité cardiaque lors d'une exposition forte et prolongée.¹⁵⁹ Cependant, depuis ces années, l'émétine reste étudiée pour ses effets synergiques prouvés avec d'autres médicaments.¹⁶⁰ Depuis, elle est principalement citée comme référence positive dans les tests cellulaires d'activité cytotoxique.

Jusqu'à récemment, aucun mécanisme d'action ne permettait de justifier les propriétés antitumorales de l'émétine. En 2007, l'équipe de Zhou¹⁶¹ a montré que l'émétine **1** interférait avec l'épissage alternatif du gène *bcl-x* codant pour une protéine régulant l'apoptose.¹⁶² La découverte de ce mode d'action qui n'est, à notre connaissance, la cible d'aucun médicament, a relancé l'intérêt de la synthèse d'analogues de l'émétine possédant une activité anticancéreuse comparable mais avec des effets secondaires moins importants.

¹⁵⁴ Lewisohn, R., "Action of emetin on malignant tumors." *J. Am. Med. Ass.* **1918**, *70*, 9.

¹⁵⁵ (a) Panettiere, F.; Coltman, C. A., "Phase-I experience with emetine hydrochloride (NSC-33669) as an antitumor agent." *Cancer* **1971**, *27*, 835. (b) Mastrangelo, M. J.; Grage, T. B.; Bellet, R. E.; Weiss, A. J., "Phase-I study of emetine hydrochloride (NSC-33669) in solid tumors." *Cancer* **1973**, *31*, 1170. (c) Siddiqui, S.; Firat, D.; Olshin, S., "Phase-II study of emetine (NSC-33669) in treatment of solid tumors." *Cancer Chemother. Rep.* **1973**, *57*, 423.

¹⁵⁶ Moertel, C. G.; Schutt, A. J.; Hahn, R. G.; Reitemei, R., "Treatment of advanced gastrointestinal cancer with emetine (NSC-33669)." *Cancer Chemother. Rep.* **1974**, *58*, 229.

¹⁵⁷ Kane, R. C.; Cohen, M. H.; Broder, L. E.; Bull, M. I.; Creaven, P. J.; Fossieck, B. E., "Phase-I-II evaluation of emetine (NSC-33669) in treatment of epidermoid bronchogenic carcinoma." *Cancer Chemother. Rep.* **1975**, *59*, 1171.

¹⁵⁸ Vonhoff, D. D., *et al.*, "Whatever happened to NSC - analysis of clinical results of discontinued anticancer agents." *Cancer Chemother. Rep.* **1977**, *61*, 759.

¹⁵⁹ (a) Combs, A. B.; Acosta, D., "Toxic mechanisms of the heart - a review." *Toxicol. Pathol.* **1990**, *18*, 583. (b) Lemmens-Gruber, R.; Karkhaneh, A.; Studenik, C.; Heistracher, P., "Cardiotoxicity of emetine dihydrochloride by calcium channel blockade in isolated preparations and ventricular myocytes of guinea-pig hearts." *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 377.

¹⁶⁰ (a) Street, E. W., "Cyclophosphamide plus emetine in lung-cancer." *Lancet* **1972**, *2*, 381. (b) Zhou, Y. D., *et al.*, "Terpenoid tetrahydroisoquinoline alkaloids emetine, klugine, and isocephaline inhibit the activation of hypoxia-inducible factor-1 in breast tumor cells." *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 947. (c) Sherman, M.; Calderwood, S.; Zaarur, N., "Methods for sensitizing cancer cells to inhibitors." WO 2007/041294 A2, **2007**. (d) Moeller, M.; Herzer, K.; Wenger, T.; Herr, I.; Wink, M., "The alkaloid emetine as a promising agent for the induction and enhancement of drug-induced apoptosis in leukemia cells." *Oncol. Rep.* **2007**, *18*, 737. (d) Larsson, D. E.; Hassan, S.; Larsson, R.; Oberg, K.; Granberg, D., "Combination analyses of anti-cancer drugs on human neuroendocrine tumor cell lines." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2009**, *65*, 5.

¹⁶¹ Boon-Ung, K.; Yu, Q.; Zou, T.; Zhou, A.; Govitrapong, P.; Zhou, J., "Emetine regulates the alternative splicing of *bcl-x* through a protein phosphatase 1-dependent mechanism." *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 1386.

¹⁶² Boise, L. H., *et al.*, "*Bcl-x*, A *bcl-2*-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell-death." *Cell* **1993**, *74*, 597.

A. Généralités : apoptose et émétine

1. L'apoptose

L'apoptose est un phénomène naturel de mort cellulaire programmée déclenché par des signaux intracellulaires ou extracellulaires. Dans la majorité des cas, ce processus compensé par la prolifération cellulaire, est nécessaire à la survie des organismes pluricellulaires en permettant un renouvellement des cellules. Cependant, dans le cas de certains cancers, ce mécanisme est perturbé et mène au phénomène d'immortalité cellulaire, conduisant à l'accumulation de cellules présentant des anomalies génétiques et à l'apparition de résistances.¹⁶³ Réactiver l'apoptose est devenu une stratégie de choix pour la mise au point de nouveaux médicaments anticancéreux.¹⁶⁴

L'apoptose repose sur l'activation des caspases (ou protéases à cystéine). Cette activation peut être effectuée par une voie dite extrinsèque conduisant à l'activation des caspases 8, 3 et 9.¹⁶⁵ L'autre voie d'activation dite intrinsèque consiste à rendre perméable la paroi mitochondriale entraînant la libération du cytochrome C et l'activation des caspases, principalement les 2, 3 et 9. Un des principaux facteurs de régulation de cette seconde voie est la famille des protéines issues de BCL-2 et plus précisément, les protéines BAK (« BCL-2 antagonist/killer ») et BAX (BCL-2 associated X protein). Ces deux protéines possèdent un domaine nommé BH3 permettant la liaison avec d'autres protéines liées à l'apoptose. Ces protéines sont au nombre de cinq chez les Mammifères (Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl1 et A1) et sont des antagonistes de BAK et BAX pouvant ainsi inhiber leur fonction pro-apoptotique.¹⁶⁶

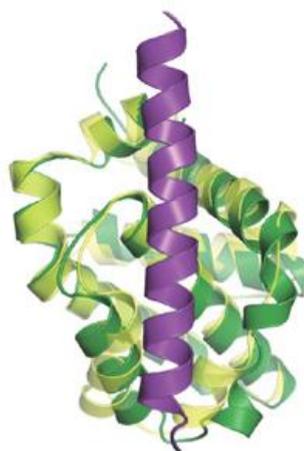


Figure 34 : Représentation de BCL-X_L (vert) en interaction avec BAK (violet)

Une stratégie pour lutter contre l'effet anti-apoptotique induit par la surexpression des BAK et BAX est d'empêcher la liaison de ces protéines aux cinq protéines pro-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-x_L,

¹⁶³ Hanahan, D.; Weinberg, R. A., "The hallmarks of cancer." *Cell* **2000**, *100*, 57.

¹⁶⁴ Naik, P.; Karrim, J.; Hanahan, D., "The rise and fall of apoptosis during multistage tumorigenesis: Down-modulation contributes to tumor progression from angiogenic progenitors." *Genes Dev.* **1996**, *10*, 2105.

¹⁶⁵ Del Puerto, H., *et al.*, "Canine distemper virus induces apoptosis in cervical tumor derived cell lines." *Virology Journal* **2011**, *8*, 334.

¹⁶⁶ (a) Lessene, G.; Czabotar, P. E.; Colman, P. M., "Bcl-2 family antagonists for cancer therapy." *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 989. (b) Thompson, C. B., *et al.*, "The role of Bcl-2 family members in apoptotic cell death." *Experimental Hematology* **1997**, *25*, 226. (c) Sattler, M., *et al.*, "Structure of Bcl-x(L)-Bak peptide complex: Recognition between regulators of apoptosis." *Science* **1997**, *275*, 983.

Bcl-w, Mcl1 et A1) *via* leur domaine BH3. Plusieurs dizaines de molécules ont été développées visant ce domaine BH3.

Une autre stratégie consiste à réguler l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-x_L.¹⁶⁷ Il est possible d'agir au niveau transcriptionnel ou post-transcriptionnel.¹⁶⁸ Le gène *bcl-x* est transcrit en pré-ARN messager qui est ensuite épissé sous deux formes : une forme dite longue (Bcl-x_L) favorisant la survie cellulaire et une forme dite courte (Bcl-x_S) inhibant l'action de la forme dite longue et favorisant de ce fait l'apoptose.¹⁶⁹ A notre connaissance, il n'y a pas encore de mécanisme connu pour l'action de Bcl-x_S bien qu'il ait été prouvé que cette protéine ne rentrait pas en compétition avec Bcl-x_L pour la liaison avec BAK et BAX.¹⁷⁰ Cet épissage alternatif du pré-ARN_m peut être régulé par de petites molécules, telles que la céramide, par action sur un type de phosphatase (PP1) ouvrant ainsi la voie à la recherche de petites molécules ciblant ce mécanisme (**Figure 35**).^{168, 171}

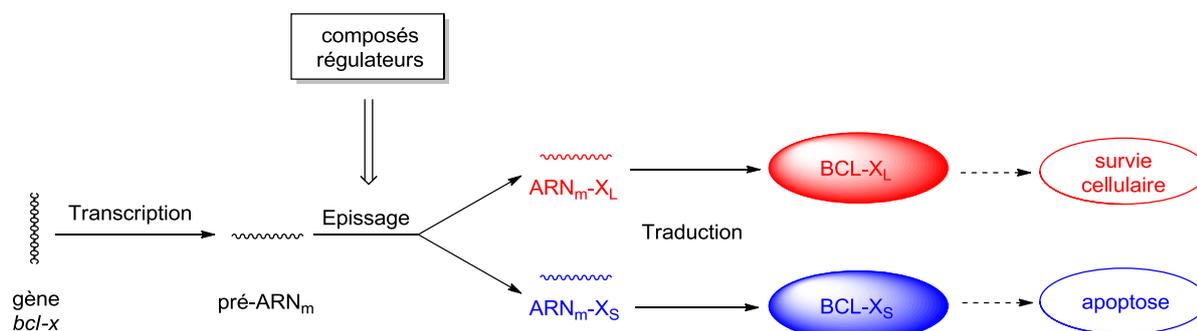


Figure 35 : Régulation de l'épissage alternatif de *bcl-x*

L'équipe de Zhou a criblé une librairie de plus de 1000 molécules antitumorales dans le but de trouver des composés agissant sur ce mécanisme. Il en est ressorti que l'émétine **1** diminuait la production de l'ARN_m pro Bcl-x_L et augmentait la concentration cellulaire en ARN_m pro Bcl-x_S.¹⁶¹ Les auteurs ont montré que des cellules préalablement traitées avec un inhibiteur de PP1 (un des effecteurs de l'épissage alternatif du pré-ARN_m) étaient alors devenues insensibles à l'émétine **1** confirmant, de fait, le mécanisme d'action.

Pendant, récemment, le groupe de Wagner¹⁷² a montré que dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, l'émétine **1** n'induisait pas de modification du niveau de Bcl-x_S dans les cellules traitées mais juste une augmentation des caspases. De la même manière, le groupe de

¹⁶⁷ Kim, R., "Unknotting the roles of Bcl-2 and Bcl-xL in cell death." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 333, 336.

¹⁶⁸ Chalfant, C. E., *et al.*, "De novo ceramide regulates the alternative splicing of caspase 9 and Bcl-x in A549 lung adenocarcinoma cells - Dependence on protein phosphatase-1." *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 12587.

¹⁶⁹ Sumantran, V. N.; Ealovega, M. W.; Nunez, G.; Clarke, M. F.; Wicha, M. S., "Overexpression of Bcl-X_S, sensitizes MCF-7 cells to chemotherapy-induced apoptosis." *Cancer Res.* **1995**, 55, 2507.

¹⁷⁰ Minn, A. J.; Boise, L. H.; Thompson, C. B., "Bcl-x_S antagonizes the protective effects of Bcl-x_L." *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 6306.

¹⁷¹ Li, C. Y., *et al.*, "Regulation of alternative splicing of Bcl-x by IL-6, GM-CSF and TPA." *Cell Research* **2004**, 14, 473.

¹⁷² Willimott, S.; Merriam, T.; Wagner, S. D., "Apoptosis induces Bcl-X_S and cleaved Bcl-X_L in chronic lymphocytic leukaemia." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, 405, 480.

Zhou¹⁷³ a montré que l'émétine **1** régulait l'épissage alternatif de la caspase 9 et favorisait sa production justifiant l'action apoptotique de cette molécule.

Il ressort donc que, bien qu'aucun mécanisme d'action de l'émétine en tant qu'anti-cancéreux pro-apoptotique ne soit déterminé de manière franche, la synthèse d'analogues de l'émétine conservant l'activité cytotoxique mais présentant moins d'effets indésirables connaît un regain d'intérêt.¹⁷⁴ De plus, la synthèse d'analogues plus sélectifs pourrait permettre de préciser le mécanisme d'action en ciblant sélectivement certaines protéines.

2. Synthèses décrites de l'émétine

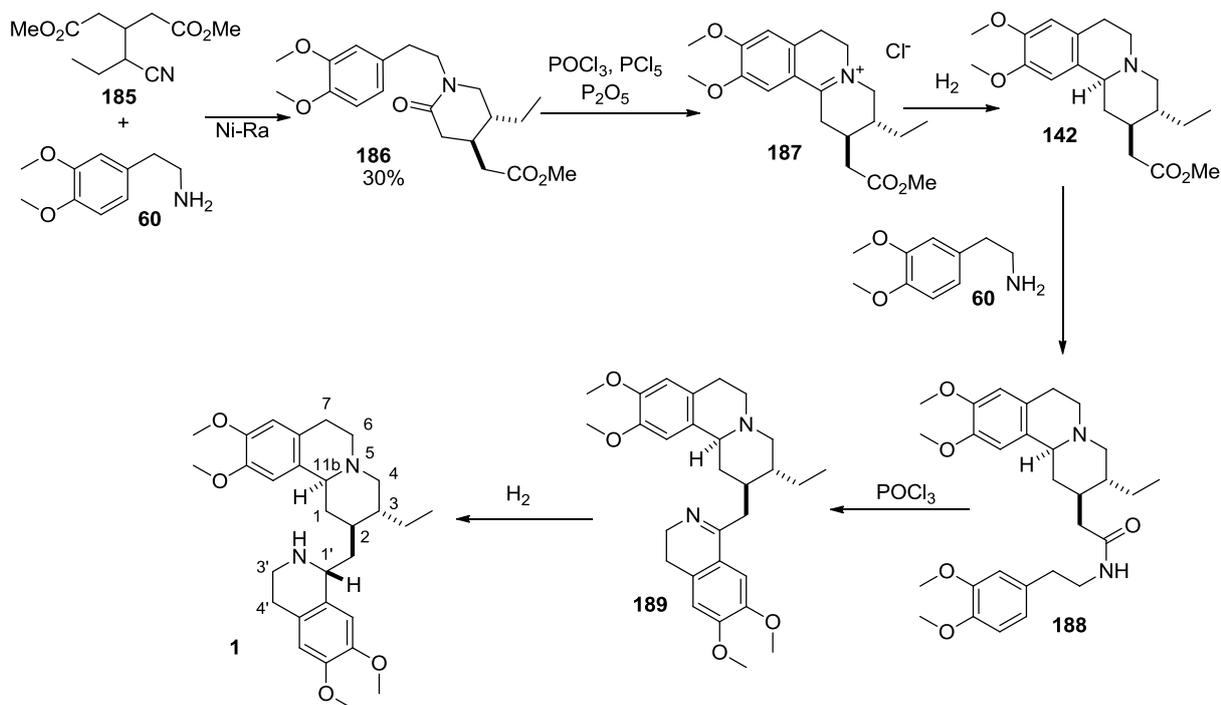
a) Premières synthèses

L'émétine **1** a été découverte en 1817, isolée en 1879 mais il a fallu attendre 1950 et la première synthèse totale par le groupe de Preobrazhensky pour confirmer sa structure (**Schéma 96**).¹⁷⁵ Cette synthèse commence par la condensation du dérivé nitrile **185** avec l'homovératrylamine **60** en présence de nickel de Raney et a permis d'obtenir **186** sous la forme d'un seul diastéréomère. Une cyclisation de Bischler-Napieralski a conduit à l'isolement de **187** sous forme d'un sel qui a ensuite été hydrogéné. L'ester **142** ainsi obtenu a alors été transformé en l'amide **188** correspondant par simple chauffage à 180-200 °C en présence de **60**. Une seconde réaction de Bischler-Napieralski a conduit à isolement de l'*O*-méthylpsychotrine **189** qui a ensuite été réduite. Il est à noter que l'ajustement du pH (acide ou neutre) et du métal utilisé (PtO₂ ou nickel de Raney) lors des étapes de réduction a permis de contrôler les centres C_{1'} et C_{11b}. La configuration relative des centres stéréogènes de l'émétine a été établie par comparaison des données spectrales avec le produit naturel.

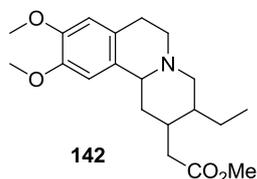
¹⁷³ Pan, D.; Boon-Unge, K.; Govitrapong, P.; Zhou, J., "Emetine regulates the alternative splicing of caspase 9 in tumor cells." *Oncology Letters* **2011**, *2*, 1309.

¹⁷⁴ Shultz, J. C.; Chalfant, C. E., "Emetine and the alternative splicing of Bcl-x: Where to next?" *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 1313.

¹⁷⁵ (a) Evstigneeva, R. P.; Livshits, R. S.; Bainova, M. S.; Zakharkin, L. I.; Preobrazhenskii, N. A., "Issledovaniya v ryadu izokhinolinovykh soedinenii .5. Sintez prirodnogo alkaloida emetina." *Zhurnal Obshchei Khimii* **1952**, *22*, 1467. (b) Evstigneeva, R. P.; Preobrazhensky, N. A., "Synthesis of ipecacuanha alkaloids." *Tetrahedron* **1958**, *4*, 223.

Schéma 96 : 1^{ère} Synthèse de l'émétine

Depuis, plus de deux douzaines de synthèses de l'émétine **1** ont été publiées, la majorité entre les années 1960 et 1980.¹⁷⁶ La plupart des synthèses repose sur l'obtention de **142** en tant qu'intermédiaire clé sous sa forme racémique ou énantiopure. Les principales voies d'accès à cette structure de type benzo[a]quinolizine ont été décrites dans la partie précédente.

Figure 36 : Intermédiaire clé des synthèses de l'émétine **1**

Il a fallu attendre 2004 et le regain d'intérêt pour l'émétine **1** pour voir publier la première synthèse totale énantiosélective par le groupe de Tietze.¹⁷⁷ L'induction asymétrique de cette synthèse repose sur une hydrogénation énantiosélective au ruthénium développée par Noyori¹⁷⁸ permettant le contrôle des centres C_{1'} et C_{11b} (Schéma 97).

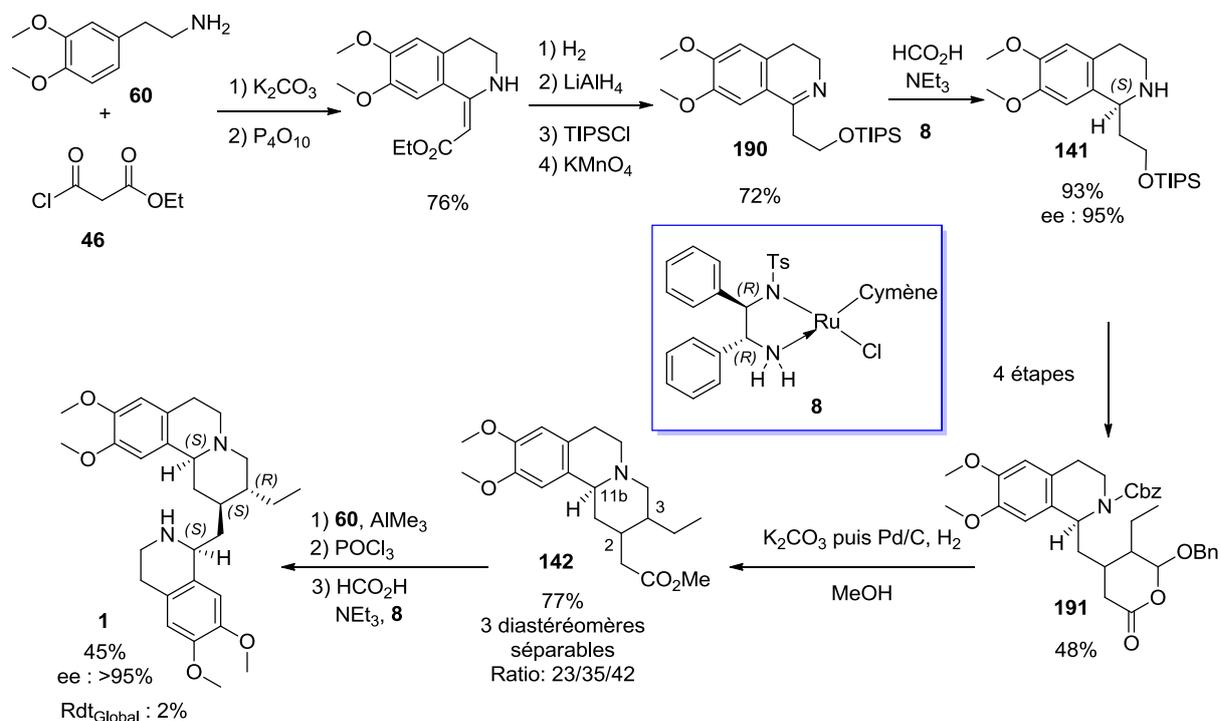
La dihydroisoquinoléine **190** est construite à partir de l'homovératrylamine **60** et du chlorure de méthylmalonyl **46** en six étapes avec un rendement de 54%. La réduction énantiosélective de **190**

¹⁷⁶ (a) Popp, F. D.; Watts, R. F., "Chemistry of benzo[a]quinolizine ring-system." *Heterocycles* **1977**, *6*, 1189. (b) Saraf, S. U. D., "The chemistry of the benzo[a]quinolizinium and benzo[c]quinolizinium ions." *Heterocycles* **1981**, *16*, 803. (c) Stearman, C. J.; Wilson, M.; Padwa, A., "Conjugate addition-dipolar cycloaddition cascade for the synthesis of benzo[a]quinolizine and indolo[a]quinolizine scaffolds: Application to the total synthesis of (+/-)-yohimbenone." *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3491.

¹⁷⁷ Tietze, L. E.; Rackelmann, N.; Müller, I., "Enantioselective total syntheses of the Ipecacuanha alkaloid emetine, the Alangium alkaloid tubulosine and a novel benzoquinolizidine alkaloid by using a domino process." *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2722.

¹⁷⁸ Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R., "Asymmetric transfer hydrogenation of imines." *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916.

dans les conditions de Noyori a permis d'obtenir la tétrahydroisoquinoléine **141** avec un excellent rendement de 93% et un excès énantiomérique de 95%. La conversion de **141** en **191** est réalisée en quatre étapes avec un rendement de 48%. La suite réactionnelle permettant d'obtenir l'intermédiaire clé **142** sous la forme de plusieurs diastéréomères a déjà été décrite dans le chapitre précédent (Schéma 66). Le diastéréomère d'intérêt est obtenu avec un rendement isolé de 13% à partir de **191**. Une séquence formation d'amide / Bischler-Napieralski / réduction énantiosélective permet d'obtenir l'émétine naturelle **1** énantiomériquement pure avec un rendement global de 2%.



b) Synthèses récentes

Depuis 2009, une synthèse totale et trois synthèses formelles de l'émétine ont été publiées.

La dernière synthèse totale parue est le travail de l'équipe de Córdova, publiée en 2012 (Schéma 98).^{65c} Comme décrit précédemment, Córdova a basé sa synthèse sur une séquence monotope addition de Michael asymétrique / formation de l'iminium / Pictet-Spengler / lactamisation pour obtenir **161** un analogue de l'intermédiaire clé **142** avec un rendement de 41% sur la séquence. L'utilisation d'un dérivé du prolinol **192** lors de l'addition de Michael permet de contrôler la stéréochimie du premier centre chiral. La suite de la séquence a conduit à l'obtention **161** sous forme de deux diastéréomères au niveau de la position 3 dans un rapport de 3/1. Une épimérisation par le LDA a permis d'isoler le diastéréomère thermodynamique avec un excès énantiomérique de 92%. La suite de la synthèse a consisté en une réduction de **161** en l'alcool **193** par le LAH suivie par une séquence monotope oxydation de Swern / réaction de Wittig permettant de transformer cet alcool en aldéhyde puis en vinyle correspondant qui a ensuite été hydrogéné pour conduire au protoémétinol **194** avec un rendement de 51% sur la séquence et une énantiosélectivité quasi totale. La synthèse de l'émétine **1** a été conclue par une seconde oxydation de Swern suivie d'une réaction de Pictet-

Spengler qui leur permet d'obtenir l'émétine et l'isoémétine dans un rapport 1/1 en raison du non-contrôle de la position C₁. Cette synthèse leur a permis d'obtenir les deux diastéréomères de l'émétine **1** avec un rendement global de 5,7%.

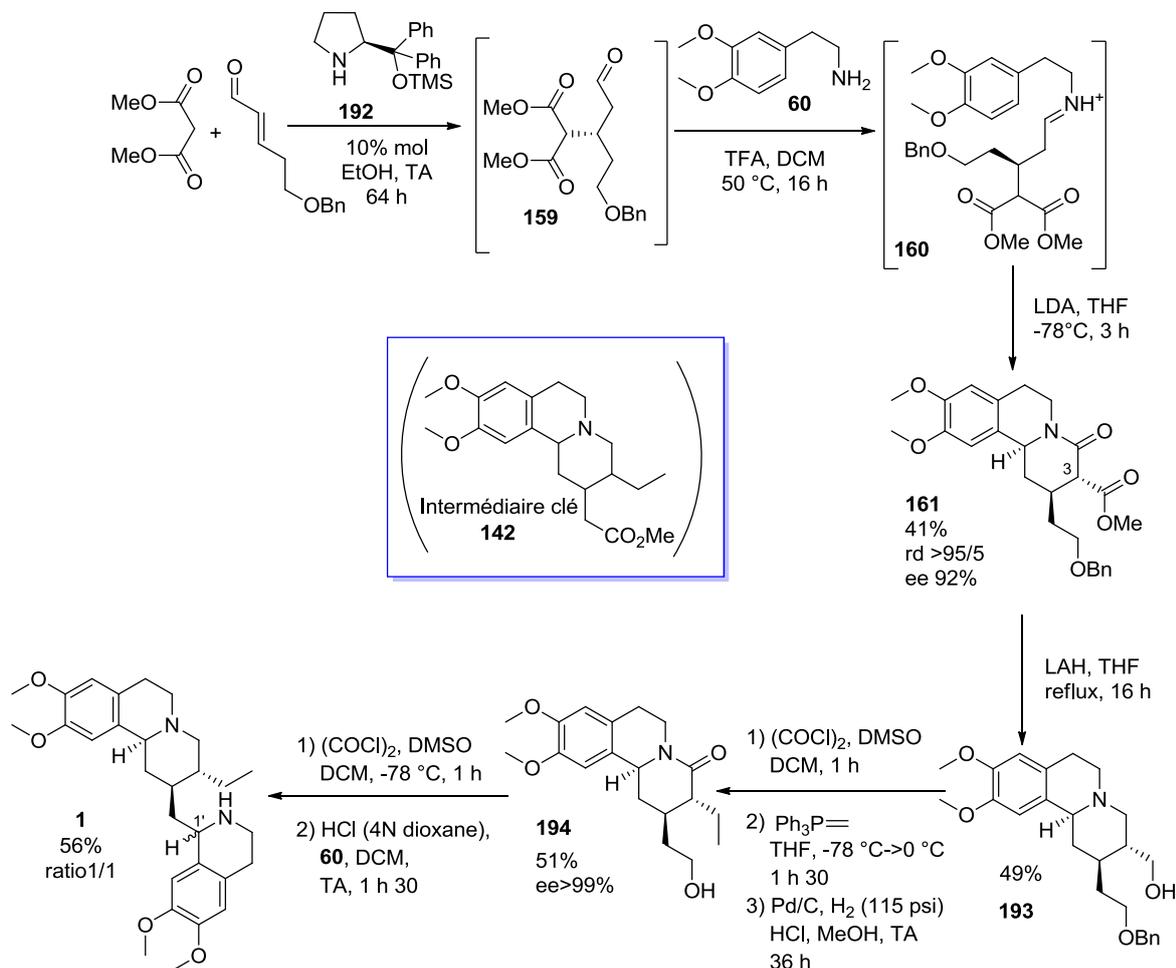


Schéma 98 : Synthèse totale de l'émétine **1** par Córdova

En 2009, l'équipe de Padwa a publié une synthèse formelle de l'émétine.^{176c} Il s'agit d'une synthèse racémique de l'intermédiaire **195** qui leur a permis d'appliquer une séquence addition conjuguée / cycloaddition dipolaire entre l'oxime **196** et le diène **197** suivie d'une coupure réductrice de la liaison N-O précédemment développée au sein de leur équipe (Schéma 99).¹⁷⁹

L'oxime **196** a été préparée en trois étapes à partir de l'acide **198** puis mise en réaction avec le butadiène sulfonylé **197** pour conduire, par une réaction d'hétéro-Diels-Alder suivie de l'attaque *in situ* de l'atome d'oxygène de la nitroène sur la double liaison formée, au bicyclic ponté **199**. La réduction de cette liaison N-O au nickel de Raney puis l'attaque de l'azote ainsi libéré sur l'ester a ensuite permis de former le motif tricyclique désiré **200**. Cette suite réactionnelle très efficace a conduit à l'isolement de **200** avec un rendement de 50% sur cinq étapes.

¹⁷⁹ (a) Flick, A. C.; Caballero, M. J. A.; Padwa, A., "Utilization of a Michael addition: Dipolar cycloaddition cascade for the synthesis of (+/-)-cylindricine c." *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1871. (b) Wilson, M. S.; Padwa, A., "A stereoselective approach to the azaspiro 5.5 undecane ring system using a conjugate addition/dipolar cycloaddition cascade: Application to the total synthesis of (+/-)-2,7,8-epi-perhydrohistrionicotoxin." *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9601.

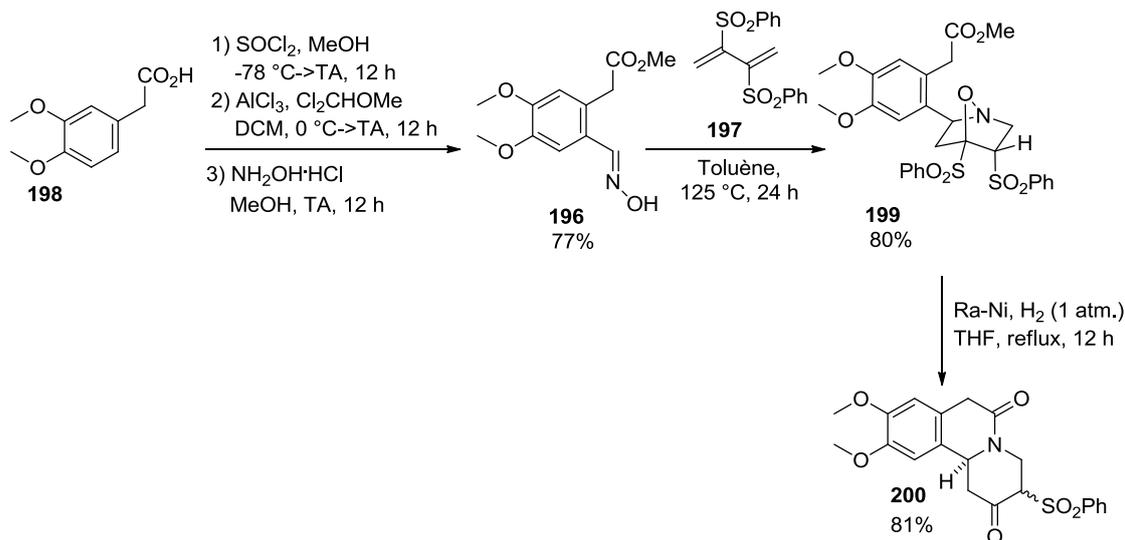


Schéma 99 : Réaction clé de la synthèse formelle de Padwa

La suite de la synthèse se compose d'une annélation de Robinson modifiée (Schéma 100). La première étape a consisté en l'addition de Michael de la position activée C₃ de **200** sur la méthylvinylcétone **201** pour conduire à **202**. Une réaction intermédiaire de désulfonation de **202** en conditions radicalaire a permis d'isoler **203** avec un rendement de 59% sur les deux étapes. Le traitement de **203** en milieu basique a conduit à l'isolement de **204** via une réaction de crotonisation intramoléculaire. Une séquence réduction / oxydation a permis d'isoler l'intermédiaire **195**. La suite formelle de la synthèse repose sur les travaux de Takano¹⁸⁰ repris par Tietze¹⁷⁷ et nécessite encore huit étapes pour aboutir à l'émétine avec un rendement global de 3% environ.

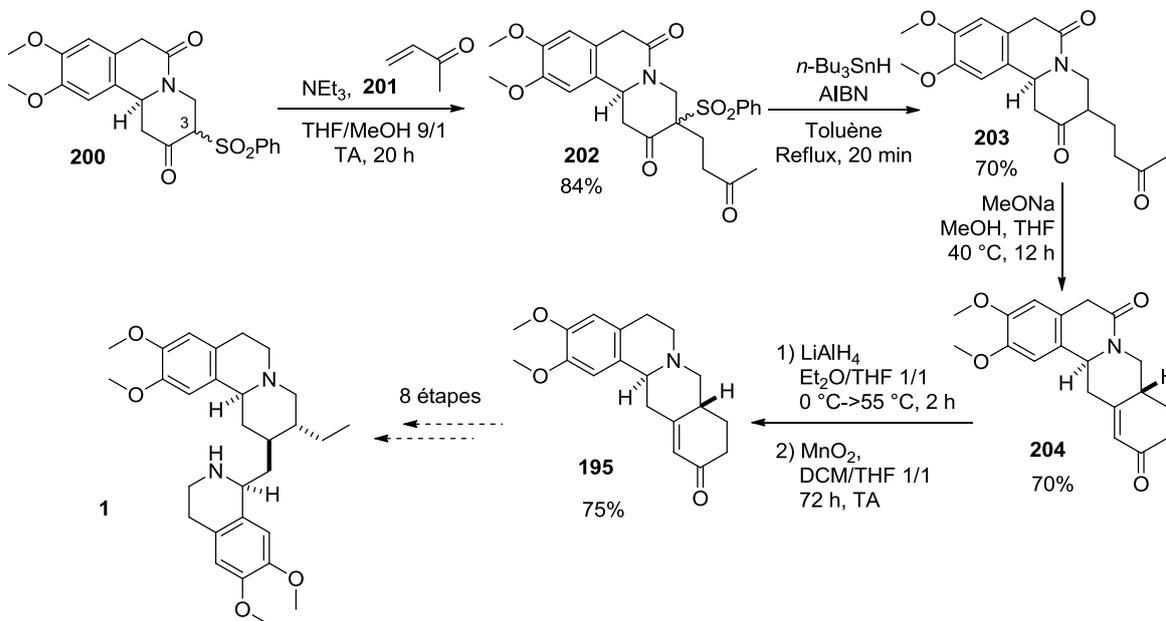


Schéma 100 : Dernières étapes de la synthèse formelle de Padwa

¹⁸⁰ (a) Takano, S., *et al.*, "Synthetic approaches to velbanamine, vindoline, vincamine, and emetine." *Heterocycles* **1978**, *9*, 87. (b) Takano, S.; Sasaki, M.; Kanno, H.; Shishido, K.; Ogasawara, K., "New synthesis of (+/-)-emetine from tetrahydroprotoberberine precursors via an alpha-diketone monothioetal intermediate." *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4169.

En 2011, l'équipe de Parsons a publié une synthèse formelle racémique de l'émétine **1**.^{144c} La stratégie de l'équipe repose sur l'étape de cyclisation radicalaire de **205** que nous avons développée dans le chapitre précédent (**Schéma 87**). **205** a été construit à partir de la 6,7-diméthoxydihydroisoquinoléine **62** par une réaction de *N*-allylation suivie d'une addition de l'organozincique issu de **206** sur l'iminium ainsi formé. **205** a été isolé avec un rendement de 55%. L'étape clé de cyclisation radicalaire a permis l'isolement de **207** sous la forme de deux diastéréomères dans un rapport de 2/1. Deux réductions successives ont permis d'obtenir les deux épimères du protoémétinol **194** dans un rapport de 10/1 en faveur du diastéréomère non naturel avec des rendements compris entre 70% et 80%. Cette synthèse représente selon les auteurs la séquence la plus courte vers les isomères du protoémétinol avec des rendements d'environ 30% (**Schéma 101**).

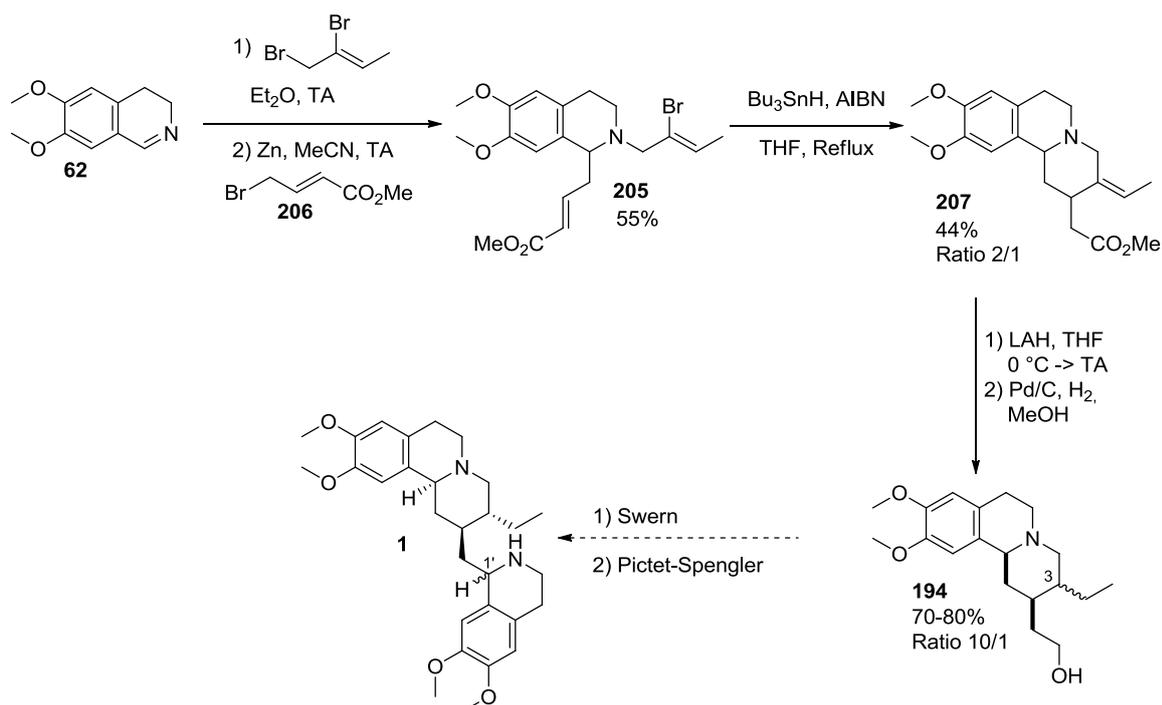


Schéma 101 : Synthèse formelle de l'émétine par Parsons

La même année, l'équipe de Franzén^{65b} a publié une synthèse formelle de l'émétine en s'arrêtant au même intermédiaire que Parsons : le protoémétinol **194**. Ils ont basé leur stratégie sur une cascade réactionnelle addition de Michael organocatalysée / Pictet-Spengler décrite au chapitre précédent (**Schéma 78**) leur permettant de construire après réduction le tétracycle **208** (**Schéma 102**). Cet intermédiaire est converti en un mélange des deux diastéréomères de **209** par hydroxylation du pyrane, ouverture du lactol ainsi formé puis formation de l'hydrazone **209** correspondante. Cette séquence a permis aux auteurs d'obtenir **209** avec un rendement de 62% sur 7 étapes avec une seule purification sur colonne. L'hydrazone **209** a alors été réduite en hydrazine par action du cyanoborohydrure de sodium en présence d'un excès de HCl qui a ensuite été décomposée par chauffage dans le DMF. Une saponification de l'acétate a permis l'isolement du protoémétinol **194** avec un rendement de 92% sur cette séquence soit un rendement global de 49% à partir de **210**.

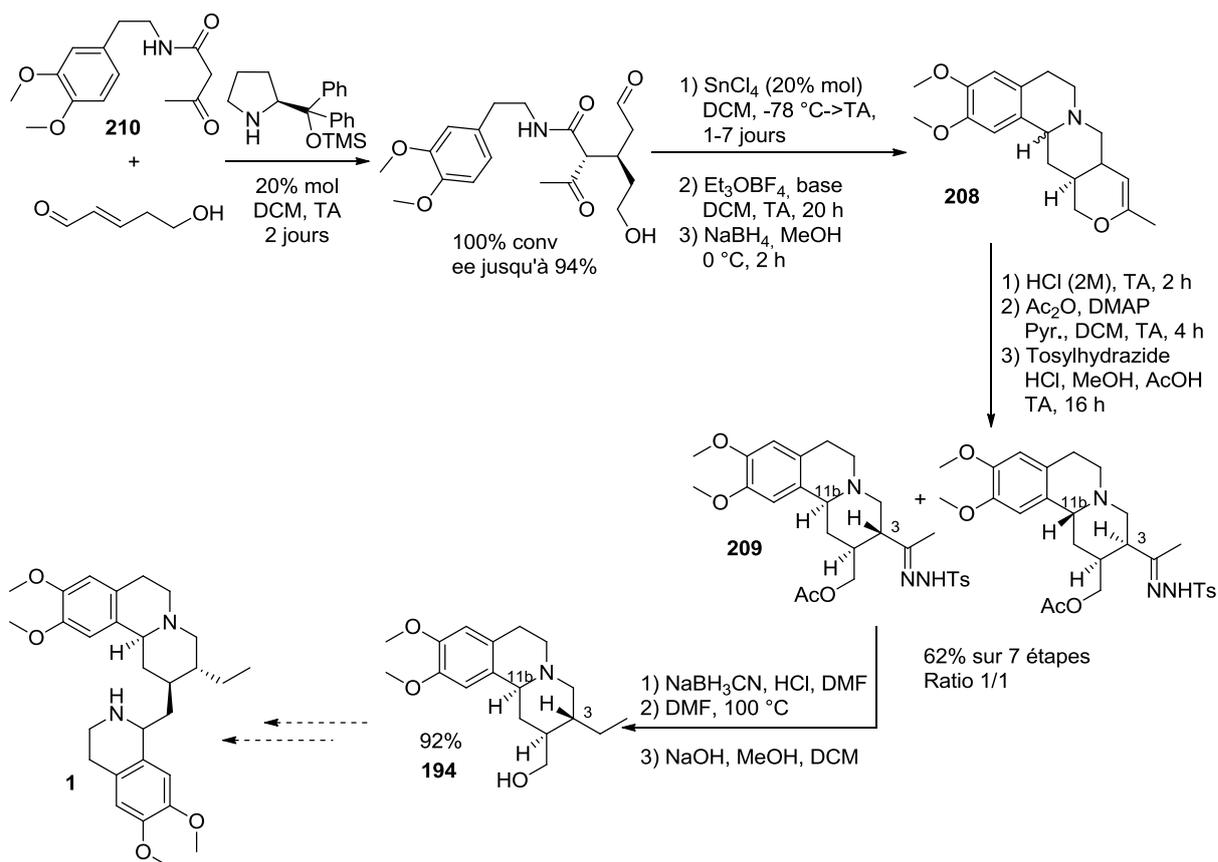


Schéma 102 : Synthèse formelle de l'émétine par Franzén

En conclusion, la majorité des synthèses de l'émétine passe par l'intermédiaire clé **142** ou par sa forme réduite : le protoémétinol **194**. Le cycle THIQ, présent sur ces deux structures, nécessite souvent un grand nombre d'étapes et la présence de groupements électrodonneurs. Ces contraintes rendent difficile la synthèse d'analogues de l'émétine permettant de faire varier cette partie hétérocyclique.

La synthèse d'analogues de l'émétine ayant des substitutions différentes, voire des hétérocycles différents sur sa partie nord, dans le but de réaliser une étude de structure-activité sur l'induction de l'apoptose présente donc un grand intérêt dans le contexte actuel de la recherche anticancéreuse. Avant de nous intéresser à la synthèse d'analogues de l'émétine, nous allons passer en revue les quelques analogues de l'émétine déjà étudiés afin de déterminer les positions modulables.

3. Analogues existants

Bien que l'émétine **1** ait fait l'objet de nombreuses études d'activité, nous avons trouvé relativement peu de publications présentant des analogues synthétiques testés pour leur activité cytotoxique.

La première modification concerne la stéréochimie de la position C_1 . L'émétine naturelle possède une configuration *R* au niveau de ce carbone. L'inversion de cette configuration (isoémétine)

conduit à une perte totale d'activité (**Figure 37**).^{160b, 181} La présence d'un hydroxyle en cette position (klugine) entraîne aussi une perte d'activité.¹⁸²

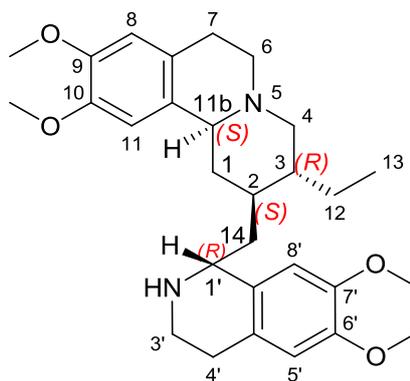


Figure 37 : Numérotation et stéréochimie de l'émétine naturelle

Concernant la position C_{11b}, nous n'avons relevé qu'une synthèse sans aucun test d'activité biologique.¹⁸³

L'introduction d'une insaturation au niveau des deux centres C₂ et C₃ (2,3-deshydroémétine) entraîne une légère chute d'activité (80% de l'activité de l'émétine *in vitro*).¹⁸⁴ Cependant, cette modification combinée à la déprotection de l'un des méthoxy en C_{6'} ou C_{7'} mène à une perte quasi-totale d'activité (3% de l'activité de l'émétine *in vitro*). L'étude *in vivo* de Mead tend à montrer que toute autre modification de la 2,3-deshydroémétine abouti à une perte d'activité.¹⁸⁵

Récemment, l'équipe de Opatz a synthétisé des 2-aza-analogues de l'émétine.¹⁸⁶ Cette modification conduit à la suppression de ce centre stéréogène. Cependant, les auteurs affirment que ces analogues sont protonés au niveau des deux azotes naturels de l'émétine (N₅ et N₂) à pH physiologique,¹⁸⁷ laissant par conséquent une possibilité de changement conformationnel à cette position. Les analogues, ainsi synthétisés, ont une activité dix fois plus faible que l'émétine naturelle. L'analogue 2-aza de l'isoémétine montre une légère activité (0,5% de l'émétine). Les auteurs ont aussi synthétisé un 2-aza-analogue de l'émétine ne présentant pas le cycle aromatique sud qui s'est avéré dépourvu d'activité antitumorale.

¹⁸¹ (a) Troconis, M.; Ma, W. W.; Nichols, D. E.; McLaughlin, J., "Molecular modeling study of tubulosine and other related ipecac alkaloids." *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1998**, *12*, 411. (b) Klausmeyer, P., *et al.*, "Separation and SAR study of HIF-1 alpha inhibitory tubulosines from *Alangium cf. longiflorum*." *Planta Med.* **2008**, *74*, 258.

¹⁸² Muhammad, I., *et al.*, "Antiparasitic alkaloids from *Psychotria klugii*." *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 962.

¹⁸³ Kametani, T.; Surgenor, S. A.; Fukumoto, K., "Studies on the syntheses of heterocyclic compounds. Part 875. The total stereoselective retro mass spectral synthesis of (+/-)-emetine." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 920.

¹⁸⁴ Gupta, R. S.; Krepinsky, J. J.; Siminovitch, L., "Structural determinants responsible for the biological activity of (-)-emetine, (-)-cryptopleurine, and (-)-tylocrebrine - Structure-activity relationship among related compounds." *Mol. Pharmacol.* **1980**, *18*, 136.

¹⁸⁵ Jondorf, W. R.; Abbott, B. J.; Greenber.Nh; Mead, J. A. R., "Increased lifespan of leukemic mice treated with drugs related to (-)-emetine." *Chemotherapy* **1971**, *16*, 109.

¹⁸⁶ Koelzer, M.; Weitzel, K.; Goeringer, H. U.; Thines, E.; Opatz, T., "Synthesis of bioactive 2-aza-analogues of ipecac and *Alangium* alkaloids." *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1456.

¹⁸⁷ Yperman, J.; Mullens, J.; Francois, J. P.; Vanpoucke, L. C., "Calorimetric and potentiometric investigation of diethylenetriamine and its *N*-methyl-substituted derivatives in aqueous solution." *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 298.

La dernière modification relevée dans la littérature concerne la présence des quatre groupements méthoxy en C₉, C₁₀, C_{6'}, et C_{7'}.^{160b, 182, 188} La déprotection de l'alcool en C_{6'} (céphaline) ne modifie pas l'activité cytotoxique comparée à l'émétine. Confirmant l'importance de la configuration en C_{1'}, l'isocéphaline n'est pas active. L'analogue présentant des OH libres en C₁₀ et C_{6'} est actif dans un même ordre de grandeur que l'émétine alors que l'analogue complètement déméthylé perd toute activité.

En conclusion, il ressort que la configuration en C_{1'} est cruciale et que les modifications apportées jusqu'ici suppriment facilement l'activité cytotoxique de l'émétine. Aucune activité biologique concernant des analogues modifiés en position C₁ et C₃ n'a été rapportée. La **Figure 38** regroupe les principales modifications que nous souhaitons apporter au squelette de l'émétine naturelle.

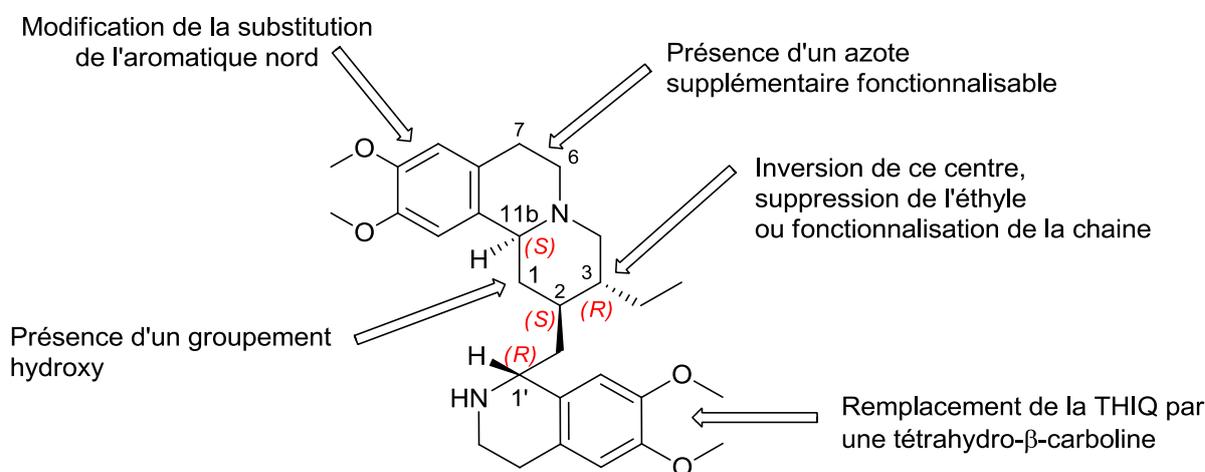


Figure 38 : Modifications proposées de l'émétine

4. Travaux antérieurs

La stratégie proposée par P. Hermange reposait sur l'analogie structurale entre l'intermédiaire clé **142** et **162** obtenu dans le chapitre précédent (**Figure 39**).

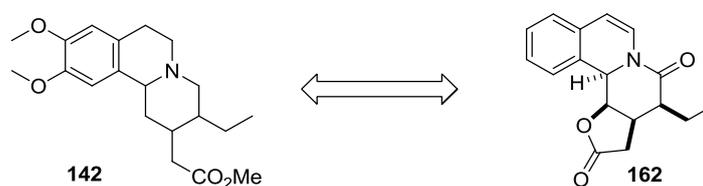


Figure 39 : Analogie entre **142** et **162**

Une fois l'analogue **162** en main, P. Hermange a essayé d'ouvrir la lactone par l'homovératrylamine en présence de triméthylaluminium (**Schéma 103**).¹⁸⁹ La difficulté de cette étape

¹⁸⁸ (a) Pettit, G. R., *et al.*, "Antineoplastic agents. 536. New sources of naturally occurring cancer cell growth inhibitors from marine organisms, terrestrial plants, and microorganisms." *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 438. (b) Sakurai, N., *et al.*, "Cytotoxic Alangium alkaloids from *Alangium longiflorum*." *Phytochemistry* **2006**, *67*, 894.

¹⁸⁹ Tietze, L. E.; Rackelmann, N.; Muller, I., "Enantioselective total syntheses of the Ipecacuanha alkaloid emetine, the Alangium alkaloid tubulosine and a novel benzoquinolizidine alkaloid by using a domino process." *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2722.

vient de la rétro-cyclisation très aisée de l'amide en la lactone de départ **162**. Par exemple, une simple solubilisation dans le chloroforme deutéré à température ambiante conduit à un mélange 1/1 **162/211** en 5 heures. Cette difficulté a été partiellement résolue par la protection de l'alcool libre responsable de la rétro-cyclisation au moyen d'un groupement acétyle. Le dérivé **212** a été obtenu avec un rendement de 48% à partir de **162**. Par ailleurs, les essais visant à effectuer une oxydation/réduction *in situ* de cet alcool n'ont jamais permis d'isoler les produits souhaités.

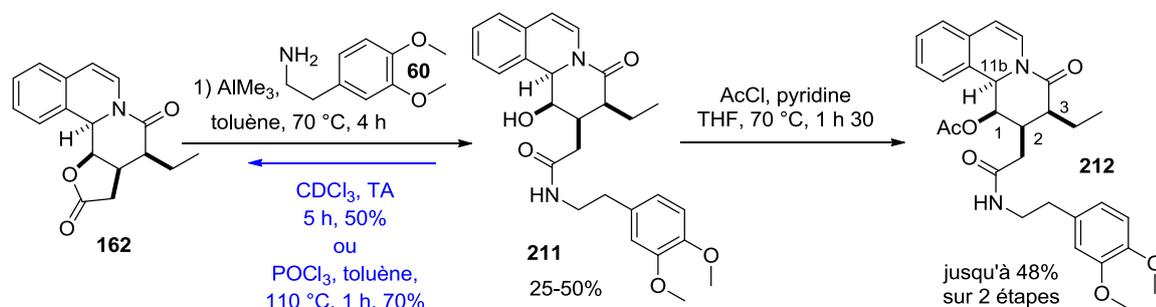


Schéma 103 : Ouverture de la lactone **162**

Ensuite, **212** a été cyclisé par une réaction de Bischler-Napieralski pour conduire à **213** qui a été réduit par hydrogénation avec du Pd/C pour conduire à un mélange de **214** réduit uniquement au niveau des positions C₆-C₇ et de **215** réduit également au niveau des positions C_{1'} et C_{2'} (**Schéma 104**). Ce dernier a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère dont la configuration n'a pas pu être déterminée. La réduction de **214** par le borohydrure de sodium a conduit à **215** sous forme d'un mélange de deux diastéréomères 2/1. L'amide **215** a ensuite été réduit en utilisant un mélange AlCl_3/LAH pour conduire à **216** avec conservation du rapport diastéréomérique de 2/1 et un rendement de 45%.

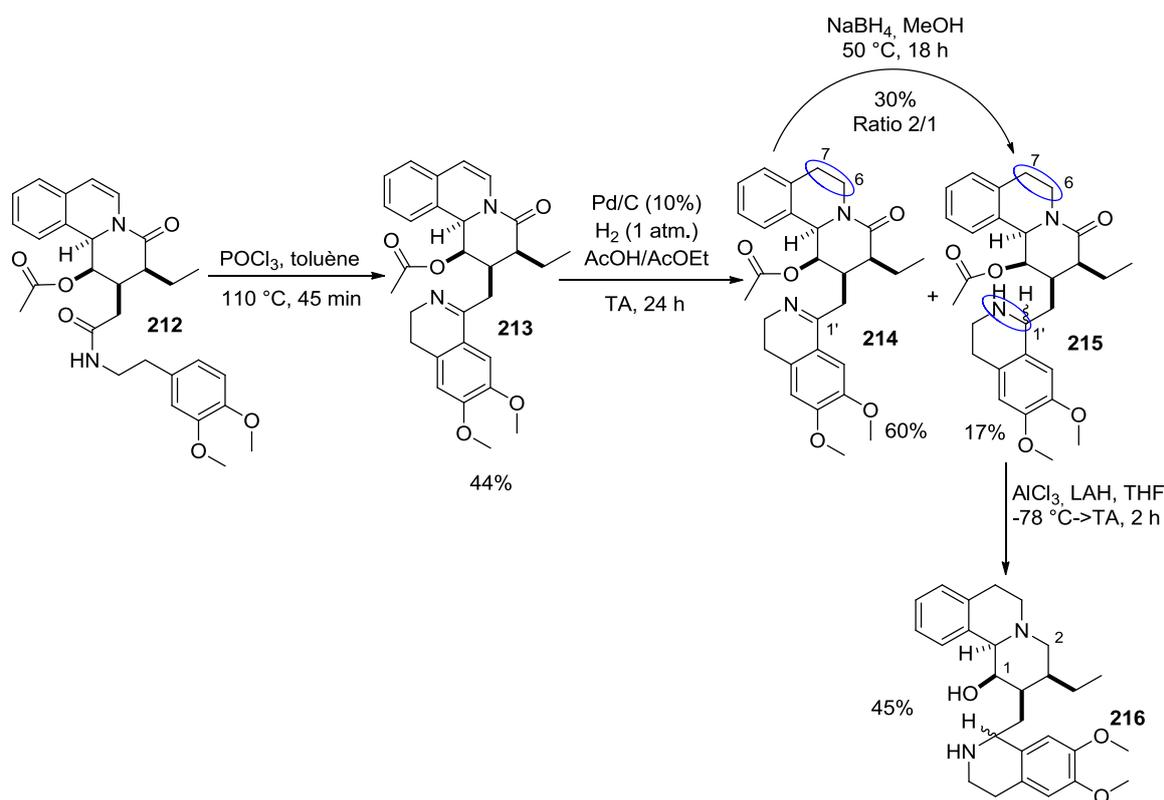


Schéma 104 : Fin de la séquence de P. Hermange

B. Vers la synthèse d'analogues de l'émétine

1. Essais d'optimisation de la séquence de P. Hermange

Les optimisations apportées à la synthèse de la lactone **162** concernant la réaction de Mannich et la cyclisation ont été décrites lors du chapitre précédent. La difficulté majeure que nous avons rencontrée dans cette synthèse vient de la séquence suivante : ouverture de la lactone / protection de l'alcool / réaction de Bischler-Napieralski. Les conditions utilisées par P. Hermange n'étaient que peu reproductibles.

a) Ouverture de la lactone par formation d'un amide

Optimisation des conditions de P. Hermange

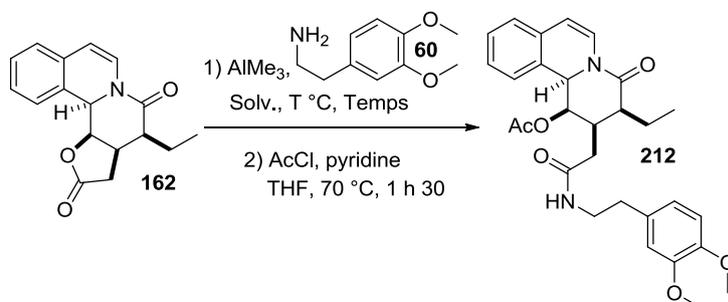
Lorsque que nous avons essayé de reproduire la séquence ouverture de la lactone / protection de l'alcool, nous avons obtenu des rendements non reproductibles compris entre 10% et 50%. Nous avons cherché à améliorer les rendements et surtout la reproductibilité de cette séquence. Voici les principaux résultats.

La publication originale de Weinreb nous a conduit à changer de solvant.¹⁹⁰ L'utilisation de DCM à reflux sur 16 heures a permis une augmentation du rendement qui reste modeste (jusqu'à 25%, **Tableau 15**, entrées 1 et 3). Nous avons ensuite fait varier la quantité d'amine et d'aluminium (de 1,2 à 5 équivalents) permettant d'améliorer le rendement de 5%. Une filtration sur silice avant

¹⁹⁰ Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M., "Mild, general method for conversion of esters to amides." *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171.

l'étape de protection permettait d'éliminer l'excès d'amine. La préparation préalable de l'amidure de diméthylaluminium n'apporte aucun changement. Les rendements présentés ont été calculés sur la base du produit acétylé **212** obtenu dans les conditions de P. Hermange et non de l'alcool libre. Ils représentent donc des rendements sur deux étapes.

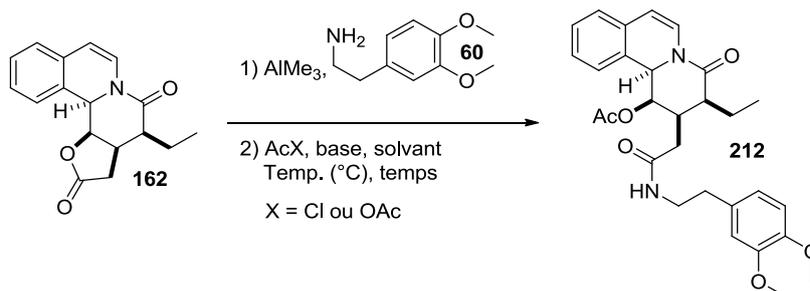
Tableau 15 : Optimisation de l'ouverture de la lactone



entrée	$\text{AlMe}_3/\text{Amine}$ (1/1, équiv.)	Solvant (Temp., °C)	Temps de réaction	Rdt (%)
1	1,2	THF (70 °C)	4 h	15
2	1,2	DCM (40 °C)	4 h	25
3	5	DCM (40 °C)	16 h	30

Nous avons aussi cherché, en parallèle, à améliorer les conditions d'acétylation (**Tableau 16**). Les premiers essais ont été effectués en utilisant les conditions de l'entrée 1 du **Tableau 15** (entrées 1 à 5) puis en utilisant les conditions optimisées de l'entrée 3 du **Tableau 15** (entrées 6 et 7). Les rendements ont été calculés à partir de **162**. L'augmentation du nombre d'équivalents du chlorure d'acétyle et de la base a conduit à une diminution du rendement (entrée 2). En revanche, l'utilisation de la pyridine en tant que solvant a permis d'améliorer le rendement jusqu'à 34% (entrée 3). L'utilisation de 4 équivalents de chlorure d'acétyle a conduit à une chute du rendement (30%, entrée 4). L'utilisation des conditions optimisées d'ouverture de la lactone a permis d'obtenir le produit désiré **212** avec un rendement de 40% (entrée 5). Les essais de changement d'électrophile (Ac_2O , entrée 6) et de base (triéthylamine, entrée 7) ont mené à des baisses de rendement (34% et 0% respectivement).

Tableau 16 : Optimisation de la protection de l'alcool



entrée	AcX (équiv.)	Base (équiv.)	Solvant	Temp. (°C)	Temps	Rdt (%)
1	AcCl (2)	Pyridine (2)	THF	70 °C	1 h 30	30 ^a
2	AcCl (4)	Pyridine (6)	THF	70 °C	1 h 30	20 ^a
3	AcCl (2,5)	Pyridine (30)	/	TA	3 h	34 ^a
4	AcCl (4)	Pyridine (30)	/	TA	3 h	30 ^a
5	AcCl (2,5)	Pyridine (30)	/	TA	3 h	40 ^b
6	Ac ₂ O (10)	Pyridine (30)	/	TA	3 h	34 ^b
7	AcCl (2,5)	Et ₃ N (30)	/	TA	3 h	0 ^b

^a Ouverture de la lactone selon les conditions de l'entrée 1 du Tableau 15

^b Ouverture de la lactone selon les conditions de l'entrée 3 du Tableau 15

Nous avons donc décidé d'utiliser les conditions de l'entrée 5 nous conduisant au meilleur rendement obtenu pour la suite des expériences.

La réaction de Bischler-Napieralski a ensuite été testée sur **212** directement après traitement de la réaction d'acétylation, ce qui nous a conduit au composé **213**, avec un rendement non reproductible de 35% sur les 3 étapes (**Schéma 105**).

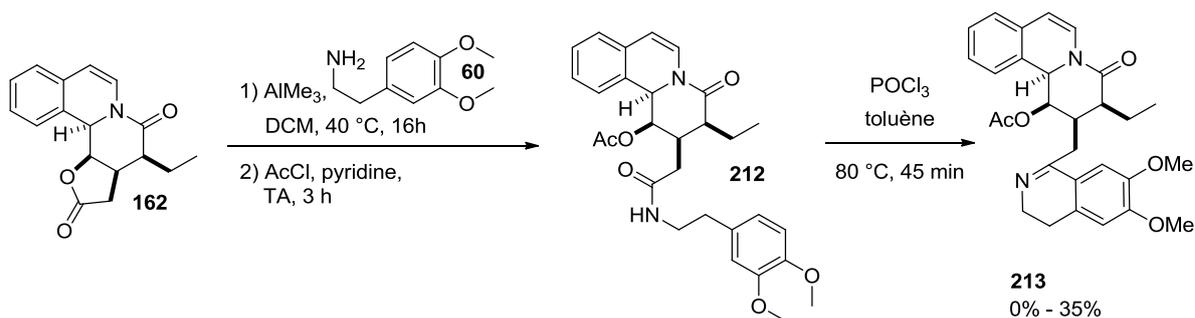


Schéma 105 : ouverture de la lactone / protection de l'alcool / réaction de Bischler-Napieralski

Afin d'améliorer cette séquence, nous nous sommes concentré sur les deux premières étapes de cette synthèse. La première idée a été d'utiliser le couple Ac₂O/DMAP pour la réaction de protection.¹⁹¹ Cette catalyse a permis l'isolement de **213** avec un rendement modéré de 23% sur la séquence.

¹⁹¹ Hassner, A.; Krepski, L. R.; Alexanian, V., "Aminopyridines as acylation catalysts for tertiary alcohols." *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2069.

Ensuite, nous avons testé une catalyse à l'iode moléculaire¹⁹² ainsi qu'une catalyse au chlorure de cobalt¹⁹³ qui nous ont permis de récupérer une grande partie de la lactone de départ **162**. Une publication de Chakraborty décrit une catalyse de la réaction d'acylation à l'argent.¹⁹⁴ Aucune trace de produit désiré n'a pu être isolée en utilisant ces conditions.

Dans l'idée de pouvoir désoxygéner la position C₁ par une réaction de Barton-McCombie, nous avons cherché à protéger l'alcool avec un réactif soufré (**Schéma 106**). Deux réactifs ont été testés : un thioncarbonate¹⁹⁵ et un thionoimidazole¹⁹⁶ en utilisant la pyridine dans le THF à 70 °C. Ces deux réactifs ont mené à la récupération partielle de la lactone **162** et à des produits de dégradation.

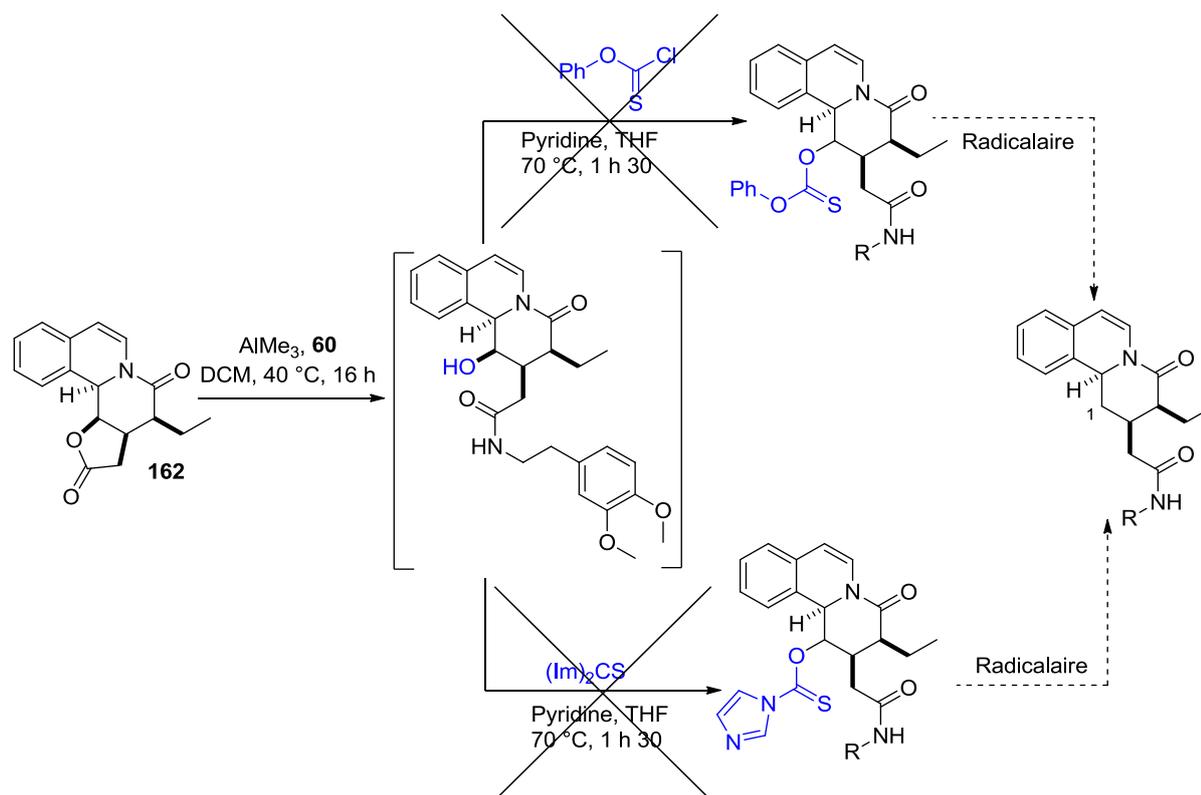


Schéma 106 : Protection de l'alcool par des réactifs soufrés

Aucune des conditions d'acylation de l'alcool généré n'ayant abouti, il est probable que l'azote de l'amide puisse entrer en compétition avec l'alcool vis-à-vis du réactif acylant. L'amide tertiaire ainsi obtenu pourrait subir l'attaque intramoléculaire de l'alcool pour redonner la lactone **162**. Cela n'est qu'une hypothèse et l'isolement de **217** n'est pas une preuve de ce mécanisme.

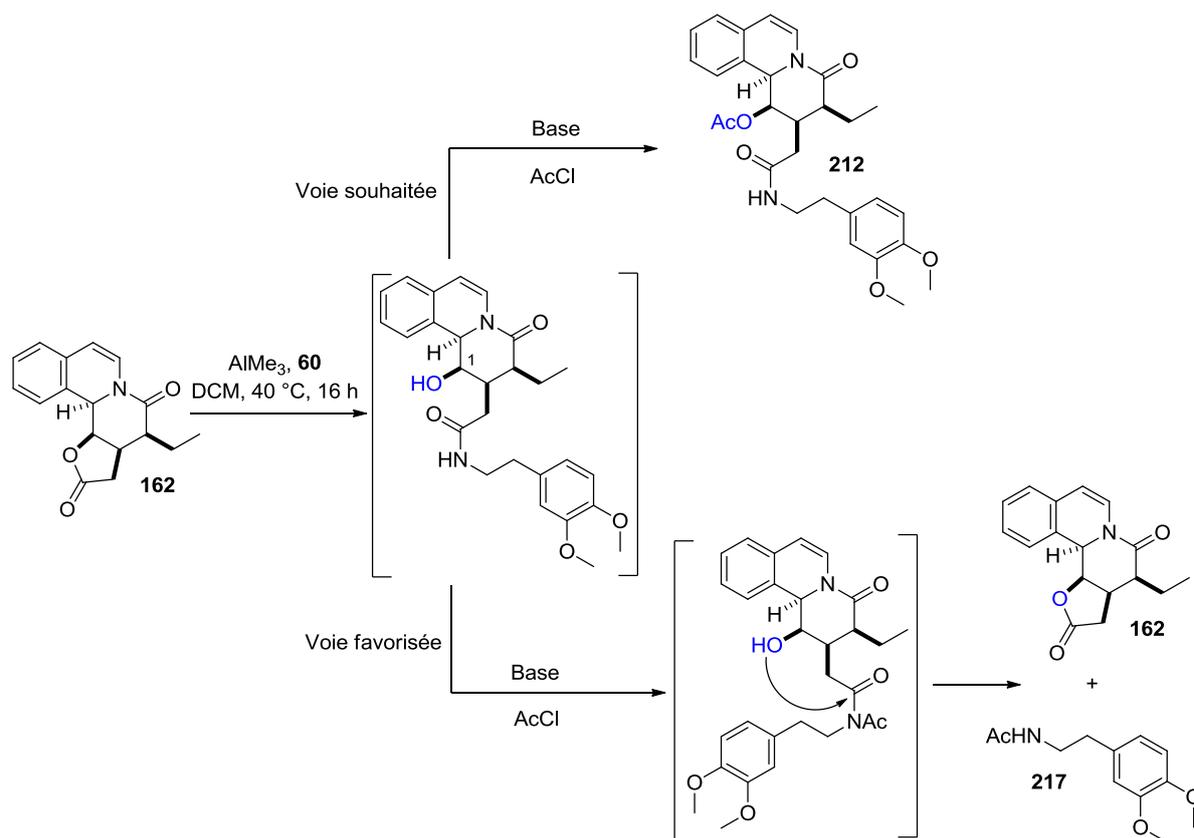
¹⁹² (a) Borah, R.; Deka, N.; Sarma, J. C., "Iodine as an acetyl transfer catalyst." *J. Chem. Research (S)* **1997**, 110. (b) Deka, N.; Kalita, D. J.; Borah, R.; Sarma, J. C., "Iodine as acetylation catalyst in the preparation of 1,1-diacetates from aldehydes." *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1563.

¹⁹³ Ahmad, S.; Iqbal, J., "A new acylation catalyst." *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 114.

¹⁹⁴ Das, R.; Chakraborty, D., "Silver triflate catalyzed acetylation of alcohols, thiols, phenols, and amines." *Synthesis* **2011**, 1621.

¹⁹⁵ Ishikawa, M., *et al.*, "Pseurotin A and its analogues as inhibitors of immunoglobuline E production." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1457.

¹⁹⁶ (a) Lee, Y. S.; Kang, S. S.; Choi, J. H.; Park, H., "Asymmetric synthesis of functionalized benzo[a]quinolizine derivatives via a diastereoselective N-acyliminium ion cyclization." *Tetrahedron* **1997**, 53, 3045. (b) Zlatev, I.; Vasseur, J.-J.; Morvan, F., "Deoxygenation of 5-O-benzoyl-1,2-isopropylidene-3-O-imidazolylthiocarbonyl- α -D-xylofuranose using dimethyl phosphite: an efficient alternate method towards a 3'-deoxynucleoside glycosyl donor." *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3288.

Schéma 107 : Rétrocyclisation favorisée lors de la protection de l'alcool en C₁**Autre méthode d'ouverture de la lactone**

Devant ces difficultés, nous avons voulu utiliser la propriété de l'iodure de triméthylsilyle d'ouvrir les lactones pour conduire à l'ester silylé **218** (Schéma 108).¹⁹⁷ Cet ester silylé peut soit être hydrolysé pour conduire à l'acide **219**, soit être directement piégé par un nucléophile présent dans le milieu tel que l'homovératrylamine **60** pour conduire directement à **220**. La présence de l'iode en C₁ permettrait d'introduire de nombreuses fonctionnalités. Cependant, toutes les conditions testées ont conduit à la dégradation du produit de départ.

¹⁹⁷ (a) Ho, T. L.; Olah, G. A., "Synthetic methods and reactions .29. Cleavage of esters and ethers with iodotrimethylsilane." *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1976**, *15*, 774. (b) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R., "Synthetic methods and reactions .62. Transformations with chlorotrimethylsilane sodium iodide, a convenient in situ iodotrimethylsilane reagent." *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247. (c) Kricheldorf, H. R., "Ring-opening of lactones and cyclic carbonates with bromotrimethylsilane or iodotrimethylsilane." *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1979**, *18*, 689. (d) Kolb, M.; Barth, J., "A convenient preparation of iodoalkyl esters from lactones." *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 763. (e) Jefford, C. W.; McNulty, J.; Lu, Z. H.; Wang, J. B., "The enantioselective synthesis of beta-amino acids, their alpha-hydroxy derivatives, and the N-terminal components of bestatin and microginin." *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1203.

2. Utilisation du malonate

Comme décrit au chapitre précédent, **163** est obtenu par cyclisation du produit de RMV **69** sous la forme de deux diastéréomères (**Schéma 112**).

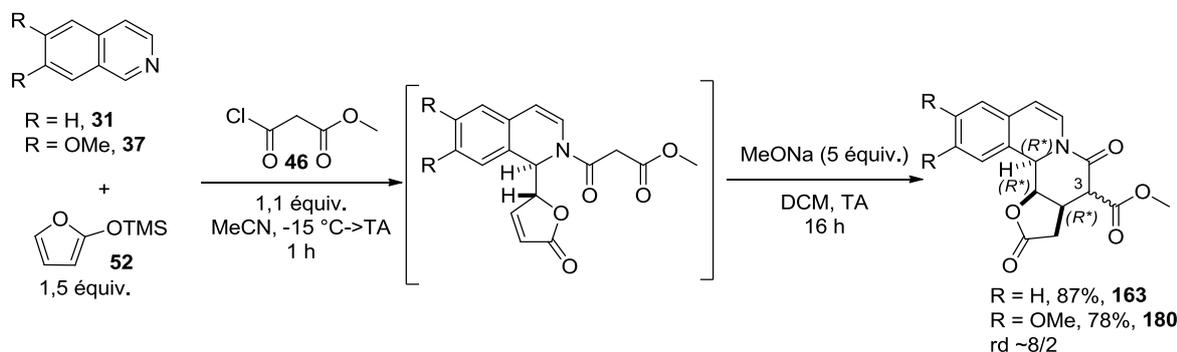


Schéma 112 : Synthèse de **163** par cyclisation de **69**

Nous avons tout d'abord tenté d'alkyler la position C₃ par déprotonation et ajout d'iodure de méthyle sans succès quelles que soient les conditions testées (MeONa, NaH comme base, inversion de l'ordre d'ajout des réactifs, chauffage, **Schéma 113**). Il semble que la position C₃ soit trop encombrée pour être alkylée ou que des contraintes de cycle rendent la déprotonation plus difficile.

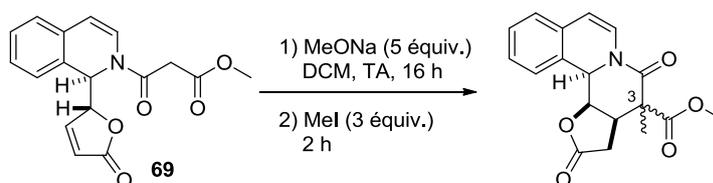


Schéma 113 : Essai d'alkylation

Dans le but d'obtenir des analogues de l'émétine ne possédant pas l'éthyle en position C₃, nous avons mis au point les conditions permettant d'éliminer le groupement ester méthylique en position C₃. Nous avons choisi d'utiliser la réaction de décarbalcoxylation de Krapcho.¹⁹⁹ Cette réaction repose sur la nucléophilie du chlorure en milieu polaire peu solvatant qui vient s'additionner sur le groupement méthyle de l'ester déclenchant ainsi la décarbalcoxylation (**Schéma 114**). Cette réaction nous a permis d'obtenir **171** à partir de **163** avec un rendement de 60% et **221** à partir de **180** avec un rendement de 50%. Un seul diastéréomère a été observé par RMN ¹H après réaction. Ce diastéréomère unique nous a permis de confirmer que les deux diastéréomères obtenus lors de la cyclisation de **163** et **180** sont bien dus au mélange d'épimères en position C₃.

¹⁹⁹ (a) Krapcho, A. P.; Lovey, A. J., "Decarbalkoxylation of geminal diesters beta-keto esters and alpha-cyano esters effected by sodium-chloride in dimethyl sulfoxide." *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957. (b) Posner, G. H.; Shulmanroskes, E. M., "A one-flask multicomponent annulation reaction as the key step in a total synthesis of spirobicyclic (+/-)-beta-vetivone." *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4677.

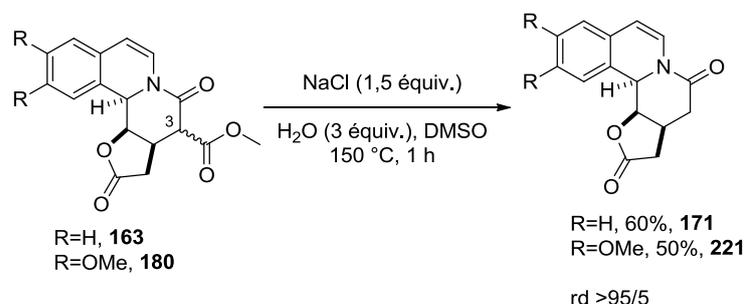


Schéma 114 : Décarbalcoxylation de Krapcho

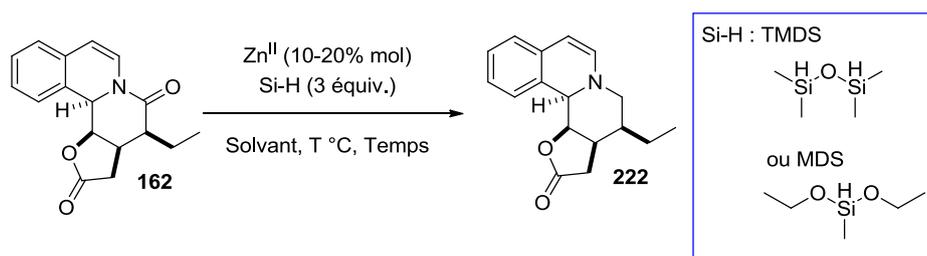
Bien que permettant l'accès à des structures complexes d'intérêt, les difficultés rencontrées lors de l'ouverture de la lactone nous ont amené à envisager d'autres stratégies qui nous permettraient d'arriver aux analogues souhaités de l'émétine **1**.

3. Stratégies alternatives

a) Réduction sélective de l'amide

Dans le cadre de notre synthèse d'analogues, nous avons cherché à réduire sélectivement l'amide en C₄ afin d'obtenir un composé possédant un azote basique. Pour cela, nous nous sommes inspirés des travaux de l'équipe de Beller qui a publié des réductions chimiosélectives d'amides en présence d'ester par des silylanes et une catalyse au zinc (**Tableau 17**).²⁰⁰

Nous avons testé les conditions décrites par Beller pour les amides tertiaires (entrée 1) puis celles pour les amides secondaires (entrée 2). Nous avons ensuite essayé d'inverser les solvants (entrées 3 et 4). Quelques soient les conditions utilisées, les bruts réactionnels consistaient en un mélange complexe dans lequel il n'a pas été possible d'isoler le produit désiré **222**.

Tableau 17 : Réduction sélective de l'amide de **162**

Entrée	Zn ^{II} (% mol)	Si-H	Solvant (T °C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	Zn(OTf) ₂	TMDS	Toluène (100 °C)	6	mélange complexe
2	Zn(OAc) ₂	MDS	THF (65 °C)	40	mélange complexe
3	Zn(OTf) ₂	TMDS	THF (65 °C)	24	mélange complexe
4	Zn(OAc) ₂	MDS	Toluène (100 °C)	30	mélange complexe

²⁰⁰ (a) Das, S.; Addis, D.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M., "Zinc-catalyzed reduction of amides: Unprecedented selectivity and functional group tolerance." *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4971. (b) Das, S.; Addis, D.; Junge, K.; Beller, M., "Zinc-catalyzed chemoselective reduction of tertiary and secondary amides to amines." *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12186. (c) Addis, D.; Das, S.; Junge, K.; Beller, M., "Selective reduction of carboxylic acid derivatives by catalytic hydrosilylation." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6004.

b) Réduction de la lactone

Les alternatives envisagées à l'ouverture de cette lactone ont principalement été basées sur des réactions de réduction (**Schéma 115**) qui pourraient inclure l'amide en C₄.

Il serait possible de réduire totalement la lactone pour obtenir le diol **223** qui pourrait être partiellement réoxydé pour donner un composé de type **224**. Il est aussi envisageable d'effectuer une réduction partielle avec protection de l'alcool en C₁ pour obtenir l'aldéhyde **225** qui, une fois protégé en **224**, pourrait conduire à l'émétine par une réaction de Pictet-Spengler (**Schéma 115**).

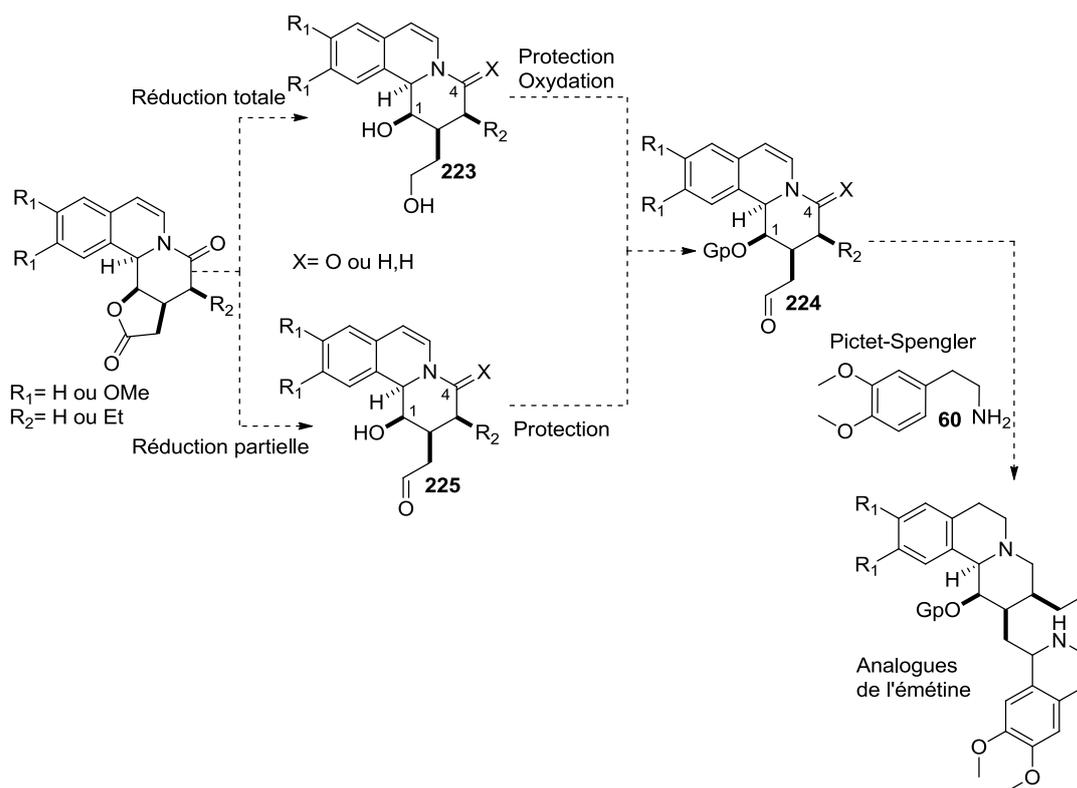


Schéma 115 : Voies de synthèse envisagées après réduction de la lactone

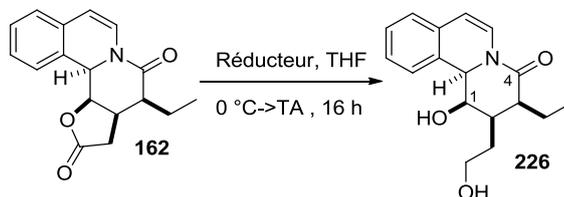
Nous avons principalement testé des réducteurs nous permettant une réduction totale de la lactone **162** conduisant à l'isolement de **226** (**Tableau 18**). Nous avons commencé par le tétrahydroaluminate de lithium (LAH) qui a conduit uniquement à la dégradation de **162** (entrées 1 et 2).²⁰¹ De manière similaire, l'hydrure de diisobutylammonium (Dibal-H) n'a pas permis d'isoler le produit désiré (entrées 3 et 4).²⁰² Le seul résultat positif vient de l'utilisation de borohydrure de

²⁰¹ (a) Ghosh, A. K., *et al.*, "Nonpeptidal P-2 ligands for HIV protease inhibitors: Structure-based design, synthesis, and biological evaluation." *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3278. (b) Aurrecochea, J. M.; Suero, R.; de Torres, E., "Divergent synthetic strategy leading to structurally diverse pyrrolidines and piperidines from common gamma-aminoalkyl butenolide and aldehyde precursors." *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8767.

²⁰² (a) Girard, F.; Demaison, C.; Lee, M. G.; Agrofoglio, L. A., "Synthesis of enantiomerically pure carbocyclic alpha-L-isomeric homonucleosides." *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8745. (b) Agrofoglio, L. A.; Demaison, C.; Toupet, L., "Enantiomeric synthesis of L- (or 1S,2R,3S,5S)-bicyclic 3.1.0 nucleosides." *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8075. (c) Webb, D.; Jamison, T. F., "Diisobutylaluminum hydride reductions revitalized: A fast, robust, and selective continuous flow system for aldehyde synthesis." *Org. Lett.* **2012**, *14*, 568.

lithium qui nous a conduit au produit désiré **226** avec 20% de rendement (entrée 5).²⁰³ L'augmentation du nombre d'équivalents d'hydrure a conduit à une chute du rendement (10%, entrée 6).

Tableau 18 : Essais de réductions



Entrée	Réducteur (équiv.)	Rdt (%)
1	LAH (4)	mélange complexe
2	LAH (5)	mélange complexe
3	Dibal-H (2)	mélange complexe
4	Dibal-H (6)	mélange complexe
5	LiBH ₄ (4)*	20
6	LiBH ₄ (6)*	10

*réaction réalisée dans l'éthanol

L'obtention de **226** avec LiBH₄ avec un rendement de 20% a permis de prouver la faisabilité de la réduction de la lactone. Il serait sans doute possible d'optimiser ce rendement en faisant varier les conditions réactionnelles (solvant, température, utilisation d'I₂, ...).

c) Perspectives

La dernière alternative envisagée consisterait à piéger l'énol formé lors de l'étape de cyclisation pour effectuer une réaction de Mannich sur un sel d'isoquinolinium **227** (Schéma 116). Cette séquence nous permettrait d'obtenir des analogues rigidifiés de l'émétine de type **228**. L'énol **229** pourrait être utilisé directement avant hydrolyse dans une réaction de Mannich ou pourrait être piégé sous la forme d'un éther d'énol silylé **230** qui est lui-même un nucléophile pour une réaction de Mannich. Il est aussi envisageable d'utiliser **229** en tant que réactif dans des réactions de couplage métallo-catalysées.

²⁰³ (a) Bailey, J. L., "Reduction of esters of simple peptides by metal hydrides." *Biochem. J.* **1955**, *60*, 170. (b) Brown, H. C.; Narasimhan, S., "New powerful catalysts for the reduction of esters by lithium borohydride." *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1604.

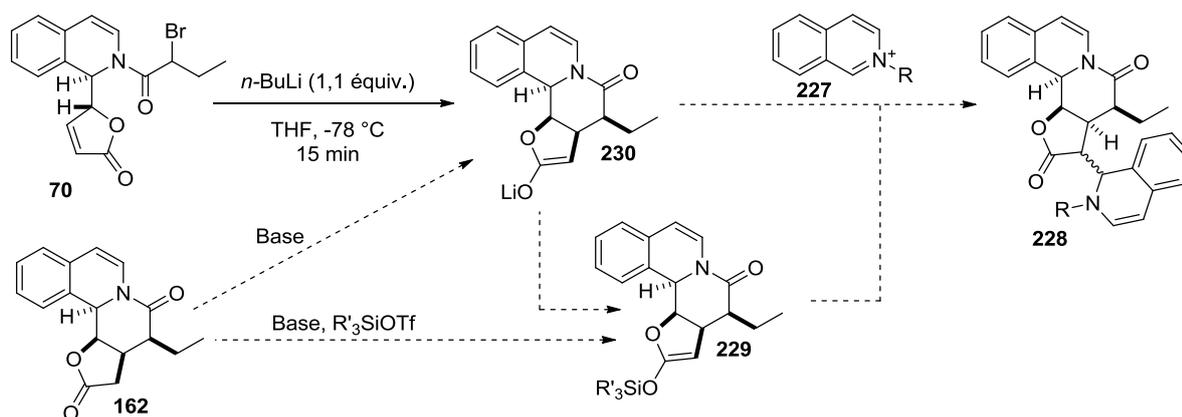


Schéma 116 : Séquence Mannich vinylogue / cyclisation / Mannich

Les premiers tests effectués sur cette voie alternative (piégeage par un isoquinolinium, du TBSOTf ou du chlorure d'acétyl) n'ont pas permis d'isoler les produits attendus. Il serait intéressant de travailler sur la lactone **162** en formant l'énol **229** par déprotonation et de l'utiliser directement ou de la piéger sous forme d'énol silylé **230**.

4. Tests d'activité des intermédiaires de synthèse

Dans le cadre de notre synthèse d'analogues, nous avons fait tester les intermédiaires de synthèse pour leur activité cytotoxique. Les tests ont été effectués à l'ICSN par G. Aubert. Les résultats sont donnés sous la forme de pourcentages d'inhibition de la croissance de cellules KB (carcinome oral humain). Les tests ont été réalisés en triplicat à 10^{-5} M et 10^{-6} M dans le DMSO.

Les cellules ont été mises en contact avec chaque composé étudié à différentes concentrations. Après 72 h d'incubation, la survie des cellules est mesurée en utilisant le réactif « CellTiter-Blue TM » (Proméga, WI, USA). Il s'agit d'une solution tampon contenant de la résazurine **231** (solution bleu foncé) qui permet de mesurer la capacité des cellules à métaboliser la résazurine **231** en résorufine **232** (composé rose très fluorescent). Une cellule viable est apte à effectuer cette réduction tandis qu'une cellule non viable, possédant une faible activité métabolique, ne peut réduire la résazurine **231** (Figure 40). La fluorescence mesurée est proportionnelle au nombre de cellules viables.

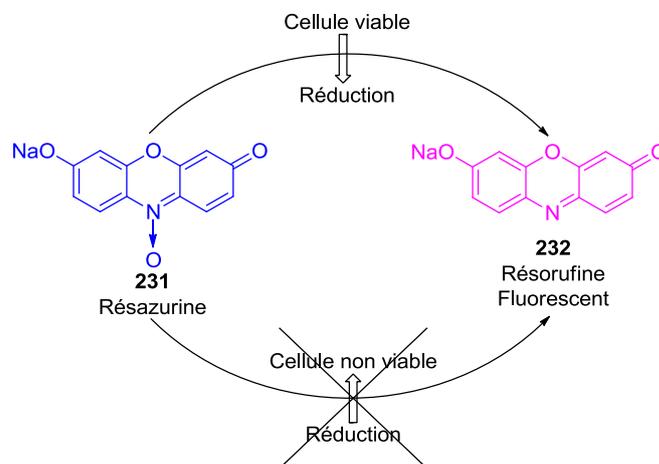
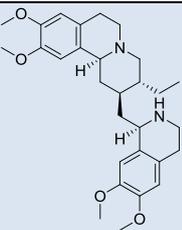
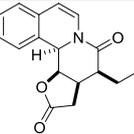
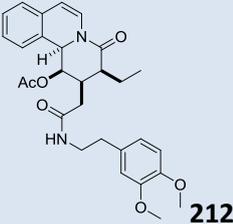
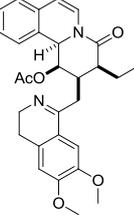


Figure 40 : Principe du test de cytotoxicité

Comme prévu, l'émétine s'est révélée très active aux concentrations testées (**Tableau 19**, entrée 1). En revanche, **162** et **212** ne possédant pas la partie hétérocyclique sud sont totalement inactifs (entrées 2 et 3). Le composé **213** montre une activité cytotoxique très faible même à 10 μM que la présence de l'insaturation sur la partie hétérocyclique sud ainsi que l'amide sur la partie hétérocyclique nord peuvent expliquer. Ce résultat confirme ainsi qu'il faut conserver l'architecture de l'émétine naturelle mais qu'il reste possible d'apporter des modifications.

Tableau 19 : Cytotoxicité des intermédiaires de synthèse

Entrée	Molécule testée	Pourcentage d'inhibition (\pm erreur standard)	
		10^{-5} M	10^{-6} M
1	 Emétine 1	99 \pm 1	100 \pm 1
2	 162	0 \pm 7	0 \pm 9
3	 212	6 \pm 2	0 \pm 4
4	 213	22 \pm 7	3 \pm 4

En conclusion de ce chapitre, nous avons essayé d'optimiser les conditions de la synthèse d'analogues de l'émétine **1** proposée par P. Hermange sans beaucoup de succès. La difficulté majeure de cette voie de synthèse reste l'ouverture de la lactone **162** pour laquelle nous ne sommes pas arrivés à améliorer la reproductibilité. La voie passant par le malonate reste prometteuse une fois que nous serons arrivés à ouvrir cette lactone de manière satisfaisante. Parmi les alternatives envisagées, la réduction de la lactone demanderait encore de l'optimisation avant d'être viable. La séquence Mannich vinylogue / cyclisation / Mannich pourrait se révéler élégante. Les premiers tests d'activité ont permis de confirmer qu'il faut respecter au mieux la structure de l'émétine naturelle sous peine de perdre totalement l'activité cytotoxique.

Conclusion générale

Le premier objectif de cette thèse a été de poursuivre la généralisation de la réaction de Mannich vinylogue découverte par R. Razet et dont une première étude méthodologique a été effectuée par P. Hermange. La variation des « trois composants » de cette réaction de Mannich vinylogue a permis d'étendre la gamme de substrats compatibles. Ainsi, il est possible de faire réagir différents types d'hétérocycles azotés (un ou deux azotes et deux ou trois cycles fusionnés). Nous avons aussi modifié la nature de l'électrophile (chlorure d'acyle, de sulfonyle ou chloroformates) et la nature du nucléophile (silyloxyfurane, silyloxythiophène et silyloxy pyrrole). Dans la majorité des cas, la diastéréosélectivité est supérieure à 90/10 en faveur du diastéréomère R^*,R^* . La configuration relative des centres stéréogènes formés lors de cette réaction a pu être confirmée par l'obtention de nombreux cristaux et donc de clichés de diffraction des rayons X. Les variations apportées à cette réaction multi-composante de Mannich vinylogue sont rassemblées dans le **Schéma 117**.

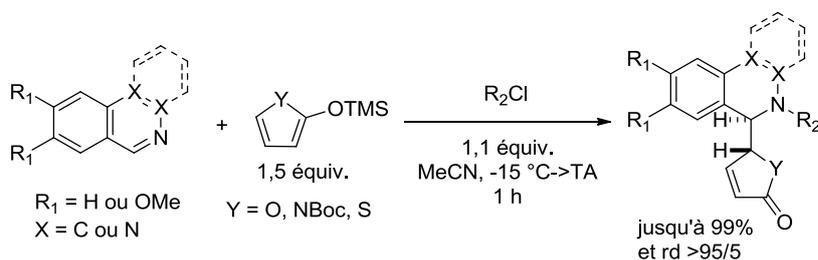


Schéma 117 : Réaction générale de la RMV

Nous avons ensuite continué les efforts de P. Hermange concernant le développement d'une version énantiosélective de cette RMV. L'organocatalyse par les acides phosphoriques s'est révélée décevante et n'a pas permis d'obtenir le produit de RMV. Nous avons ensuite essayé d'induire l'énantiosélectivité par une copule chirale de type oxazolidinone d'Evans ou dipeptide. Les différentes études effectuées montrent la difficulté (voire l'impossibilité) d'obtenir les produits de RMV dont l'azote de la 1,2-dihydroisoquinoléine est libre. Ces produits subissent alors spontanément une réaction de rétro-Mannich détruisant de ce fait les deux centres stéréogènes préalablement formés.

Pour continuer le développement de cette réaction, nous envisageons d'utiliser le concept de réaction hypervinylogue introduit récemment par Casiraghi (**Schéma 118**).²⁰⁴ Cette classe de réaction met en jeu des espèces telles que **233** et nous permettrait d'isoler des structures polyinsaturées de type vinyl / diénylsilyloxyfurane **234**. Ces structures pourraient cycliser dans des réactions de Diels-Alder pour conduire à l'isolement de molécules comme **235** ou **236** par exemple, en fonction de la régiosélectivité.

²⁰⁴ Curti, C., *et al.*, "Catalytic, asymmetric hypervinylogous Mukaiyama aldol reactions of extended furan-based silyl enolates." *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4738.

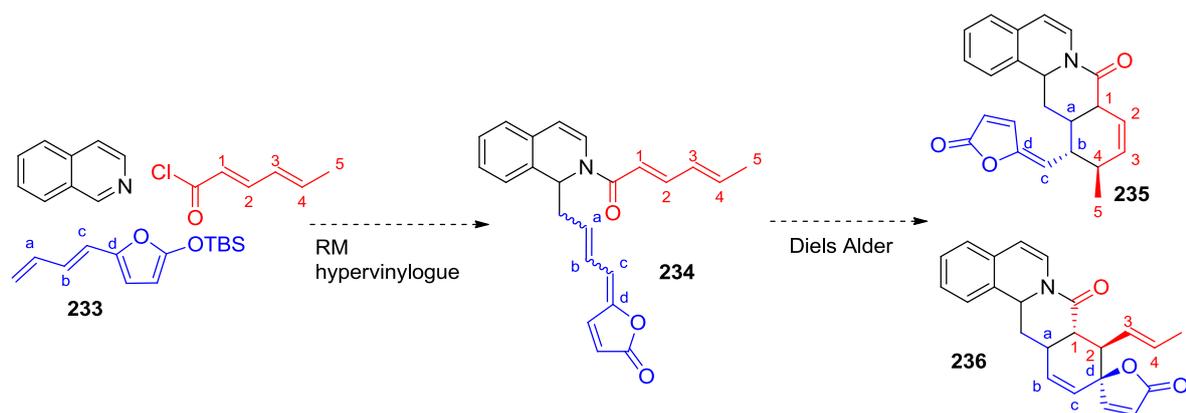


Schéma 118 : Réaction de Mannich hypervinylogue et application potentielle

La suite de mon travail a consisté à appliquer la RMV vers la synthèse d'analogues de molécules naturelles.

Nous avons tout d'abord obtenu les structures tétracycliques d'intérêt par cyclisation des dérivés possédant une fonction brome ou malonique (**Schéma 119**). Les tétracycles souhaités ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 87%. Les composés issus du dérivé bromé ont conduit à l'isolement des produits sous la forme d'un seul diastéréomère alors que les composés issus du malonate ont été obtenus avec des rapports diastéréomériques d'environ 8/2. Des études de modélisation moléculaire ont permis d'apporter des explications quant à l'origine de cette diastéréosélectivité.

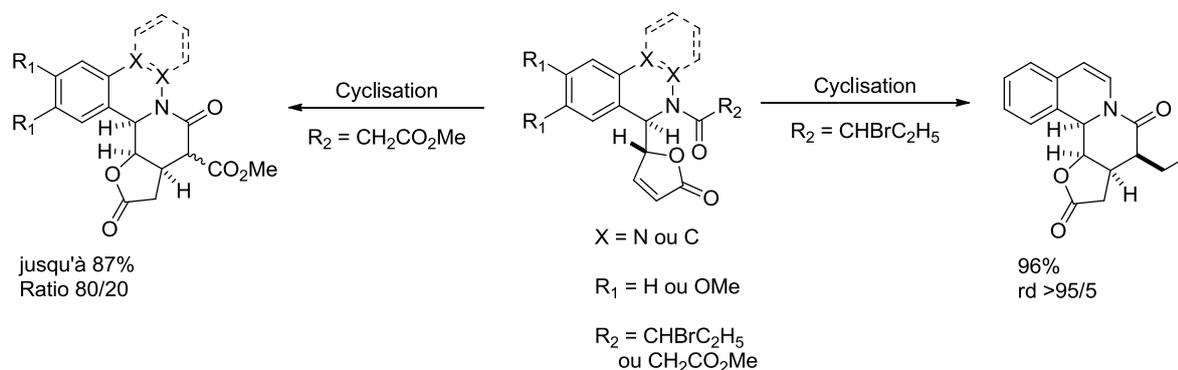
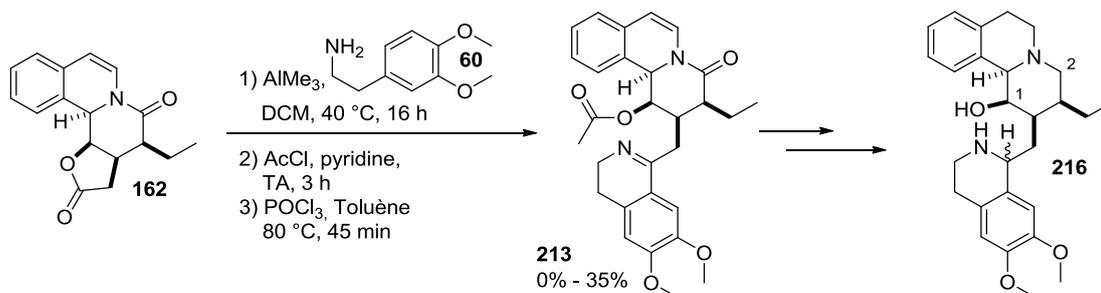


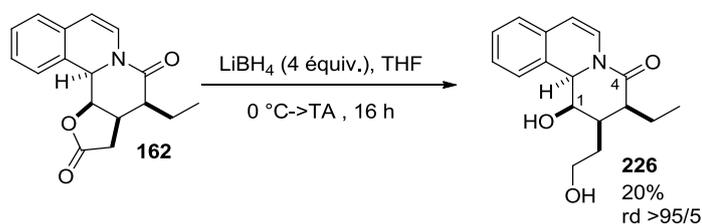
Schéma 119 : Cyclisations

Une fois ces polycycles synthétisés, nous les avons valorisés par la synthèse d'analogues de l'émétine. Nous avons dans un premier temps cherché à optimiser la voie de synthèse proposée par P. Hermange. La difficulté de cette synthèse vient de l'ouverture de la lactone **162** qui permet d'obtenir **213** (**Schéma 120**). Malgré les nombreuses méthodes testées, nous ne sommes pas arrivés à obtenir une méthode reproductible.

Schéma 120 : Ouverture de la lactone **162** pour la synthèse de l'analogue **216**

Nous avons alors envisagé alors des voies alternatives faisant appel à des réductions de cette lactone (Schéma 115).

Ainsi, nous sommes arrivés à isoler le diol **226** prouvant, de ce fait, la viabilité de cette voie de synthèse mais nous n'avons pas pu poursuivre l'optimisation des conditions réactionnelles (Schéma 121).

Schéma 121 : Obtention du diol **226**

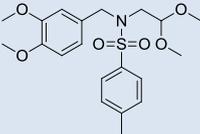
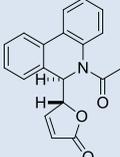
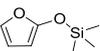
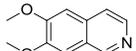
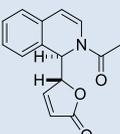
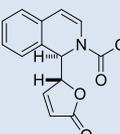
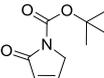
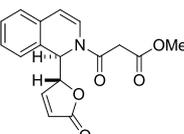
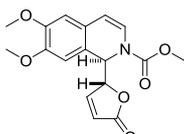
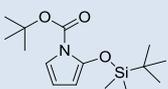
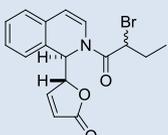
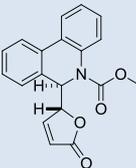
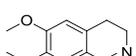
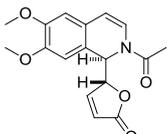
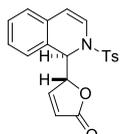
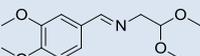
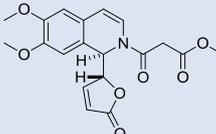
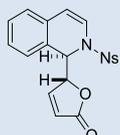
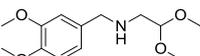
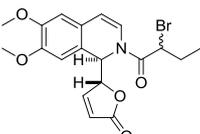
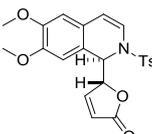
Les tests d'activité cytotoxique effectués sur les intermédiaires obtenus ont permis de confirmer l'importance de maintenir les éléments structuraux primaires de l'émétine naturelle. Cependant, il reste possible d'apporter des modifications et de conserver une petite activité biologique (22% d'inhibition à 10 μM pour **213**).

En conclusion, ces travaux auront permis de généraliser la réaction de Mannich vinylogue hautement diastérosélective en faisant varier les trois composants de cette réaction. Nous avons ensuite utilisé les produits de cette réaction pour obtenir des structures polycycliques complexes. Ces structures nous ont servi dans un troisième temps de produits de départ vers la synthèse d'analogues de l'émétine, un alcaloïde naturel cytotoxique. Les tests biologiques effectués ont montré qu'il était possible d'apporter des modifications à la structure de l'émétine naturelle tout en conservant une partie de l'activité cytotoxique.

Partie expérimentale

I. Molecule index

Part 1

N°	Structure	Page	N°	Structure	Page	N°	Structure	Page
56		142	67		150	74		159
52		143	37		151	75		160
57		144	68		152	77		161
58		145	69		153	78		162
54		146	70		154	79		163
62		147	71		156	80		164
66		148	72		157	81		165
65		149	73		158	82		166

N°	Structure	Page	N°	Structure	Page	N°	Structure	Page
83		167	94		178	104		187
84		168	95		179	106		188
85		169	96		180	107		190
87		171	97		181	108		191
89		172	99		182	109		192
90		173	100		183	110		193
91		174	101		184	111		194
92		176	102		185	112		195
93		177	103		186	113		196

N°	Structure	Page	N°	Structure	Page	N°	Structure	Page
114		197	125		200	104		202
124		199	126		201			

Part 2

N°	Structure	Page	N°	Structure	Page	N°	Structure	Page
162		203	181		209	215		214
163		205	182		210	216		216
171		206	213		211	221		217
173		207	213		212	226		218
180		208	214		214			

II. Experimental

1. General details

Melting points, measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus, are uncorrected. IR spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer.

Proton (^1H) and carbon (^{13}C) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - C^{13} , P^{31} , F^{19} - probe or Dual C^{13} probe) and Avance 500 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe). Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to CDCl_3 (^1H : 7.27; ^{13}C : 77.00). The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, qu: quintuplet, sept: septuplet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). The multiplicity of carbons was given using 2D spectrums (HMQC and HMBC). Some quaternary carbons were determined using HMBC couplings.

UPLC-MS analyses were run using a Acquity Waters UPLC equipped with a Waters LCT Premier XE (ESI ionization) and a Waters Acquity PDA detector, using a column BEH C_{18} 1.7 μm , 2.1 mm \times 50 mm. Gradients were run using water and acetonitrile with a gradient 95/5 to 0/100.. Retention times were expressed in minutes. Temperature: 40 $^\circ\text{C}$. UV detection from 210 to 410 nm. ESI+ detection in the 80–1500 m/z range. Two conditions were used. The first one called **OA1** used a gradient over 11 min with a flow of 0.3 mL/min. The second one called OA2 used a gradient over 5.5 min with a flow of 0.6 mL/min. A UV-purity >97% was found for all compounds.

Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F254 on aluminum plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) and with ninhydrin in ethanol.

Preparative TLC was performed on Merck silica gel 60 F254 glass plates. The term "silica chromatography" refers to open columns performed according to the literature²⁰⁵ using silica gel 60 (Merck, 40-63 μm) or neutral aluminum oxide 90 (Merck) at medium pressure (300 mbar). The term "silica cartridge" refers to purification on CombiFlash apparatus (Serlabo Technologies) using prepacked columns (Interchim IR-50SI) with a gradient of solvent from apolar to polar over 20 column volumes (isocratic elution was used when a UV signal (254 or 300nm) was detected).

All solvents were freshly distilled when required or dried over activated basic alumina.²⁰⁶ All reagents were obtained from commercial suppliers unless otherwise stated.

²⁰⁵ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., "Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution." *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

²⁰⁶ Williams, D. B. G.; Lawton, M., "Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants." *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351.

2. General procedures

General procedure A for the vinylogous Mannich reaction

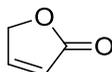
Under argon, the nucleophile (1.16 mmol, 1.5 equiv.) was added to a cooled solution (-15 °C, ice/acetone bath) of azaheterocycle (0.77 mmol, 1 equiv.) in MeCN (8 mL). The electrophile (0.93 mmol, 1.2 equiv.) was slowly added. After stirring for 15 min, the reaction mixture was allowed to reach room temperature over 45 min before being evaporated under reduced pressure without heating. The crude product was purified on a silica cartridge (Heptane/AcOEt or DCM/MeOH 100/0-95/5). In cases where the product was contaminated by 2(5H)-furanone, trituration in Et₂O or dichloromethane/pentane afforded pure solid compound.

General procedure B for the Mannich vinylogous reaction followed by cyclisation of the malonate

Under argon, the nucleophile (1.16 mmol, 1.5 equiv.) was added to a cooled solution (ice/acetone bath) of azaheterocycle (0.77 mmol, 1 equiv.) in MeCN (8 mL, 0.1 M). The electrophile (0.93 mmol, 1.2 equiv.) was added slowly. After stirring for 15 min, the reaction mixture was allowed to reach room temperature over 45 min before being evaporated under reduced pressure without heating. The crude product was dissolved in DCM (40 mL, 0.02M) and MeONa (209 mg, 3.87 mmol, 5 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by the addition of a small amount of NH₄Cl sat and extracted with AcOEt. The organic layers were pooled, dried on MgSO₄ and evaporated. The crude product was purified on a silica cartridge (Heptane/AcOEt).

3. Part 1: Development of the three component vinylogous Mannich reaction

Furan-2(5H)-one 56



Under argon, freshly distilled furfural (103.5 mL, 1.25 mol) was dissolved in DCE (250 mL) containing Na₂SO₄ (150 g). H₂O₂ 30% (275 mL) was added drop-wise over 2 h while heating at 70 °C. The reaction mixture was then heated to reflux overnight, cooled to room temperature and filtered. After separation of the layers, the aqueous layer was extracted twice with 50 mL of DCM. The pooled organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated affording the titled compound (57.2 g, 0.68 mol, **54%**) which was used without further purification in the next step. The spectral properties matched the literature.²⁰⁷

Laboratory code SJ162 - SJ204

Chemical formula C₄H₄O₂

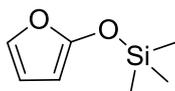
M (g/mol) 84.07

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 (dt, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 6.16 (dt, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 2.3, 1.7 Hz, 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 173.7 (C), 153.0 (CH), 121.5 (CH), 72.2 (CH₂)

²⁰⁷ (a) Nasman, J. H., "3-Methyl-2(5H)-furanone." *Org. Synth.* **1990**, 68, 162. (b) Cao, R. Z.; Liu, C.; Liu, L. Z., "A convenient synthesis of 2(5H)-furanone." *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 215.

2-(Trimethylsilyloxy)furan 52



Under argon, Et₃N (125 mL, 0.88 mol, 1.3 equiv.) was added to **56** (57.2 g, 0.68 mol, 1 equiv.) cooled to -10 °C (ice/acetone bath). TMSCl (113 mL, 0.88 mol, 1.3 equiv.) was then added over 15 min. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and was stirred overnight. The reaction mixture was then diluted in MTBE and filtered. The solid thus obtained was washed twice with MTBE and the solvents were evaporated. The crude thus obtained was then fractionally distilled (110 °C, atm. press., Et₃N then 55 °C, 15 mbar) to provide a clear liquid (43 g, 275 mmol, **40%**). The spectral and analytical data matched those of the commercial compound.²⁰⁸

Laboratory code SJ163-SJ205

Chemical formula C₇H₁₂O₂Si

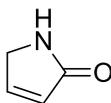
M (g/mol) 156.06

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.84 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 3.2, 2.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 3.2, 1.1 Hz, 1H), 0.31 (s, 9H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 156.9 (C), 132.6 (CH), 111.2 (CH), 83.5 (CH), 0.0 (3C, CH₃)

²⁰⁸ [61550-02-5], Sigma-Aldrich, ref : 308064-5G

1H-Pyrrol-2(5H)-one 57

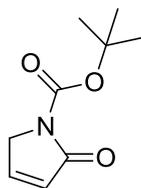


According to the literature,²⁰⁹ H₂O₂ (35%aq, 13 mL, 0,15 mol, 1 equiv.) was slowly added to a solution of pyrrole (13.3 mL, 0.15 mol, 1 equiv.) and barium carbonate (3 g, 15 mmol, 0.1 equiv.) in water (900 mL). The resulting emulsion was refluxed for 4 h. PbO₂ (essential!) was then added portionwise to the hot solution until the end of the effervescence. The reaction mixture was filtrated and concentrated until the reaction mixture took a syrupy consistency. The syrup was diluted in 1,4-dioxane and filtrated. The solids were washed three more times with 1,4-dioxane. The organic layers were pooled, dried over MgSO₄ and evaporated yielding a red oil (9.8 g, 0.118 mmol, **79%**) which was used in the next step without further purification.

Laboratory code	SJ264
Chemical formula	C ₄ H ₅ NO
M (g/mol)	83.09
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.16 (dt, J=5.8Hz, J=1.9Hz, 1H), 6.15(dt, J=5.8Hz, J=1.9Hz, 1H), 4.05 (dd, J=1.9Hz, 2H), 3.68 (s, 1H)

²⁰⁹ Bocchi, V.; Chierici, L.; Gardini, G. P.; Mondelli, R., "On pyrrole oxidation with hydrogen peroxide." *Tetrahedron* **1970**, 26, 4073.

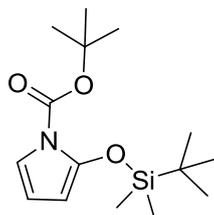
***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrol-2(5*H*)-one 58**



To a solution of **57** (2.0 g, 24 mmol, 1 equiv.) in MeCN (20 mL) at 0 °C, Boc₂O (5.5 mL, 24 mmol, 1 equiv.) and DMAP (147 mg, 1.2 mmol, 0.05 equiv.) were added. The solution was allowed to reach room temperature and stirred for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Heptane/AcOEt 3/7) to yield a pale yellow solid (2.75 g, 15 mmol, **62%**). Spectral and analytical data matched the literature.²¹⁰

Laboratory code	SJ268-269
Chemical formula	C ₉ H ₁₃ NO ₃
<i>M</i> (g/mol)	183.2
Melting point (°C)	66-68
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.20 (dt, <i>J</i> = 6.0, <i>J</i> = 2.1, 1H), 6.18 (dt, <i>J</i> = 6.0, <i>J</i> = 2.1, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 2.1, 2H), 1.58 (s, 9H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 169.1 (C), 149.6 (C), 145.0 (CH), 128.0 (CH), 83.0 (C), 51.6 (CH ₂), 28.1 (3C, CH ₃)
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₉ H ₁₇ N ₂ O ₃ 201.1239, found 201.1248 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₉ H ₁₃ NO ₃ Na 206.0793, found 206.0801
UPLC (OA2, min)	1.50

²¹⁰ Curti, C., *et al.*, "Vicarious silylative Mukaiyama aldol reaction: A vinylogous extension." *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5446.

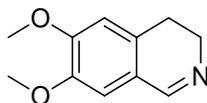
***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]pyrrole 54**

Under argon, **58** (367 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) was dissolved in cooled (-15 °C, ice/acetone bath) DCM (2 mL). Et₃N (297 μL, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) and TBDMSOTf (460 μL, 2.0 mmol, 1 equiv.) were added. After 15 min, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 3 h while reaching room temperature. The solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified on silica cartridge (Heptane/AcOEt) yielding a colorless oil (500 mg, 1.68 mmol, **84%**). The analytics matched the literature.²¹¹

Laboratory code	SJ253
Chemical formula	C ₁₅ H ₂₇ NO ₃ Si
<i>M</i> (g/mol)	297.47
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 6.67 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 5.88 (dd, <i>J</i> = 3.8, 3.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 148.2 (C), 143.6 (C), 113.0 (CH), 108.0 (CH), 92.4 (CH), 82.7 (C), 28.1 (3C, CH ₃), 25.8 (3C, CH ₃), 18.4 (C), -4.8 (C)
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₈ NO ₃ Si 298.1838, found 298.1834
UPLC (OA1, min)	6.98

²¹¹ Curti, C., *et al.*, "Uncatalyzed, diastereoselective vinylogous Mukaiyama aldol reactions in aqueous media: Pyrrole vs furan 2-silyloxy dienes." *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8681.

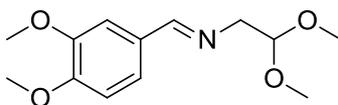
6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline 62



Homoveratrylamine **60** (10.0 g, 55 mmol) was solubilized in ethylformate (44.5 mL, 550 mmol, 10 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvents were removed *in vacuo* to yield the formamide **61** with a total conversion. The formamide **61** was solubilized in toluene (15 mL) and cooled to 0 °C. POCl₃ (30.3 mL, 330 mmol, 6 equiv.) was then added slowly. The reaction mixture was allowed to reach room temperature when the exothermic reaction subsided then heated carefully to 40 °C for 45 min then stirred at room temperature for 5 h. Most of the toluene was removed under reduced pressure and the resulting mixture was poured onto crushed ice, the resulting solution made basic by the addition of 50% NaOH and extracted three times with DCM. The organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated to yield a brown viscous oil. Purification of the crude product by chromatography on silica gel (DCM/MeOH 9/1) yielded the desired product (7.0 g, 36.6 mmol, **66%**).

Laboratory code	SJ046-120
Chemical formula	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂
M (g/mol)	191.22
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.28 (bs, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 159.8 (CH), 151.5 (C), 147.9 (C), 130.0 (C), 121.0 (C), 110.6 (CH), 110.4 (CH), 56.1 (CH ₃), 56.0 (CH ₃), 46.9 (CH ₂), 24.7 (CH ₂)
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₁ H ₁₄ NO ₂ 192.1025, found 192.1016
UPLC (OA2, min)	1.84

N-(3,4-dimethoxybenzylidene)-2,2-dimethoxyethanamine 66

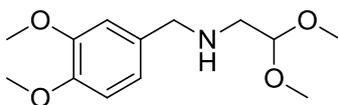


According to the literature,²¹² Aminoacetaldehyde dimethylacetal (5.8 mL, 77.7 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of veratraldehyde (8.6 g, 51.8 mmol, 1 equiv.) in 150 mL of toluene. The reaction mixture was refluxed for 6 h while the water was removed using a Dean-Stark apparatus. The solvent was removed under reduced pressure and the yellow oil thus obtained was dissolved in DCM, washed 4 times with water and dried over Na₂SO₄. Evaporation of the DCM gave a yellow liquid (13.1 g, 51.7 mmol, **99%**) used in the next step without further purification.

Laboratory code	SJ168
Chemical formula	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄
M (g/mol)	253.13
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.23-8.21 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 2H) 3.44 (s, 6H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 163.0 (CH), 151.5 (C), 149.3 (C), 129.4 (C), 123.3 (CH), 110.4 (CH), 108.9 (CH), 104.0 (CH), 63.5 (CH ₂), 55.98 (CH ₃), 55.96 (CH ₃), 54.2 (2CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2934, 2833, 1644, 1511
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₂₀ NO ₄ 254.1392, found 254.1389

²¹² Metzger, A.; Schade, M. A.; Knochel, P., "LiCl-mediated preparation of highly functionalized benzylic zinc chlorides." *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107.

***N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,2-dimethoxyethanamine 65**

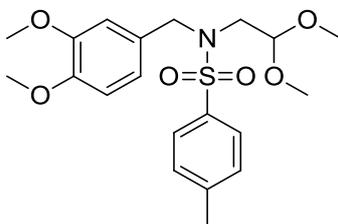


According to the literature,²¹² NaBH₄ (3.9 g, 104.2 mmol, 2 equiv.) was added to a solution of **66** (13.1 g, 51.7 mmol, 1 equiv) in ethanol (50 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature overnight then quenched by the careful addition of water. The aqueous layer was extracted with DCM. The organic layers were combined, washed with water and brine before being dried over MgSO₄. Evaporation of the solvents gave a pale yellow liquid (12.6 g, 49.4 mmol, **95%**) used in the next step without further purification.

Laboratory code	SJ169
Chemical formula	C ₁₃ H ₂₁ NO ₄
<i>M</i> (g/mol)	255.31
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 6.92-6.82 (m, 3H), 4.51 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.38 (s, 6H), 2.77 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 149.0 (C), 148.0 (C), 132.4 (C), 120.3 (CH), 111.4 (CH), 111.0 (CH), 103.9 (CH), 55.95 (CH ₃), 55.86 (CH ₃), 53.9 (2CH ₃), 53.7 (CH ₂), 50.4 (CH ₂)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2935, 2831, 1513
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₂₂ NO ₄ 256.1549, found 256.1540

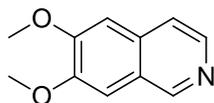
***N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide**

67



According to the literature,²¹² pyridine (5.6 mL, 69.1 mmol, 1.4 equiv.) and tosyl chloride (12.2 g, 64.2 mmol, 1.3 equiv.) were added to a solution of **65** (12.6 g, 49.4 mmol, 1 equiv) in DCM (100 mL) at 0 °C, then allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was poured on NaHCO₃ sat. and extracted with DCM. The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was purified by silica chromatography (Heptane/AcOEt 1/1) yielding a yellow solid (20 g, 48.8 mmol, **99%**).

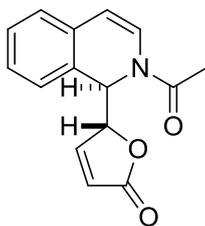
Laboratory code	SJ170-295
Chemical formula	C ₂₀ H ₂₇ NO ₆ S
M (g/mol)	409.50
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.24 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 149.1 (C), 148.6 (C), 143.2 (C), 137.7 (C), 129.6 (2 CH), 128.5 (C), 127.2 (2 CH), 121.1 (CH), 111.4 (CH), 110.7 (CH), 104.0 (CH), 55.9 (CH ₃), 55.7 (CH ₃), 54.6 (2 CH ₃), 52.3 (CH ₂), 48.4 (CH ₂), 21.5 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2935, 2835, 1515
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₃₁ N ₂ O ₆ S 427.1903, found 427.1897

6,7-dimethoxyisoquinoline 37

According to the literature,²¹² HCl (6N, 41 mL) was added to a solution of **67** (22.5 g, 54.9 mmol) in dioxane (550 mL). The reaction mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, the pH was adjusted to 9 using 10% NaOH. After phase separation, the aqueous layer was extracted with DCM. The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was purified by silica chromatography (DCM/MeOH 100/0 then 95/5) yielding a yellow solid (10.2 g, 53.9 mmol, **98%**).

Laboratory code	SJ171-296
Chemical formula	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂
M (g/mol)	189.21
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 9.07 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.06 (s, 6H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 153.0 (C), 150.3 (C), 150.0 (CH), 142.0 (CH), 132.5 (C), 124.7 (C), 119.2 (CH), 105.3 (CH), 104.5 (CH), 56.11 (CH ₃), 56.06 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3015, 2939, 2836, 1501
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₁ H ₁₂ NO ₂ 190.0868, found 190.0868
UPLC (OA2, min)	1.54

(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-2-acetyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5*H*)-one 68



Using AcCl

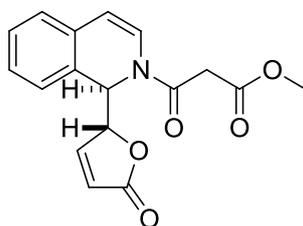
Following general procedure A using AcCl (304 μ L, 4.26 mmol, 1.1 equiv), as the electrophile, isoquinoline (459 μ L, 3.87 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (976 μ L, 5.80 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (39 mL) afforded a white solid (980 mg, 3.84 mmol, **99%**). ¹H NMR showed only one diastereomer.

Using Ac₂O

Following general procedure A using Ac₂O (88 μ L, 0.93 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, isoquinoline (92 μ L, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (195 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white solid (160 mg, 0.93 mmol, **81%**). ¹H NMR showed two diastereomers (dr A/B 90/10).

Laboratory code	SJ127-275
Chemical formula	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃
M (g/mol)	255.27
Melting point (°C)	156-158
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	major diastereomer δ : 7.45 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.92 (dd, <i>J</i> = 5.78, 1.6 Hz, 1H), 5.15 (ddd, <i>J</i> = 4.7, 1.8, 1.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	major diastereomer δ : 172.3 (C), 168.9 (C), 152.0 (CH), 130.5 (C), 128.9 (CH), 127.68 (CH), 127.63 (CH), 126.7 (C), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 122.3 (CH), 110.6 (CH), 84.2 (CH), 54.3 (CH), 21.5 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3058, 1786, 1759, 1671, 1625
MS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₁ H ₁₀ NO 172.1, found 172.1
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₁₄ NO ₃ 256.0974, found 256.0966 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₃ 273.1239, found 273.1234

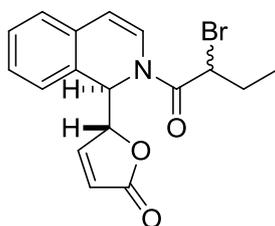
Methyl 3-oxo-3-((*R*)-1-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)isoquinolin-2(1*H*)-yl)propanoate 69



Following general procedure A using **52** (976 μL , 5.80 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, methylmalonate chloride (635 μL , 4.64 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, isoquinoline (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle afforded a pink solid (1.18 g, 3.79 mmol, **97%**). ^1H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ128
Chemical formula	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5$
<i>M</i> (g/mol)	313.30
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	120-122
^1H NMR (300 MHz, DMSO)	δ : 7.56 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.07 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.22 (ddd, <i>J</i> = 4.4, 1.9, 1.7 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO)	δ : 172.2 (C), 167.4 (C), 165.2 (C), 153.5 (CH), 130.5 (C), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (C), 125.6 (CH), 124.6 (CH), 121.2 (CH), 110.0 (CH), 84.1 (CH), 53.6 (CH), 52.1 (CH ₃), 40.5 (CH ₂)
IR (Neat, cm^{-1})	2958, 1745, 1668, 1628
MS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M-lactone] ⁺ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 230.1, found 230.1
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+Na] ⁺ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$ 336.0848, found 336.0859

(5*R)-5-((1*R**)-2-(2-bromobutanoyl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5*H*)-one 70**



Following general procedure A using 2-bromobutanoyl chloride (113 μ L, 0.93 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, isoquinoline (92 μ L, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (182 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (5 mL) afforded diastereomer 1 as a white solid (140 mg, 0.39 mmol, **50%**) and diastereomer 2 as a white solid (130 mg, 0.36 mmol, **46%**).

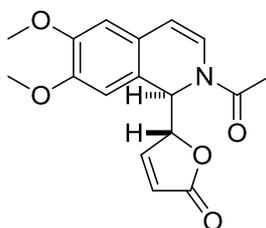
Diastereomer 1

Laboratory code	SJ293-A
Chemical formula	C ₁₇ H ₁₆ NO ₃ Br
M (g/mol)	362.22
Melting point (°C)	135-137
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ : 7.40 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.6 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.02-5.94 (m, 2H), 5.84 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 5.13 (ddd, <i>J</i> = 3.9, 1.9, 1.9 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.14-1.93 (m, 2H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ : 172.2 (C), 167.2 (C), 151.3 (CH), 130.2 (C), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (C), 125.3 (CH), 123.8 (CH), 122.5 (CH), 112.3 (CH), 84.4 (CH), 54.3 (CH), 44.6 (CH), 27.5 (CH ₂), 12.1 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3097, 1977, 1781, 1754, 1665, 1626
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ Br ⁷⁹ 379.0657, found 379.0631 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ Br ⁸¹ 381.0637, found 381.0636 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₆ NO ₃ NaBr ⁷⁹ 384.0211, found 384.0210 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₆ NO ₃ NaBr ⁸¹ 386.0191, found 386.0199 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₁₃ NOBr ⁷⁹ 278.0181, found 278.0173 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₁₃ NOBr ⁸¹ 280.0160, found 280.0153
UPLC (OA2, min)	2.34

Diastereomer 2

Laboratory code	SJ293-B
Chemical formula	C ₁₇ H ₁₆ NO ₃ Br
M (g/mol)	362.22
Melting point (°C)	135-137
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.34 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.00-5.92 (m, 2H), 5.86 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 4.9, 1.9, 1.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.15 (ddq, J = 14.2, 7.3, 7.1 Hz, 1H), 2.01 (ddq, J = 14.2, 7.3, 7.1 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 172.1 (C), 167.4 (C), 152.0 (CH), 130.3 (C), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (C), 125.4 (CH), 123.6 (CH), 122.3 (CH), 111.3 (CH), 84.4 (CH), 55.1 (CH), 44.6 (CH), 28.1 (CH ₂), 12.2 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2983, 2941, 1740, 1668, 1630
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ Br ⁷⁹ 379.0657, found 379.0667 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ Br ⁸¹ 381.0637, found 381.0652 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₆ NO ₃ NaBr ⁷⁹ 384.0211, found 384.0197 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₆ NO ₃ NaBr ⁸¹ 386.0191, found 386.0191 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₁₃ NOBr ⁷⁸ 278.0181, found 278.0182 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₁₃ NOBr ⁸¹ 280.0160, found 280.0161
UPLC (OA2, min)	2.36

(R*)-5-((R*)-2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5H)-one
71



Using AcCl

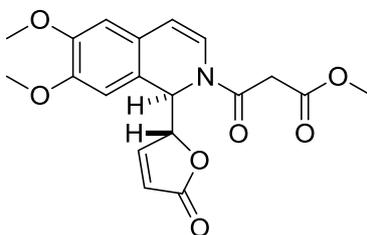
Following general procedure A using acetyl chloride (15 μ L, 0.63 mmol, 1.2 eq.) as the electrophile, **37** (100 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) and **52** (133 μ L, 0.79 mmol, 1.5 eq.) in MeCN (5 mL) afforded a white off solid (140 mg, 0.44 mmol, **84%**). ^1H NMR spectra showed only one diastereomer.

Using Ac₂O

Following general procedure A using Ac₂O (60 μ L, 0.63 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, **37** (100 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (133 μ L, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (5 mL) afforded a white solid (125 mg, 0.40 mmol, **75%**). ^1H NMR showed two diastereomers (dr A/B 85/15).

Laboratory code	SJ281-280
Chemical formula	C ₁₇ H ₁₇ NO ₅
M (g/mol)	315.32
Melting point (°C)	188-190
^1H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	major diastereomer δ : 7.42 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.07 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.90-5.86 (m, 2H), 5.14 (dt, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	major diastereomer δ : 172.3 (C), 168.9 (C), 151.9 (CH), 149.1 (C), 148.4 (C), 123.4 (C), 123.1 (CH), 122.4 (CH), 118.4 (C), 111.1 (CH), 110.5 (CH), 108.1 (CH), 83.7 (CH), 56.3 (CH ₃), 56.0 (CH ₃), 54.1 (CH), 21.5 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2943, 1788, 1745, 1672, 1633, 1519
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₇ NO ₅ Na 338.1004, found 338.1009 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₅ 333.1450, found 333.1451 [M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₈ NO ₅ 316.1185, found 316.1184 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₁₄ NO ₃ 232.0974, found 232.0968
UPLC (OA2, min)	1.61

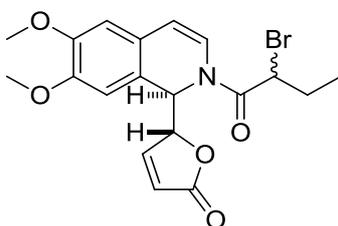
Methyl 3-((*R*)-6,7-dimethoxy-1-((*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)isoquinolin-2(1*H*)-yl)-3-oxopropanoate 72



Following general procedure A using using **52** (666 μ L, 3.96 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, methylmalonate chloride (340 μ L, 3.71 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile and **37** (500 mg, 2.64 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle afforded a yellow solid (600 mg, 1.6 mmol, **61%**) as a mixture of two diastereomers (A/B 90/10).

Laboratory code	SJ145-290-A
Chemical formula	C ₁₉ H ₁₉ NO ₇
M (g/mol)	373.36
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 90/10) δ : 7.41 (dd, <i>J</i> = 5.6, 1.7 Hz, 0.1H, B), 7.36 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.6 Hz, 0.9H, A), 6.64 (s, 0.9H, A), 6.63 (s, 0.1H, B), 6.59 (s, 0.1H, B), 6.51 (s, 0.9H, A), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 0.9H, A), 5.98 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.8 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 5.10 (ddd, <i>J</i> = 4.4, 1.8, 1.7 Hz, 0.9H, A), 5.04 (ddd, <i>J</i> = 6.4, 1.8, 1.8 Hz, 0.1H, B), 3.82-3.77 (m, 6H), 3.71 (s, 0.3H, B), 3.70 (s, 2.7H, A), 3.62 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	major diastereomer δ : 172.2 (C), 167.1 (C), 164.5 (C), 151.7 (CH), 149.2 (C), 148.7 (C), 123.0 (C), 122.5 (CH), 122.0 (CH), 118.8 (C), 111.9 (CH), 111.1 (CH), 108.3 (CH), 83.5 (CH), 56.3 (CH ₃), 55.9 (CH ₃), 54.5 (CH), 52.8 (CH ₃), 40.8 (CH ₂)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2954, 1748, 1668, 1634, 1517
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₇ 391.1505, found 391,1499 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₁₉ NO ₇ Na 396.1059, found 396,1059 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₁₆ NO ₅ 290.1028, found 290.1027
UPLC (OA2, min)	1.70

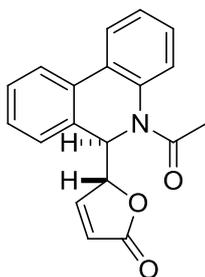
(5*R)-5-((1*R**)-2-(2-bromobutanoyl)-6,7-dimethoxy-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5*H*)-one 73**



Following general procedure A using 2-bromobutanoyl chloride (77 μ L, 0.63 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, **37** (100 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (133 μ L, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (5 mL) afforded a white-off solid (217 mg, 0.51 mmol, **97%**). ^1H NMR spectra showed two diastereomers (A/B 75/25).

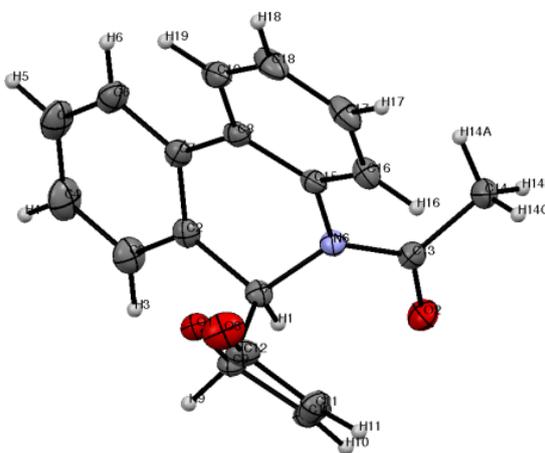
Laboratory code	SJ055
Chemical formula	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{Br}$
<i>M</i> (g/mol)	421.05
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	126-128
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	(2 diastereomers, A/B: 75/25) δ : 7.46 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 0.75H), 7.41 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 0.25H), 6.84-6.69 (m, 2H), 6.65-6.59 (m, 1H), 6.04-5.95 (m, 2H), 5.93 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 0.25H), 5.90 (dd, $J = 5.7, 1.7, 0.75$ Hz), 5.23-5.19 (m, 0.75H), 5.16-5.12 (m, 0.25H), 4.53-4.45 (m, 0.25H), 4.35-4.28 (m, 0.75H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.75H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 2.25H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	(2 diastereomers, A/B: 75/25) δ : 172.2 (C), 167.2 (C), 151.8 (CH, B), 151.2 (CH, A), 149.3 (C), 148.8 (C), 123.2 (C, B), 123.1 (C, A), 122.6 (CH, A), 122.5 (CH, B), 122.0 (CH, A), 121.8 (CH, B), 119.1 (C), 112.2 (CH), 111.3 (CH, B), 111.0 (CH, A), 108.4 (CH, B), 108.3 (CH, A), 84.0 (CH, B), 83.6 (CH, A), 56.3 (CH_3), 56.0 (CH_3), 54.9 (CH, B), 54.2 (CH, A), 44.7 (CH, A), 44.6 (CH, B), 28.0 (CH_2 , B), 27.5 (CH_2 , A), 12.2 (CH_3 , B), 12.08 (CH_3 , A)
IR (Neat, cm^{-1})	2933, 1748, 1665, 1633, 1515
HRMS (ESI $^+$, m/z)	[M+Na] $^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5^{79}\text{BrNa}$ 444.0423, found 444.0423 [M+Na] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_5^{81}\text{BrNa}$ 446.0402, found 446.0425 [M+NH $_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5^{79}\text{Br}$ 439.0869, found 439.0877 [M+NH $_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5^{81}\text{Br}$ 441.0848, found 441.0863 [M-lactone] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3^{79}\text{Br}$ 338.0402, found 338.0392 [M-lactone] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3^{81}\text{Br}$ 340.0371, found 340.0383
UPLC (OA2, min)	2.19 (minor), 2.22 (major)

(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-5-acetyl-5,6-dihydrophenanthridin-6-yl)furan-2(5*H*)-one 74

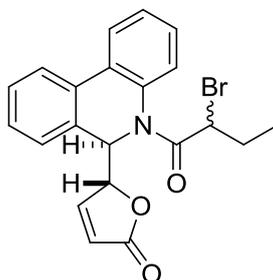


Following general procedure A using AcCl (48 μ L, 0.67 mmol, 1.1 equiv), as the electrophile, phenanthridine (100 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (141 μ L, 0.84 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (6 mL) afforded a white solid (166 mg, 0.54 mmol, **97%**). ^1H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ310
Chemical formula	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
<i>M</i> (g/mol)	305.33
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	170-171
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.90-7.80 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 4H), 7.25 (bs, 1H), 7.11 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.18 (bs, 1H), 5.98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 172.0 (C), 169.8 (C), 152.7 (CH), 132.2 (C), 131.5 (C), 129.2 (CH), 128.5 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.6 (CH), 126.66 (CH), 125.2 (C), 124.5 (C), 123.6 (CH), 122.6 (CH), 83.7 (CH), 55.0 (CH), 22.6 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	3090, 1767, 1752, 1653
HRMS (ESI^+ , m/z)	[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 306.1130, found 306.1133 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ 323.1396, found 323.1394 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ 328.0950, found 328.0951 [M -lactone] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}$ 222.0919, found 222.0916
UPLC (OA2, min)	2.00
X-Ray cristal	



(5R*)-5-((6R*)-5-(2-bromobutanoyl)-5,6-dihydrophenanthridin-6-yl)furan-2(5H)-one 75

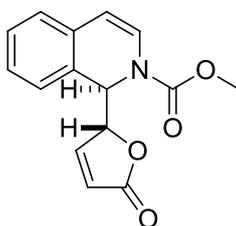


Following general procedure A using 2-bromobutanoyl chloride (81 μ L, 0.67 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, phemanthridine (100 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (141 μ L, 0.84 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (6 mL) afforded an off-white solid (200 mg, 0.48 mmol, **87%**) as a mixture of two diastereomers (A/B 55/45).

Laboratory code	SJ059
Chemical formula	C ₂₁ H ₁₈ NO ₃ Br
M (g/mol)	412.28
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 55/45) δ : 7.90-7.79 (m, 2H), 7.52-7.06 (m, 7H), 6.23-5.81 (m, 2H), 5.20-5.05 (m, 0.55H, A), 5.03-4.95 (m, 0.45H, B), 4.92-4.83 (m, 0.45H, B), 4.64-4.53 (m, 0.55H, A), 2.33-2.01 (m, 1.1H, A), 2.00-1.87 (m, 0.9H, B), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 1.55H, A), 0.64 (t, J = 7.5 Hz, 1.35H, B)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 70/30) δ : 171.9 (C, B), 171.7 (C, A), 169.7 (C, B), 169.2 (C, A), 152.8 (CH, A), 152.3 (CH, B), 134, 5 (C, B), 134.2 (C, A), 132.0 (C, A), 131.7 (C, B), 131.3 (C, A), 131.2 (C, B), 129.4 (CH), 128.9 (C), 128.6 (2 CH, A), 128.5 (2 CH, B), 127.65 (2 CH, B), 127.6 (CH), 127.4 (2 CH, A), 125.1 (CH, A), 125.0 (CH, B), 123.7 (CH, B), 123.65 (CH, B), 127.58 (CH, A), 122.7 (CH, A), 84.2 (CH, A), 83.2 (CH, B), 56.7 (CH, B), 55.4 (CH, A), 46.6 (CH, A), 45.4 (CH, B), 29.8 (CH ₂ , B), 27.9 (CH ₂ , A), 12.3 (CH ₃ , A), 11.7 (CH ₃ , B)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2970, 1752, 1661
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₁₉ NO ₃ Br ⁷⁹ 412.0548, found 412.0557 [M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₁₉ NO ₃ Br ⁸¹ 414.0528, found 414.0552 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ Br ⁷⁹ 429.0814, found 429.0820 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ Br ⁸¹ 431.0793, found 431.0789 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₁₈ NO ₃ Br ⁷⁹ Na 434.0368, found 434.0365 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₁₈ NO ₃ Br ⁸¹ Na 436.0347, found 436.0364 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₅ NOBr ⁷⁹ 328.0337, found 328.0338 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₅ NOBr ⁸¹ 330.0317, found 330.0331
UPLC (OA2, min)	2.50 (minor), 2.53 (major)

(R*)-Methyl 1-((R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)isoquinoline-2(1H)-carboxylate

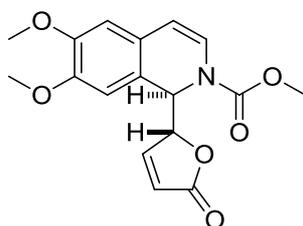
77



Following general procedure A using **52** (195 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, isoquinoline (92 μ L, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and methylchloroformate (70 μ L, 0.93 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile in MeCN (8 mL) afforded a light yellow solid (230 mg, 0.73 mmol, **95%**). ^1H NMR shows two conformers with a ratio of 6/4. ^1H NMR experiment of heating in DMSO (from 297 K to 333 K) showed a coalescence around 313 K with only one diastereomer.

Laboratory code	SJ222
Chemical formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$
<i>M</i> (g/mol)	271.26
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	94-96
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	(2 conformers, A/B 60/40) δ : 7.44 (d, J = 5.9 Hz, 0.6H), 7.38 (d, J = 5.6 Hz, 0.4H), 7.29-6.89 (m, 5H), 5.97-5.83 (m, 2H), 5.81 (d, J = 5.2 Hz, 0.6H), 5.65 (d, J = 5.6 Hz, 0.4H), 5.18-5.15 (m, 0.6H), 5.15-5.11 (m, 0.4H), 3.92 (s, 1.2H), 3.87 (s, 1.8H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	(2 conformers, A/B 60/40) δ : 172.2 (C, A), 172.0 (C, B), 153.4 (C, B), 153.3 (C, A), 151.8 (CH), 130.9 (C, B), 130.7 (C, A), 129.1 (CH, B), 128.9 (CH, A), 127.67 (CH, B), 127.6 (CH, A), 127.3 (CH, A), 127.1 (CH, B), 125.5 (C), 125.2 (CH, B), 125.0 (CH, A), 124.4 (CH), 122.8 (CH, B), 122.6 (CH, A), 109.2 (CH, B), 109.0 (CH, A), 83.5 (CH, A), 82.4 (CH, B), 57.4 (CH, B), 56.5 (CH, A), 53.8 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2964, 1786, 1756, 1697, 1628, 1593, 1570, 1435, 1245
HRMS (ESI, m/z)	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ 289.1188, found 289.1188 $[\text{M-lactone}]^+$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 188,0706, found 188.0710
UPLC (OA1, min)	3.83

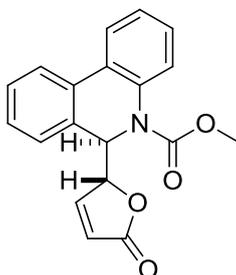
(*R)-methyl 6,7-dimethoxy-1-((*R**)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)isoquinoline-2(1*H*)-carboxylate **78****



Following general procedure A using **52** (133 μ L, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, **37** (100 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and methylchloroformate (48 μ L, 0.63 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile in MeCN (5 mL) afforded a light yellow solid (140 mg, 0.42 mmol, **80%**). ^1H NMR shows two conformers (A/B: 60/40). ^1H NMR experiment of heating in DMSO (from 297 K to 333 K) showed a coalescence of signals around 313 K.

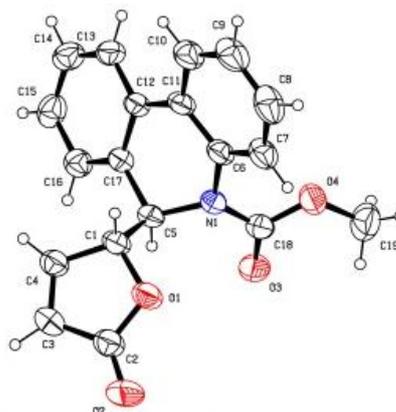
Laboratory code	SJ224-342
Chemical formula	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6$
<i>M</i> (g/mol)	331.32
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	183-185
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	(2 conformers A/B: 60/40) δ : 7.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 0.6H), 7.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.4H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.4H), 6.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.6H), (m, 1H), 6.69 (s, 0.6H), 6.64 (s, 0.4H), 6.58 (s, 1H), 5.89-5.79 (m, 2H), 5.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 0.6H), 5.65 (d, $J = 5.18$ Hz, 0.4H), 5.20-5.14 (m, 0.6H), 5.14-5.08 (m, 0.4H), 3.96-3.84 (m, 9H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	(2 conformers A/B: 60/40) δ : 172.4 (C), 153.0 (C), 151.8 (CH), 148.2 (C), 148.0 (C), 123.4 (CH, B), 122.9 (C), 122.7 (CH + CH, A), 117.7 (C), 111.13 (CH, B), 111.08 (CH, A), 109.1 (CH, B), 108.9 (CH, A), 108.1 (CH), 83.3 (CH, A), 82.8 (CH, B), 56.8 (CH, B), 56.3 (CH_3), 56.1 (CH, A), 55.9 (CH_3), 53.85 (CH, B), 55.80 (CH, A)
IR (Neat, cm^{-1})	2954, 1747, 1711, 1518, 1437, 1260, 1103
HRMS (ESI^+ , m/z)	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ 349.1400, found 349.1407 $[\text{M-lactone}]^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 248.0923, found 248.0926
UPLC (OA1, min)	3.53

(*R)-methyl 6-((*R**)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)phenanthridine-5(6*H*)-carboxylate 79**

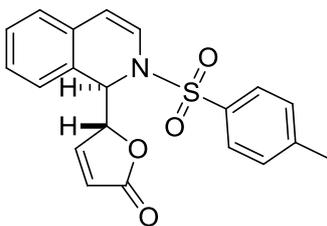


Following general procedure A using **52** (141 μ L, 0.84 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, phenanthridine (100 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and methylchloroformate (51 μ L, 0.67 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile in MeCN (6 mL) afforded a light yellow solid (150 mg, 0.47 mmol, **84%**) slightly contaminated by furanone. ^1H NMR shows two diastereomers (A/B: 90/10).

Laboratory code	SJ312
Chemical formula	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
<i>M</i> (g/mol)	321.33
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	145-147
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B: 90/10) δ : 7.90-7.78 (m, 2H), 7.71 (bs, 1H), 7.55-7.20 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 5.9$ Hz, 0.1H, B), 7.00 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 0.9H, A), 5.99 (dd, $J = 5.8, 1.9$ Hz, 0.9H, A), 5.94 (dd, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 0.1H, B), 5.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.1H, B), 5.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.9H, A), 5.02 (ddd, $J = 7.0, 1.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2.7H, A), 2.84 (s, 0.3H, B)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 172.0 (C), 152.6 (C), 152.4 (CH), 134.4 (C), 131.6 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (C), 125.8 (C), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 122.8 (CH), 82.8 (CH), 58.1 (CH), 53.6 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	3098, 2953, 1768, 1753, 1711
HRMS (ESI^+ , m/z)	[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 322.1079, found 322.1088 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ 339.1345, found 339.1331 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$ 344.0899, found 344.0887 [M-lactone] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 238.0868, found 238.0863
UPLC (OA2, min)	2.19
X-Ray structure	



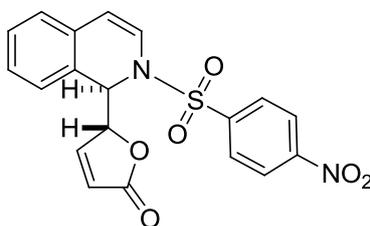
(*R)-5-((*R**)-2-tosyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5*H*)-one 80**



Following general procedure A using tosyl chloride (177 mg, 0.93 mmol, 1.2 equiv.) as electrophile, isoquinoline (92 μ L, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (195 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white-off solid (115 mg, 0.31 mmol, **40%**) contaminated by 10% of 2-(5*H*)-furanone (further purification led to degradation). ^1H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ062
Chemical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$
<i>M</i> (g/mol)	367.42
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 5.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.16 (ddd, <i>J</i> = 5.0, 1.7, 1.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 171.9 (C), 151.6 (CH), 144.5 (C), 135.6 (C), 129.9 (2 CH), 129.6 (C), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (2 CH), 124.9 (CH), 124.3 (CH), 123.6 (C), 122.9 (CH), 111.8 (CH), 84.5 (CH), 57.9 (CH), 21.5 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	1741, 1632, 1352
HRMS (ESI^+ , <i>m/z</i>)	[$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 385.1222, found 385.1217 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SNa}$ 390.0776, found 390.0777 [M -lactone] $^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ 284.0745, found 284.0745
UPLC (OA2, min)	2.44

(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-2-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5*H*)-one 81

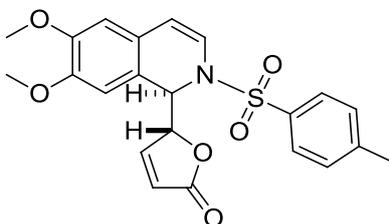


Following general procedure A using nosyl chloride (206 mg, 0.93 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, isoquinoline (92 μ L, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (195 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white solid (260 mg, 0.65 mmol, **84%**). ¹H NMR spectra showed two unseparable diastereomers (A/B 93/7).

Laboratory code	SJ283
Chemical formula	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₆ S
M (g/mol)	398.39
¹ H NMR (300 MHz, DMSO)	major diastereomer δ : 8.27 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.24 (ddd, <i>J</i> = 5.3, 1.9, 1.6 Hz, 1H),
¹³ C NMR (75 MHz, DMSO)	major diastereomer δ : 171.5 (C), 151.3 (CH), 150.4 (C), 143.9 (C), 129.5 (CH), 129.2 (C), 128.4 (CH), 128.0 (2 CH), 127.6 (CH), 125.5 (CH), 124.5 (2 CH), 123.7 (C), 123.35 (CH), 123.29 (CH) 114.3 (CH), 84.0 (CH), 58.4 (CH)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3105, 2255, 1755, 1745, 1530, 1348
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M-H] ⁻ calcd. for C ₁₉ H ₁₃ N ₂ O ₆ S 397.0494, found 397.0493 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₆ S 416.0916, found 416.0915 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O ₄ S 315.0440, found 315.0431
UPLC (OA2, min)	2.33

(R*)-5-((R*)-6,7-dimethoxy-2-tosyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5H)-one

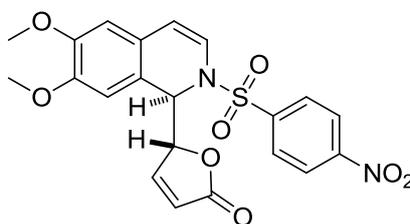
82



Following general procedure A using tosyl chloride (121 mg, 0.63 mmol, 1.2 equiv.) as electrophile, **37** (100 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (133 μ L, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) as nucleophile in MeCN (5 mL) afforded a bright yellow solid (100 mg, 0.24 mmol, **45%**) as a mixture of two diastereomers (A/B: 94/6 from ^1H NMR).

Laboratory code	SJ063
Chemical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$
M (g/mol)	427.47
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 5.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.16 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 1.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 172.0 (C), 151.6 (CH), 149.2 (C), 148.2 (C), 144.4 (C), 135.6 (C), 129.9 (2 CH), 126.6 (2 CH), 123.0 (CH), 122.6 (C), 122.5 (CH), 116.0 (C), 111.7 (CH), 111.2 (CH), 108.0 (CH), 84.9 (CH), 57.5 (CH), 56.3 (CH_3), 55.8 (CH_3), 21.6 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2957, 1751, 1515
HRMS (ESI^+ , m/z)	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 445.1433, found 445.1433 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{SNa}$ 450.0987, found 450.0993 $[\text{M-lactone}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$ 344.0957, found 344.0956
UPLC (OA2, min)	2.26 (minor), 2.31 (major)

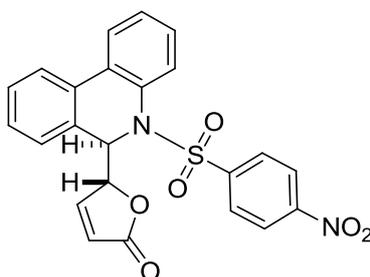
(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-6,7-dimethoxy-2-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5*H*)-one **83**



Following general procedure A using nosyl chloride (141 mg, 0.63 mmol, 1.2 equiv.) as electrophile, **37** (100 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (133 μ L, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) as nucleophile in MeCN (5 mL) afforded a bright yellow solid (200 mg, 0.43 mmol, **82%**) as a mixture of two diastereomers (A/B: 94/6 from ¹H NMR).

<i>Laboratory code</i>	SJ273-302
<i>Chemical formula</i>	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₈ S
<i>M (g/mol)</i>	458.44
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	(Major diastereomer) δ : 8.30 (d, <i>J</i> = 9.0, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.0, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 5.8, <i>J</i> = 1.5, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.5, <i>J</i> = 1.3, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 7.5, 1H), 5.90 (dd, <i>J</i> = 5.8, <i>J</i> = 1.9, 1H), 5.50 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H), 5.23 (dt, <i>J</i> = 5.1, <i>J</i> = 1.7, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	(Major diastereomer) δ : 171.6 (C), 151.2 (CH), 150.4 (C), 149.5 (C), 148.8 (C), 144.0 (C), 127.9 (2 CH), 124.5 (2 CH), 123.3 (CH), 122.1 (C), 121.4 (CH), 116.0 (C), 114.1 (CH), 110.8 (CH), 108.4 (CH), 84.5 (CH), 58.0 (CH), 55.3 (CH ₃), 55.9 (CH ₃)
<i>IR (CDCl₃, cm⁻¹)</i>	3106, 1783, 1754, 1530, 1516, 1347,
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₈ S 476.1128, found 476.1148 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O ₆ S 375.0651, found 375.0663
<i>HRMS (ESI⁻, <i>m/z</i>)</i>	[M-H] ⁻ calcd. for C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₈ S 457.0711, found 457.0704
<i>UPLC (OA1, min)</i>	4.24 (minor), 4.27 (major)

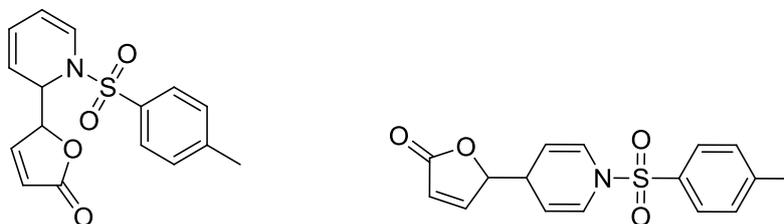
(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-5-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-5,6-dihydrophenanthridin-6-yl)furan-2(5*H*)-one 84



Following general procedure A using nosyl chloride (148 mg, 0.67 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, phenanthridine (100 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (141 μ L, 0.84 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (6 mL) afforded a white solid (70 mg, 0.16 mmol, **28%**). ¹H NMR showed only one diastereomer complexed with 1 equiv of Et₂O.

Laboratory code	SJ321
Chemical formula	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ S
M (g/mol)	448.45
Melting point (°C)	209-211
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ : 7.90-7.85 (m, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.33-7.16 (m, 6H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 5.94 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 5.13 (ddd, <i>J</i> = 6.0, 1.8, 1.6 Hz, 1H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ : 171.3 (C), 151.6 (CH), 149.8 (C), 142.0 (C), 132.4 (C), 130.4 (C), 129.56 (C), 129.54 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (C), 128.2 (2 CH), 127.9 (CH), 124.1 (CH), 123.3 (CH), 123.2 (CH), 123.0 (2 CH), 83.1 (CH), 60.2 (CH)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3104, 1759, 1605, 1528
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₂₃ H ₂₀ N ₃ O ₆ S 466.1073, found 466.1065 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ SNa 471.0627, found 471.0619 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₁₃ N ₂ O ₄ S 365.0596, found 365.0595
UPLC (OA2, min)	2.48

5-(1',2'-Dihydro-2'-N-tosylpyridinyl)-2(5H)-furanone 85-A
And 5-(1',4'-Dihydro-4'-N-tosylpyridinyl)-2(5H)-furanone 85-B



To a solution of pyridine (40.3 μ L, 0.5 mmol) in distilled acetonitrile (0.75 mL) at 0 °C under argon was added tosyl chloride (190 mg, 1.0 mmol) in distilled acetonitrile (0.75 mL), 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)furan **29** (107 mg, 0.55 mmol) and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 20 h. The solution was then poured into an aqueous solution of NaHCO₃ (5% w/w) and extracted three times with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC on silica gel using EtOAc/heptane (2/3) **85-A** as an amorphous off-white solid (11%, 16.6 mg) and **85-B** as a yellow solid (17%, 27.4 mg). A diastereoisomeric ratio of 92:8 was determined by ¹H NMR for **85-A**.

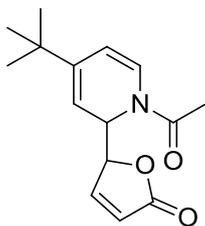
85-A

Laboratory code	PH76-A
Chemical formula	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ S
M (g/mol)	317.36
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	major isomer δ : 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.9 Hz, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 5.18-5.15 (m, 2H), 5.10-5.09 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	major isomer δ : 172.5 (C), 151.5 (CH), 144.6 (C), 135.8 (C), 130.0 (2 C), 126.7 (2 C), 125.6 (CH), 125.2 (CH), 123.0 (CH), 114.6 (CH), 109.0 (CH), 84.5 (CH), 54.5 (CH), 21.6 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	1752, 1347, 1161, 1081, 823, 686, 705, 652
MS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ SNa 340.1, found 340.0

85-B

Laboratory code	PH76-B
Chemical formula	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ S
M (g/mol)	317.36
Melting point (°C)	92-93
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	major isomer δ: 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 5.8, 1.4 Hz, 1H), 6.70 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (dt, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 2H), 3.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	major isomer δ: 172.5(C), 153.7 (CH), 144.7 (C), 134.8 (C), 130.1 (2 C), 126.9 (2 C), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 123.1 (CH), 105.0 (CH), 104.5 (CH), 85.4 (CH), 36.1 (CH), 21.6 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	1742, 1346, 1161, 945, 814, 705, 686, 646
MS (ESI ⁺ , m/z)	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ Na 340.1, found 340.0
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₄ S 335.1066, found 335.1066 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₂ NO ₂ S 234.0589, found 234.0585
UPLC (OA2, min)	2.22

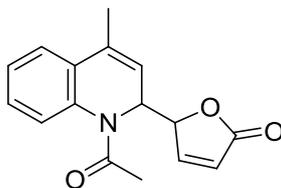
(R*)-5-((R*)-1-acetyl-4-(tert-butyl)-1,2-dihydropyridin-2-yl)furan-2(5H)-one 87



Following general procedure A using AcCl (63 μ L, 0.89 mmol, 1.1 equiv), as the electrophile, *p*-tBu-pyridine (108 μ L, 0.74 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (187 μ L, 1.11 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (7 mL) afforded a white solid (60 mg, 0.23 mmol, **31%**). ^1H NMR showed two diastereomers (A/B 90/10).

Laboratory code	SJ348
Chemical formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
<i>M</i> (g/mol)	261.32
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	156-158
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 7.37 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.7 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1H), 6.00 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.44 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.497 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 172.9 (C), 169.3 (C), 151.8 (CH), 146.2 (C), 125.1 (CH), 121.8 (CH), 121.2 (CH), 108.9 (CH), 108.2 (CH), 83.4 (CH), 51.3 (CH), 33.9 (C), 28.7 (3 CH_3), 21.4 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	3097, 2963, 1786, 1752, 1673, 1651
HRMS (ESI $^+$, <i>m/z</i>)	[M+H] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 262.1443, found 262.1448 [M+NH $_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 279.1709, found 279.1701 [M+Na] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ 284.1263, found 284.1252 [M-lactone] $^+$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$ 178.1232, found 178.1236
UPLC (OA2, min)	2.02 (minor), 2.07 (major)

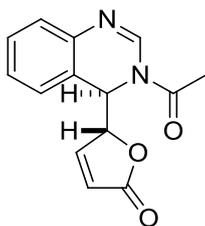
(R*)-5-((R*)-1-acetyl-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-2-yl)furan-2(5H)-one 89



Following general procedure A using AcCl (60 μ L, 0.84 mmol, 1.1 equiv), as the electrophile, Lepidine (93 μ L, 0.70 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (176 μ L, 1.05 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (7 mL) afforded a white solid (120 mg, 0.45 mmol, **64%**). ^1H NMR showed two diastereomers (A/B 60/40).

Laboratory code	SJ349
Chemical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
M (g/mol)	269.30
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B 60/40) δ : 7.30-6.96 (m, 5H), 5.92 (d, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 6.1, 1.3$ Hz, 0.4H, B), 5.75 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 0.6H, A), 5.61-5.30 (m, 1H), 4.88 (ddd, $J = 5.2, 1.8, 1.4$ Hz, 0.6H, A), 4.85-4.81 (m, 0.4H, B), 2.18 (s, 1.2H, B), 2.16 (s, 1.8H, A), 2.07-2.00 (m, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B 60/40) δ : 172.35 (C, B), 172.32 (C, A), 170.5 (C, B), 170.3 (C, A), 152.7 (CH), 135.1 (C), 134.1 (C), 129.1 (C), 127.9 (CH), 125.8 (CH), 124.0 (CH), 122.2 (CH), 122.0 (CH), 83.8 (CH, B), 83.2 (CH, A), 51.7 (CH), 22.67 (CH_3 , B), 22.65 (CH_3 , A), 18.3 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	3075, 2978, 2922, 1786, 1751, 1659
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+H] ⁺ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 270.1130, found 270.1120 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ 287.1386, found 287.1398 [M+Na] ⁺ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ 292.0950, found 292.0938 [M-lactone] ⁺ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}$ 186.0919, found 186.0924
UPLC (OA2, min)	1.84

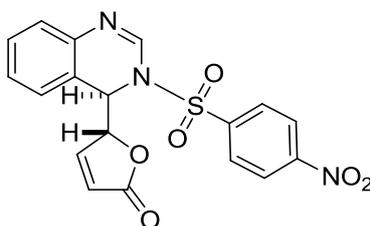
(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-3-acetyl-3,4-dihydroquinazolin-4-yl)furan-2(5*H*)-one 90



Following general procedure A using AcCl (66 μ L, 0.93 mmol, 1.1 equiv), as the electrophile, quinazoline (93 μ L, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (195 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white solid (120 mg, 0.47 mmol, **60%**) slightly contaminated by acetic acid. ¹H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ301
Chemical formula	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃
M (g/mol)	256.26
Melting point (°C)	144-146
¹ H NMR (300 MHz, DMSO)	δ : 8.97 (s, 1H), 7.62-7.39 (m, 5H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, DMSO)	δ : 171.7 (C), 170.4 (C), 153.3 (CH), 149.1 (CH), 133.1 (C), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (C), 121.9 (CH), 120.4 (CH), 85.0 (CH), 51.4 (CH), 21.8 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3087, 1754, 1734, 1648
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₃ 257.0926, found 257.0916 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ Na 279.0746, found 279.0753
UPLC (OA2, min)	1.44

(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-3,4-dihydroquinazolin-4-yl)furan-2(5*H*)-one 91



Following general procedure A using nosyl chloride (204 mg, 0.92 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, quinazoline (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (194 μ L, 1.15 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded diastereomer 1 as a white solid (135 mg, 0.34 mmol, **44%**) and diastereomer 2 as a white solid (50 mg, 0.13 mmol, **16%**).

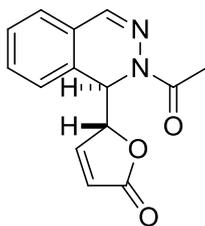
Diastereomer 1

Laboratory code	SJ304-C
Chemical formula	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₆ S
<i>M</i> (g/mol)	399.38
Melting point (°C)	192-194
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ : 8.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 4H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 5.36 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ : 171.2 (C), 150.3 (CH), 143.4 (C), 139.1 (CH), 138.4 (C), 130.6 (CH), 128.4 (2 CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 125.1 (2 CH), 124.6 (CH), 117.8 (C), 83.6 (CH), 55.9 (CH)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3111, 2892, 1760, 1701, 1605, 1527
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₆ S 400.0603, found 400.0595 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₆ SNa 422.0423, found 422.0437 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₀ N ₃ O ₄ S 316.0392, found 316.0389
UPLC (OA2, min)	2.03

Diastereomer 2

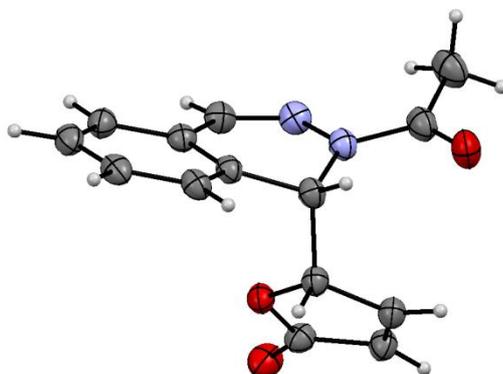
Laboratory code	SJ304-E
Chemical formula	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₆ S
M (g/mol)	399.38
Melting point (°C)	203-205
¹ H NMR (300 MHz, DMSO)	δ: 8.44 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 7.36-7.09 (m, 4H), 6.16 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 6.03-5.90 (m, 1H), 5.3 (ddd, J = 3.0, 2.0, 1.8 Hz, 1H)
¹³ C NMR (75 MHz, DMSO)	δ: 171.6 (C), 153.1 (CH), 150.7 (C), 143.4 (C), 140.3 (CH), 139.1 (C), 129.7 (CH), 128.6 (2 CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 125.3 (2 CH), 122.5 (CH), 118.3 (C), 86.0 (CH), 54.9 (CH)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3111, 2892, 1760, 1701, 1605, 1527
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₆ S 400.0603, found 400.0591 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₁₇ N ₄ O ₆ S 417.0869, found 417.0873 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₆ SNa 422.0423, found 422.0426
UPLC (OA2, min)	2.05

(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-2-acetyl-1,2-dihydrophthalazin-1-yl)furan-2(5*H*)-one 92

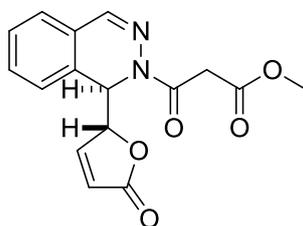


Following general procedure A using AcCl (66 μ L, 0.93 mmol, 1.1 equiv), as the electrophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (195 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded an off-white solid (160 mg, 0.63 mmol, **81%**) slightly contaminated by 2(5*H*)-furanone. ¹H NMR showed two diastereomers (A/B 95/5).

Laboratory code	SJ307
Chemical formula	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃
M (g/mol)	256.26
Melting point (°C)	170-171
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ +10%MeOD)	major diastereomer δ : 7.57 (s, 1H), 7.52-7.36 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.22 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.91 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 5.19 (ddd, <i>J</i> = 3.7, 1.9, 1.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃ +10%MeOD)	major diastereomer δ : 172.9 (C), 172.2 (C), 152.0 (CH), 142.3 (CH), 132.0 (CH), 129.4 (CH), 127.44 (CH), 127.40 (C), 126.1 (CH), 124.4 (C), 122.4 (CH), 84.4 (CH), 51.6 (CH), 21.2 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3123, 3107, 1744, 1662
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₃ 257.0926, found 257.0925 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₆ N ₃ O ₃ 274.1192, found 274.1190 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ Na 279.0746, found 279.0746 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₀ H ₉ N ₂ O 173.0715, found 173.0712
UPLC (OA2, min)	1.61 (minor), 1.64 (major)
X-Ray cristal	



Methyl 3-oxo-3-((R)-1-((R)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)phthalazin-2(1H)-yl)propanoate 93

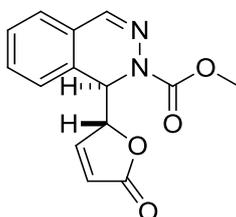


Following general procedure A using **52** (194 μ L, 1.15 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, methylmalonate chloride (99 μ L, 0.92 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle afforded a yellow solid (230 mg, 0.73 mmol, **95%**) as a mixture of two diastereomers (A/B 85/15). NMR Experiment changing of solvent (DMSO) and of heating (up to 80 $^{\circ}$ C) without change in the dr confirmed that the species were diastereomers.

Laboratory code	SJ287
Chemical formula	$C_{16}H_{14}N_2O_5$
M (g/mol)	314.29
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	two diastereomers (A/B 85/15) δ : 7.60-7.01 (m, 6H), 6.15 (d, J = 3.9 Hz, 0.85H, A), 5.99 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 0.15H, B), 5.89 (d, J = 5.4 Hz, 0.15H, B), 5.84 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 0.85H, A), 5.20 (ddd, J = 3.9, 1.9, 1.9 Hz, 0.85H, A), 5.11 (ddd, J = 5.4, 1.9, 1.6 Hz, 0.15H, B), 3.89 (d, J = 16.0 Hz, 0.15H, B), 3.81 (d, J = 16.0 Hz, 0.85H, A), 3.68 (s, 0.45H, B), 3.66 (s, 2.55H, A), 3.59 (d, J = 16.0 Hz, 0.15H, B), 3.56 (d, J = 16.0 Hz, 0.85H, A)
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)	two diastereomers (A/B 85/15) δ : 172.01 (C, A), 171.98 (C, B), 168.2 (C, B), 168.1 (C, A), 167.99 (C, A), 167.97 (C, B), 152.9 (CH, B), 151.7 (CH, A), 143.1 (CH, B), 142.5 (CH, A), 132.2 (CH, A), 131.6 (CH, B), 129.6 (CH, B), 129.5 (CH, B), 128.2 (CH, B), 127.7 (CH, A), 127.0 (C, A), 126.7 (C, B), 126.4 (CH, B), 126.3 (CH, A), 124.3 (C, B), 124.1 (C, A), 122.8 (CH, B), 122.7 (CH, A), 83.5 (CH, A), 83.4 (CH, B), 52.5 (CH_3 , B), 52.44 (CH, B), 52.39 (CH, A), 51.8 (CH_3 , A), 41.0 (CH_2 , A), 40.9 (CH_2 , A)
IR (Neat, cm^{-1})	2953, 1738, 1671, 1389
HRMS (ESI $^+$, m/z)	[M+H] $^+$ calcd. for $C_{16}H_{15}N_2O_5$ 315.0981, found 315.0979 [M+NH $_4$] $^+$ calcd. for $C_{16}H_{18}N_3O_5$ 332.1246, found 332.1243 [M-lactone] $^+$ calcd. for $C_{12}H_{11}N_2O_3$ 231.0770, found 231.0768
UPLC (OA2, min)	1.70

(R*)-methyl 1-((R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)phthalazine-2(1H)-carboxylate

94

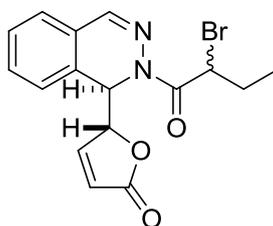


Following general procedure A using **52** (195 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and methylchloroformate (71 μ L, 0.93 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile in MeCN (8 mL) afforded a light yellow solid (110 mg, 0.40 mmol, **52%**). ^1H NMR shows two diastereomers (A/B: 85/15).

Laboratory code	SJ311
Chemical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$
<i>M</i> (g/mol)	272.26
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	169-171
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B: 85/15) δ : 7.66 (s, 0.15H, B), 7.60 (s, 0.85H, A), 7.48-7.10 (m, 5H), 6.02 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 0.15H, B), 5.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 0.85H, A), 5.84 (dd, $J = 5.8, 1.9$ Hz, 0.85H, A), 5.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.15H, B), 5.24-5.17 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 171.7 (C), 154.5 (C), 151.7 (CH), 143.0 (CH), 132.0 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (C), 126.1 (CH), 124.0 (C), 123.0 (CH), 83.0 (CH), 54.3 (CH_3), 54.0 (CH)
IR (Neat, cm^{-1})	3123, 2954, 1744, 1689
HRMS (ESI^+ , m/z)	[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ 273.0875, found 273.0872 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ 290.1141, found 290.1155 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ 295.0695, found 295.0684 [M-lactone] $^+$ calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ 189.0664, found 189.0670
UPLC (OA2, min)	1.47 (minor), 1.51 (major)

(5R*)-5-((1R*)-2-(2-bromobutanoyl)-1,2-dihydrophthalazin-1-yl)furan-2(5H)-one

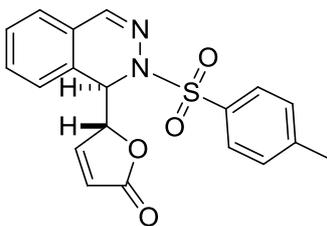
95



Following general procedure A using 2-bromobutanoyl chloride (112 μ L, 0.92 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (194 μ L, 1.15 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded an off-white solid (250 mg, 0.68 mmol, **90%**) as a mixture of two diastereomers (A/B 70/30).

Laboratory code	SJ057
Chemical formula	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₃ Br
M (g/mol)	363.21
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 70/30) δ : 7.63 (s, 0.3H, B), 7.61 (s, 0.7H, A), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 2H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 0.7H, A), 6.16 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 0.3H, B), 5.94 (dd, <i>J</i> = 5.0, 2.0 Hz, 0.3H, B), 5.92 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 0.7H, A), 5.32-5.15 (m, 2H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.07-0.94 (m, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 70/30) δ : 171.9 (C, A), 171.8 (C, B), 170.69 (C,A), 170.66 (C, B), 151.9 (CH, B), 151.1 (CH, A), 143.0 (CH, B), 142.6 (CH, A), 132.34 (CH, B), 132.28 (CH, A), 129.55 (CH, A), 129.50 (CH, B), 128.0 (CH, B), 127.6 (CH, A), 127.3 (C, B), 127.1 (C, A), 126.6 (CH, B), 126.4 (CH, A), 124.24 (C, B), 124.16 (C, A), 123.0 (CH, A), 122.3 (CH, B), 85.3 (CH, B), 83.7 (CH, A), 52.2 (CH, B), 51.5 (CH, A), 44.8 (CH, A), 44.7 (CH, B), 27.8 (CH ₂ , B), 27.4 (CH ₂ , A), 12.1 (CH ₃ , B), 12.0 (CH ₃ , A)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2974, 1741, 1672, 1393
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ Br ⁷⁹ 363.0344, found 363.0345 [M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ Br ⁸¹ 365.0324, found 365.0342 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ Br ⁷⁹ 380.0610, found 380.0591 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ Br ⁸¹ 382.0589, found 382.0607 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₃ Br ⁷⁹ Na 385.0164, found 385.0151 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₃ Br ⁸¹ Na 387.0143, found 387.0148 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OBr ⁷⁹ 279.0133, found 279.0125 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OBr ⁸¹ 281.0113, found 281.0126
UPLC (OA2, min)	2.27 (major), 2.32 (minor)

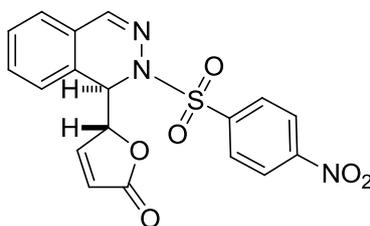
(*R)-5-((*R**)-2-tosyl-1,2-dihydrophthalazin-1-yl)furan-2(5*H*)-one 96**



Following general procedure A using tosyl chloride (176 mg, 0.92 mmol, 1.2 equiv.) as electrophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (195 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white-off solid (150 mg, 0.41 mmol, **54%**). ^1H NMR showed two diastereomers (A/B 90/10).

Laboratory code	SJ065
Chemical formula	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
<i>M</i> (g/mol)	368.41
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B 90/10) δ : 7.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1.8H, A), 7.8 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 0.2H, B), 7.72 (s, 0.1H, A), 7.64 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.6 Hz, 0.1H, B), 7.59 (s, 0.9H, A), 7.50-7.22 (m, 6H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.0 Hz, 0.1H, B), 6.03 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 0.9H, B), 5.81 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.8 Hz, 0.9H, A), 5.18 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 0.1H, B), 5.37 (ddd, <i>J</i> = 5.2, 1.8, 1.8 Hz, 0.9H, A), 5.20 (ddd, <i>J</i> = 5.3, 2.0, 1.8 Hz, 0.1H, B), 2.41 (s, 2.7H, A), 2.39 (s, 0.3H, B)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 171.5 (C), 151.4 (CH), 144.7 (C), 144.3 (CH), 135.1 (C), 132.0 (CH), 129.8 (2 CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2 CH), 125.9 (CH), 125.2 (C), 123.6 (C), 123.3 (CH), 82.8 (CH), 55.2 (CH), 21.6 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	1737, 1596, 1357
HRMS (ESI^+ , <i>m/z</i>)	[<i>M</i> + <i>H</i>] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 369.0909, found 369.0924 [<i>M</i> + NH_4] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 386.1175, found 386.1182 [<i>M</i> + <i>Na</i>] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ 391.0728, found 391.0740 [<i>M</i> -lactone] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 285.0698, found 285.0702
UPLC (OA2, min)	2.17 (minor), 2.22 (major)

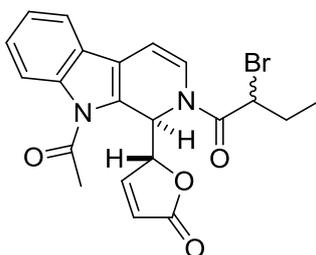
(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-2-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1,2-dihydrophthalazin-1-yl)furan-2(5*H*)-one 97



Following general procedure A using nosyl chloride (204 mg, 0.92 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (194 μ L, 1.15 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white solid (160 mg, 0.40 mmol, **52%**). An aliquot was triturated in CDCl_3 to give the following analytical and spectral data. ^1H NMR spectra showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ283
Chemical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$
<i>M</i> (g/mol)	399.38
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	219-221
^1H NMR (300 MHz, DMSO)	δ : 8.38 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.56-7.42 (m, 4H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H)
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO)	δ : 171.7 (C), 153.7 (CH), 150.2 (C), 145.5 (CH), 143.3 (C), 132.5 (CH), 129.4 (C), 129.1 (2 CH), 127.3 (CH), 127.2 (C), 126.4 (CH), 124.6 (2 CH), 123.2 (C), 122.6 (CH), 85.2 (CH), 54.8 (CH)
IR (Neat, cm^{-1})	3102, 3048, 1750, 1742, 1605, 1523
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 400.0603, found 400.0589 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 417.0896, found 417.0862 [M-lactone] ⁺ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 316.0392, found 316.0390
UPLC (OA2, min)	2.16

(5*R)-5-((1*R**)-9-acetyl-2-(2-bromobutanoyl)-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)furan-2(5*H*)-one 99**

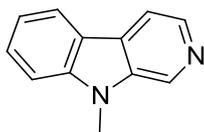


Following general procedure A using 2-bromobutanoyl chloride (69 μ L, 0.57 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, *N*-acetyl- β -carboline²¹³ (50 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (120 μ L, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (5 mL) afforded a white solid (110 mg, 0.25 mmol, **52%**). ¹H NMR spectra shows two diastereomers (A/B 75/25).

Laboratory code	SJ058
Chemical formula	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₄ Br
M (g/mol)	443.29
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 75/25) δ : 7.67-7.59 (m, 3H), 7.38-7.24 (m, 2H), 6.88-6.84 (s, 0.25H, B), 6.82-6.77 (m, 0.75H, A), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 0.75H, A), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 0.25H, B), 6.29-6.18 (m, 1H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 0.25H, B), 4.28-4.13 (m, 0.75H, A), 2.81 (s, 3H), 2.15-1.83 (m, 2H), 1.03-0.82 (m, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃ +10% MeOD)	two diastereomers (A/B 75/25) δ : 173.2 (C), 170.3 (C), 168.1 (C, A), 167.9 (C, B), 152.3 (CH, B), 152.1 (CH, A), 135.4 (C), 126.4 (C), 125.2 (CH), 124.0 (CH), 123.1 (CH, A), 122.8 (CH, B), 121.3 (CH, A), 121.1 (CH, B), 120.6 (C), 119.4 (CH), 116.5 (C), 114.4 (CH), 105.3 (CH, B), 105.1 (CH, A), 86.87 (CH, A), 86.79 (CH, B), 54.8 (CH, B), 51.3 (CH, B), 51.2 (CH, A), 44.69 (CH, A), 27.4 (CH ₂), 27.1 (CH ₃), 11.8 (CH ₃ , A), 10.8 (CH ₃ , B)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2972, 1747, 1688, 1667, 1630
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₄ BrNa 465.0426, found 465.0444

²¹³ Gatta, F.; Misiti, D., "Selenium dioxide oxidation of tetrahydro- β -carboline derivatives." *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1183.

9-Methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole 100

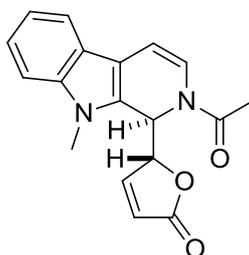


At room temperature, NaH 95% (83 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added to a solution of β -carboline (500 mg, 3 mmol, 1 equiv.) in DMF (12 mL). After stirring for 30 min, the reaction mixture was cooled to 0 °C. MeI (222 μ L, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) was added and the reaction mixture allowed to warm to room temperature overnight. The resulting solution was quenched with water and extracted three times with AcOEt. The organic layers were combined, washed three times with brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was purified on a silica cartridge (Heptane/AcOEt) yielding a light brown solid (475 mg, 2.4 mmol, **88%**). Spectral and analytical data matched the literature.²¹⁴

Laboratory code	SJ211-313
Chemical formula	C ₁₂ H ₁₀ N ₂
M (g/mol)	182.22
Melting point (°C)	103-105
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ : 8.92 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.99, dd, <i>J</i> = 5.3, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 3.98 (s, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ : 141.6 (C), 138.9 (CH), 136.6 (C), 131.8 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (C), 121.8 (CH), 121.0 (C), 119.6 (CH), 114.5 (CH), 109.2 (CH), 29.4 (CH ₃)
HRMS (ESI, <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₁ N ₂ 183.0922, found 183.0927
UPLC (OA1, min)	3.86

²¹⁴ Cao, R. H., *et al.*, "Synthesis, acute toxicities, and antitumor effects of novel 9-substituted beta-carboline derivatives." *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4613.

(*R)-5-((*R**)-2-acetyl-9-methyl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)furan-2(5*H*)-one 101**



Following general procedure A using AcCl (21 μ L, 0.30 mmol, 1.1 equiv), as the electrophile, **100** (50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (63 μ L, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (3 mL) afforded an off-white solid (55 mg, 0.18 mmol, **71%**). ^1H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code SJ308-309

Chemical formula $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

M (g/mol) 308.33

Melting point ($^{\circ}\text{C}$) 157-159

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) δ : 7.60 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J = 5.8, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 5.86 (dd, $J = 5.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 5.19 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

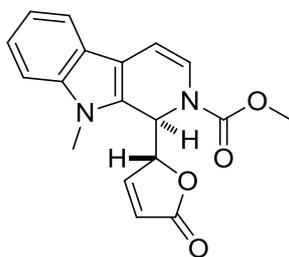
^{13}C NMR (75 MHz , CDCl_3) δ : 171.9 (C), 169.5 (C), 151.5 (CH), 138.1 (C), 126.8 (C), 122.8 (C), 122.7 (CH), 122.5 (CH), 120.5 (CH), 118.3 (2 CH), 110.0 (CH), 108.5 (C), 106.5 (CH), 82.4 (CH), 50.2 (CH), 30.3 (CH_3), 21.8 (CH_3)

IR (Neat, cm^{-1}) 2937, 1738, 1666

HRMS (ESI^+ , m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 309.1239, found 309.1247
 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ 326.1505, found 326.1501
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ 331.1059, found 331.1069
 $[\text{M-lactone}]^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ 225.1028, found 225.1031

UPLC (OA2, min) 2.06

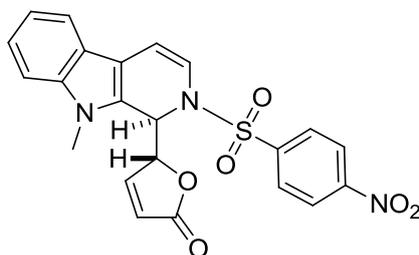
(*R)-methyl 9-methyl-1-((*R**)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-2(9*H*)-carboxylate 102**



Following general procedure A using **52** (69 μ L, 0.41 mmol, 1.5 equiv) as the electrophile, **100** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and methylchloroformate (25 μ L, 0.33 mmol, 1.2 equiv) in MeCN (3 mL) afforded a light brown solid (55 mg, 0.17 mmol, **62%**) as multiple conformers. ^1H NMR experiment in DMSO (heating from 297 K to 353 K) showed a coalescence of signals.

Laboratory code	SJ227-318
Chemical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$
<i>M</i> (g/mol)	324.33
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	103-105
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	(mixture of conformers) δ : 7.66-7.54 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.38-6.17 (m; 2H), 5.85 (dd, $J = 5.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 3H), 3.81 (s, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	(mixture of conformers) δ : 172.0 (C), 154.0 (C), 153.4 (C), 151.5 (CH), 151.0 (C), 138.3 (C), 125.7 (C), 122.8 (CH), 122.4 (CH), 120.3 (CH), 118.3 (CH), 118.1 (CH), 110.0 (CH), 104.4 (CH), 82.6 (CH), 54.0 (CH_3), 52.5 (CH), 30.3 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	3102, 2955, 1737, 1703
HRMS (ESI^+ , m/z)	$[\text{M-lactone}]^+$ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ 241.0977, found 241.0975
UPLC (OA1, min)	4.35

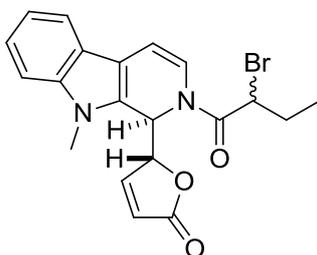
(*R*^{*})-5-((*R*^{*})-9-methyl-2-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2,9-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)furan-2(5*H*)-one 103



Following general procedure A using nosyl chloride (66 mg, 0.30 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, **78** (50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (63 μ L, 0.37 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (3 mL) afforded a white solid (40 mg, 0.09 mmol, **28%**). ¹H NMR showed two diastereomers (A/B 90/10).

Laboratory code	SJ327
Chemical formula	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆ S
M (g/mol)	451.45
Melting point (°C)	209-211
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 90/10) δ : 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1.8H, A), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 0.2H, B), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1.8H, A), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 0.2H, B), 7.76 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.6 Hz, 0.1H, B), 7.58 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.6 Hz, 0.9H, A), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.08 (m, 4H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 0.9H, A), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.8 Hz, 0.1H, B), 6.03 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 0.9H, A), 5.86 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.9 Hz, 0.9H, A), 5.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 0.1H, B), 5.27 (ddd, <i>J</i> = 5.1, 1.8, 1.8 Hz, 0.9H, A), 5.13 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 1.8, 1.7 Hz, 0.1H, B), 3.74 (s, 0.3H, B), 3.71 (s, 2.7H, A)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	major diastereomer δ : 171.2 (C), 150.9 (CH), 150.3 (C), 143.6 (C), 138.0 (C), 127.6 (2 CH), 124.6 (C), 124.4 (2 CH), 123.2 (CH), 123.1 (CH), 122.3 (C), 120.9 (CH), 118.3 (CH), 116.6 (CH), 110.6 (CH), 110.1 (CH), 108.4 (C), 84.3 (CH), 54.2 (CH), 30.3 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3105, 2930, 1757, 1606, 1529
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₂₂ H ₂₁ N ₄ O ₆ S 469.1182, found 469.1161 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆ SNa 474.0736, found 474.0619 [M-lactone] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₄ S 368.0705, found 368.0692
UPLC (OA2, min)	2.50

(5*R)-5-((1*R**)-2-(2-bromobutanoyl)-9-methyl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)furan-2(5*H*)-one 104**

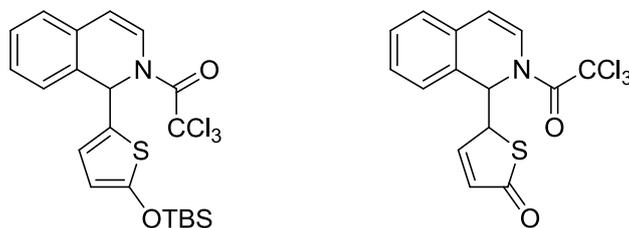


Following general procedure A, using 2-bromobutanoyl chloride (41 μ L, 0.34 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, *N*-methyl- β -carboline **100** (51 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle trimethylsilyloxyfuran **52** (71 μ L, 0.42 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (3 mL) afforded a light yellow solid (85 mg, 0.24 mmol, **84%**). ^1H NMR showed diastereomers (A/B 50/50).

Laboratory code	SJ221
Chemical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$
<i>M</i> (g/mol)	415.28
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	(mixture of diastereomers) δ : 7.64-7.49 (m, 2H), 7.39-7.15 (m, 3H), 6.75-6.55 (m, 2H), 6.43-6.36 (m, 1H), 5.90 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.8 Hz, 0.5H), 5.88 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.7 Hz, 0.5H), 5.29-5.23 (m, 0.5H), 5.22-5.17 (m, 0.5H), 4.63-4.54 (m, 0.5H), 4.48-4.37 (m, 0.5H), 3.84 (2s, 3H), 2.36-2.05 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 +MeOD)	(mixture of diastereomers) δ : 172.0 (C, A), 171.7 (C, B), 168.2 (C, A), 167.8 (C, B), 151.5 (CH, A), 151.3 (CH, B), 138.1 (C), 127.1 (C), 122.77 (CH, A), 122.70 (CH), 122.66 (CH, B), 120.7 (CH, A), 120.6 (CH, B), 118.4 (CH, A), 118.3 (CH, B), 117.2 (CH, A), 117.0 (CH, B), 116.8 (C, A), 116.7 (C, B), 110.09 (CH, A), 110.07 (CH, B), 108.4 (C), 108.1 (CH, A), 107.5 (CH, B), 82.5 (CH, A), 81.5 (CH, B), 51.2 (CH, A), 50.5 (CH, B), 45.2 (CH, A), 44.9 (CH, B), 30.4 (CH_3), 28.1 (CH_2 , A), 27.6 (CH_2 , B), 12.2 (CH_3 , A), 12.1 (CH_3 , B)
IR (Neat, cm^{-1})	2971, 1739, 1665, 1619, 1555, 1469, 1334
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[$\text{M}+\text{NH}_4$] ⁺ calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ ⁷⁹ Br 432.0925, found 432.0928 [M -lactone] ⁺ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ ⁸¹ Br 333.0425, found 333.0428
UPLC (OA1, min)	5.03

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(1',2'-dihydro-2'-*N*-trichloroacetylisoquinolinyl)-thiophene 106-A

And 5-(1',2'-Dihydro-2'-*N*-trichloroacetylisoquinolinyl)-2(5*H*)-thiophenone 106-B



Following general procedure A using isoquinoline (23.7 μ L, 0.2 mmol), trichloroacetyl chloride (24.6 μ L, 0.22 mmol), silyl enol ether **64** (84.9 mg, 0.4 mmol) and EtOAc/heptane (2/3) for preparative chromatography provided **106-A** as a brown pasty solid (39.1 mg, 0.08 mmol, **40%**) and **106-B** as an amorphous brown solid (8.5 mg, 0.017 mmol, **11%**). A diastereoisomeric ratio of 50:50 was determined by ^1H NMR for **106-B**.

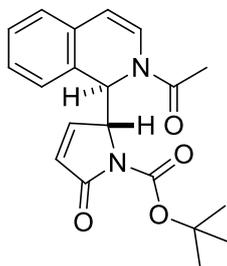
106-A

Laboratory code	PH444-A
Chemical formula	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{SSi}$
<i>M</i> (g/mol)	488.93
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.18-7.01 (m, 4H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 161.3 (C), 158.1 (C), 131.6 (C), 129.3 (C), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 125.4 (CH), 124.0 (2 CH), 112.0 (CH), 107.9 (CH), 92.4 (C), 55.8 (CH), 25.5 (3 CH_3), 18.1 (C), -5.0 (2 CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	1674, 1252, 1048, 833, 776, 666
MS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{SSiNa}$ 510.0, found 510.0

106-B

Laboratory code	PH444-B
Chemical formula	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ S
M (g/mol)	374.67
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 50/50) δ: 7.30-7.09 (m, 6H), 6.25 (dd, J = 6.1 Hz, J = 2.0 Hz, 0.5H A), 6.14 (dd, J = 6.1 Hz, J = 2.0 Hz, 0.5H, B), 6.08 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H, A), 6.05 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H, B), 5.91 (dd, J = 6.5 Hz, J = 0.7 Hz, 0.5H, B), 5.82 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz, 0.5 H, A), 4.77-4.73 (m, 1H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	two diastereomers (A/B 50/50) δ: 172.6 (C, A), 171.9 (C, B), 154.6 (C, A), 153.5 (C, B), 134.5 (CH), 129.9, 129.86, 129.78, 129.7, 128.6, 128.5, 127.8, 126.3, 125.9, 125.4, 124.8, 113.4 (C, A), 112.8 (C, B), 96.7 (CH), 59.5 (CH, A), 58.5 (CH, A), 58.4 (CH, B), 57.3 (CH, B)
IR (Neat, cm ⁻¹)	1685, 1314, 840, 732
MS (ESI ⁺ , m/z)	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ SNa 395.9, found 395.9

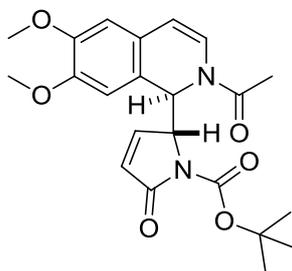
(R*)-tert-butyl 2-((R*)-2-acetyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl) 5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate 107



Following general procedure A using AcCl (66 μ L, 0.93 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, isoquinoline (92 μ L, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **54** (346 mg, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white solid (260 mg, 0.73 mmol, **95%**). ^1H NMR showed two diastereomers (A/B 83/17).

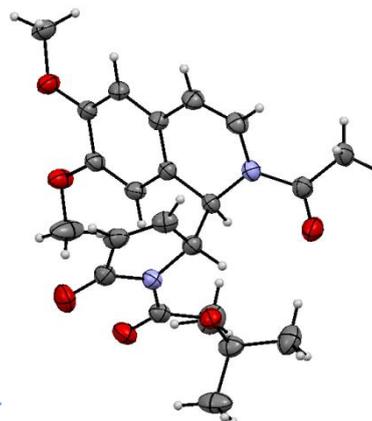
Laboratory code	SJ328
Chemical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$
M (g/mol)	354.40
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	172-174
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B 83/17) δ : 7.34-7.13 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.8H, A), 6.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.2H, B), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.8H, A), 6.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.8H, A), 6.52 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 0.2, B), 6.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.2H, B), 5.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.2H, B), 5.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.8H, A), 5.75 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 0.8H, A), 5.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 0.2H, B), 4.84 (ddd, $J = 5.2, 1.8, 1.8$ Hz, 0.8H, A), 4.70-4.64 (m, 0.2H, B), 2.59 (s, 0.6H, B), 2.34 (s, 2.4H, A), 1.73 (s, 7.2H, A), 1.69 (s, 1.8H, B)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 169.2 (C), 168.8 (C), 149.1 (C), 144.7 (CH + C), 130.3 (C), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (2 CH), 125.20 (CH), 125.16 (CH), 124.7 (CH), 110.7 (CH), 83.8 (C), 64.3 (CH), 54.1 (CH), 28.3 (3 CH_3), 21.8 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2980, 2933, 1771, 1739, 1679, 1630, 1396, 1321
HRMS (ESI $^+$, m/z)	[M+Na] $^+$ calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ 377.1477, found 377.1477 [2M+Na] $^+$ calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}$ 731.3057, found 731.3052 [M-lactame] $^+$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}$ 172.0762, found 172.0759
UPLC (OA2, min)	2.10

(*R)-tert-butyl 2-((*R**)-2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl) 5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate 108**

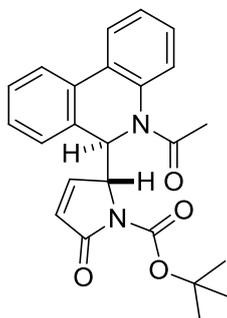


Following general procedure A using AcCl (45 μ L, 0.63 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, **37** (100 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **54** (236 mg, 0.78 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (5 mL) afforded a white solid (210 mg, 0.50 mmol, **96%**). ^1H NMR showed two diastereomers (A/B 83/17).

Laboratory code	SJ329
Chemical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$
<i>M</i> (g/mol)	414.45
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	181-183
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B 83/17) δ : 7.18 (dd, $J = 6.5, 2.2$ Hz, 0.2H, B), 7.10 (dd, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 0.8H, A), 6.6 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.45 (s, 0.2H, B), 6.44 (s, 0.8H, A), 6.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.29 (s, 0.8H, A), 6.23 (s, 0.2H, B), 5.85-5.77 (m, 0.2H, B), 5.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.8H, A), 5.65 (dd, $J = 6.2, 1.3$ Hz, 0.8H, A), 5.60 (d, $J = 6.3, 0.2$ Hz, B), 4.72 (ddd, $J = 5.1, 1.7, 1.7$ Hz, 0.8H, A), 4.57-4.52 (m, 0.2H, B), 3.75 (s, 3H), 2.46 (s, 0.6H, B), 2.22 (s, 2.4H, A), 1.63 (s, 7.2H, A), 1.57 (s, 1.8 H, B)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 169.2 (C), 168.9 (C), 149.00 (C), 148.95 (C), 148.1 (C), 144.6 (CH), 127.5 (CH), 123.46 (CH), 123.41 (C), 117.5 (C), 111.2 (CH), 110.5 (CH), 107.8 (CH), 83.6 (C), 64.2 (CH), 56.3 (CH_3), 56.9 (CH_3), 53.7 (CH), 28.2 (3 CH_3), 21.7 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2979, 2938, 1770, 1738, 1671, 1632
HRMS (ESI $^+$, m/z)	[$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$ 432.2135, found 432.2124 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ 437.1689, found 437.1690 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Na}$ 851.3479, found 851.3495 [M -lactame] $^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 232.0974, found 232.0977
UPLC (OA2, min)	1.96
X-Ray Structure	

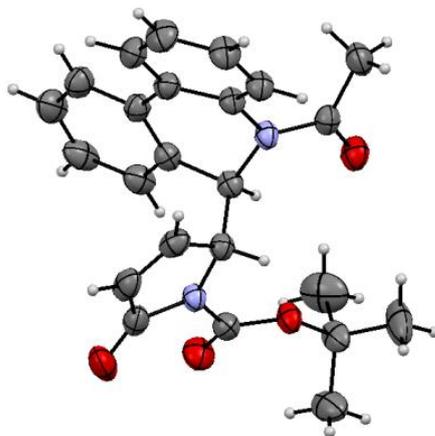


(R*)-tert-butyl 2-((R*)-5-acetyl-5,6-dihydrophenanthridin-6-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate 109

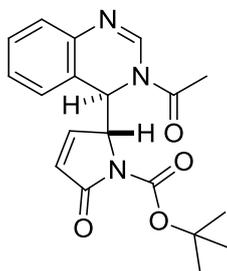


Following general procedure A using AcCl (48 μ L, 0.67 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, phenanthridine (100 mg, 0.56 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **54** (249 mg, 0.84 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (6 mL) afforded a white solid (220 mg, 0.54 mmol, **97%**). ^1H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ351
Chemical formula	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$
<i>M</i> (g/mol)	404.46
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	156-158
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.82-7.72 (m, 2H), 7.46-7.24 (m, 5H), 7.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.67 (bs, 1H), 6.13 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (s, 9H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 170.2 (C), 168.6 (C), 149.1 (C), 145.0 (CH), 136.0 (C), 131.0 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 125.1 (C), 124.6 (CH), 123.1 (2 CH), 83.9 (C), 65.3 (CH), 54.6 (CH), 28.2 (3 CH_3), 22.9 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2982, 1772, 1665
HRMS (ESI^+ , m/z)	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ 427.1634, found 427.1627 $[\text{M-lactame}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}$ 222.0919, found 222.0918
UPLC (OA2, min)	2.36
X-Ray structure	



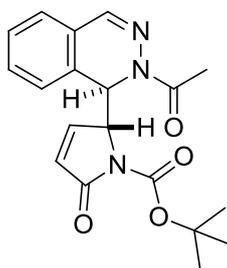
(*R*^{*})-tert-butyl 2-((*R*^{*})-3-acetyl-3,4-dihydroquinazolin-4-yl) 5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate 110



Following general procedure A using AcCl (66 μ L, 0.92 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, quinazoline (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **54** (343 mg, 1.15 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white solid (130 mg, 0.37 mmol, **48%**). ¹H NMR showed two diastereomers (A/B 95/5).

Laboratory code	SJ332
Chemical formula	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄
M (g/mol)	355.39
Melting point (°C)	180-182
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	major diastereomer δ : 8.06 (bs, 1H), 7.36-7.15 (m, 3H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.28 (bs, 1H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.70 (s, 9H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	major diastereomer δ : 169.1 (C), 168.5 (C), 149.2 (C), 143.9 (CH), 141.7 (CH), 139.5 (C), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (CH), 119.3 (C), 84.1 (C), 64.0 (CH), 52.0 (CH), 28.3 (3 CH ₃), 22.0 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3089, 2987, 2935, 1765, 1694, 1598
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₄ 356.1610, found 356.1616 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ Na 378.1430, found 378.1427
UPLC (OA2, min)	1.86 (major), 1.93 (minor)

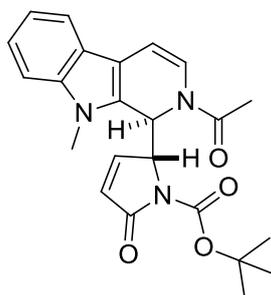
(*R)-tert-butyl 2-((*R**)-2-acetyl-1,2-dihydrophthalzin-1-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate 111**



Following general procedure A using AcCl (66 μ L, 0.92 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **54** (343 mg, 1.15 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded a white solid (260 mg, 0.73 mmol, **95%**). ^1H NMR showed two diastereomers (A/B 95/5).

Laboratory code	SJ333
Chemical formula	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$
<i>M</i> (g/mol)	355.39
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	156-158
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 7.55 (s, 1H), 7.48-7.33 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 6.3, 165$ Hz, 1H), 4.96 (ddd, $J = 5.3, 1.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.74 (s, 9H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 172.4 (C), 168.9 (C), 148.9 (C), 145.0 (CH), 141.9 (CH), 131.8 (CH), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 125.9 (C), 125.7 (CH), 124.2 (C), 84.0 (C), 63.5 (CH), 51.4 (CH), 28.3 (3 CH_3), 21.4 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2981, 2925, 1743, 1708, 1683
HRMS (ESI $^+$, m/z)	[$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$ 373.1876, found 373.1868 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ 378.1430, found 378.1446 [M -lactame] $^+$ calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ 173.0715, found 173.0723
UPLC (OA2, min)	2.05 (major), 2.09 (minor)

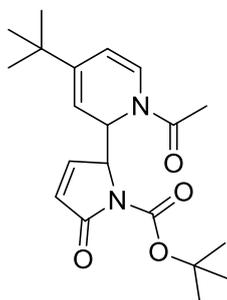
(*R)-tert-butyl 2-((*S**)-2-acetyl-9-methyl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl) 5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate **112****



Following general procedure A using AcCl (23 μ L, 0.33 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, **78** (50 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **54** (122 mg, 0.41 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (3 mL) afforded a white solid (60 mg, 0.15 mmol, **54%**) contaminated by **58** (further purification leads only to degradation). ^1H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ355
Chemical formula	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$
<i>M</i> (g/mol)	407.46
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.05 (dd, $J = 6.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.72 (s, 9H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 170.0 (C), 167.9 (C), 149.9 (C), 146.0 (CH), 137.9 (C), 129.3 (C), 128.0 (C), 127.8 (CH), 123.1 (C), 122.5 (CH), 120.9 (CH), 120.6 (CH), 118.5 (CH), 109.8 (CH), 105.7 (CH), 83.6 (C), 66.1 (CH), 48.3 (CH), 30.1 (CH_3), 28.3 (3 CH_3), 21.9 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2980, 2933, 1771, 1732, 1676
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+Na] ⁺ calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ 430.1743, found 430.1755 [2M+Na] ⁺ calcd. for $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_8\text{Na}$ 837.3588, found 837.3619 [M-lactame] ⁺ calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ 225.1028, found 225.1039
UPLC (OA2, min)	2.45

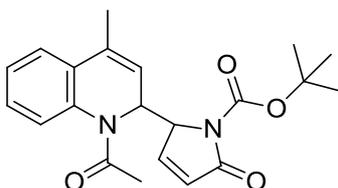
(*R)-tert-butyl 2-((*R**)-1-acetyl-4-(tert-butyl)-1,2-dihydropyridin-2-yl) 5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate 113**



Following general procedure A using AcCl (63 μ L, 0.89 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, *p*-tert-butylpyridine (108 μ L, 0.74 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **54** (330 mg, 1.11 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (7 mL) afforded a solid (200 mg, 0.55 mmol, **75%**) contaminated by grease. ^1H NMR showed two diastereomers (A/B 60/40). The compound degraded in solution (became violin).

Laboratory code	SJ356-391
Chemical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$
<i>M</i> (g/mol)	360.45
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B 60/40) δ : 6.99 (dd, $J = 6.2, 2.2$ Hz, 0.6H, A), 6.91 (dd, $J = 6.1, 2.2$ Hz, 0.4H, B), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.6H, A), 6.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.4H, B), 6.04-5.84 (m, 2H), 5.37 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 0.4H, B), 5.33 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 0.6H, A), 4.69 (ddd, $J = 5.9, 1.9, 1.9$ Hz, 0.6H, A), 4.46-4.43 (m, 0.4H, B), 2.18 (s, 1.8H, A), 2.03 (s, 1.2H, B), 1.56 (s, 5.4H, A), 1.54 (s, 3.6H, B), 1.03 (s, 3.6H, B), 0.92 (s, 5.4H, A)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	two diastereomers (A/B 60/40) δ : 169.7 (C, A), 169.5 (C, B), 169.2 (C, A), 168.5 (C, B), 149.2 (C, A), 148.9 (C, B), 146.5 (C, B), 146.0 (C, A), 145.6 (CH, B), 144.9 (CH, A), 127.6 (CH, B), 127.4 (CH, B), 127.2 (CH, A), 125.4 (CH, A), 110.2 (CH, B), 107.9 (CH, A), 107.6 (CH, B), 107.5 (CH, A), 83.4 (C, A), 82.8 (C, B), 66.5 (CH, B), 63.9 (CH, A), 51.0 (CH, A), 50.3 (CH, B), 33.81 (C, A), 33.78 (C, B), 28.73 (3 CH_3 , A), 28.67 (3 CH_3 , B), 28.16 (3 CH_3 , A), 28.13 (3 CH_3 , B), 21.4 (CH_3 , A), 21.3 (CH_3 , B)
IR (Neat, cm^{-1})	2969, 1774, 1740, 1714
HRMS (ESI^+ , m/z)	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ 383.1947, found 383.1967 $[\text{M-lactame}]^+$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$ 178.1232, found 178.1237
UPLC (OA2, min)	2.39 (minor), 2.52 (major)

***tert*-butyl 2-(1-acetyl-4-methyl-1,2-dihydroisoquinolin-2-yl) 5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate 114**



Following general procedure A using AcCl (66 μ L, 0.93 mmol, 1.2 equiv), as the electrophile, lepidine (102 μ L, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **54** (343 mg, 1.16 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (8 mL) afforded diastereomer 1 as a white solid (200 mg, 0.54 mmol, **71%**) slightly contaminated by **58** (1 H NMR: <10%) and diastereomer 2 as an off-white solid (50 mg, 0.14 mmol, **18%**).

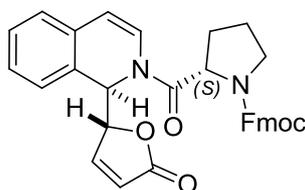
Diastereomer 1

Laboratory code	SJ354-A2
Chemical formula	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄
M (g/mol)	368.43
1 H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ : 7.28-7.09 (m, 4H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 6.03 (bs, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 6.1, 1.1 Hz, 1H), 4.66 (ddd, <i>J</i> = 5.8, 1.9, 1.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)
13 C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ : 170.9 (C), 169.2 (C), 149.1 (C), 145.2 (CH), 135.6 (C), 133.6 (C), 129.0 (C), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 125.8 (CH), 124.1 (CH), 123.6 (CH), 120.2 (CH), 83.6 (C), 64.7 (CH), 51.7 (CH), 28.2 (3 CH ₃), 22.9 (CH ₃), 18.2 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3071, 2979, 2931, 1777, 1664
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₄ 369.1814, found 369.1804 [M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₈ N ₃ O ₄ 386.2080, found 386.2086 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ Na 391.1634, found 391.1624 [M-lactame] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₂ NO 186.0919, found 186.0918
UPLC (OA2, min)	2.26

Diastereomer 2

Laboratory code	SJ354-B2
Chemical formula	$C_{21}H_{24}N_2O_4$
M (g/mol)	368.43
1H NMR (300 MHz, CD_3CN)	δ : 7.38-7.31 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.97-6.83 (m, 1H), 6.34 (dd, $J = 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.30-6.16 (m, 1H), 5.97 (dd, $J = 6.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 6.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 2.9, 2.1, 1.9$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN)	δ : 170.5 (C), 168.1 (C), 148.6 (C), 146.4 (CH), 135.9 (C), 132.9 (C), 128.7 (C), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 123.3 (CH), 122.4 (CH), 81.8 (C), 64.9 (CH), 50.2 (CH), 27.0 (3 CH_3), 21.6 (CH_3), 17.0 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2979, 2929, 1774, 1733, 1665
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+Na] ⁺ calcd. for $C_{21}H_{24}N_2O_4Na$ 391.1634, found 391.1648 [2M+Na] ⁺ calcd. for $C_{42}H_{48}N_4O_8Na$ 759.3370, found 759.3378 [M-lactame] ⁺ calcd. for $C_{12}H_{12}NO$ 186.0919, found 186.0924
UPLC (OA2, min)	2.31

(S)-(9H-fluoren-9-yl)methyl 2-((R*)-1-((R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-1,2-dihydroisoquinoline-2-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate 124

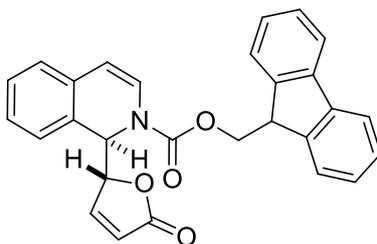


Following general procedure A using *N*-Fmoc-D-prolyl chloride²¹⁵ (992 mg, 2.79 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, isoquinoline (275 μ L, 2.32 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (585 μ L, 3.48 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (23 mL) afforded an off-white solid (1.2 g, 2.2 mmol, **98%**) as a mixture of multiple isomers and conformers.

Laboratory code	SJ182
Chemical formula	C ₃₃ H ₂₈ N ₂ O ₅
<i>M</i> (g/mol)	532.58
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	multiple isomers δ : 7.81 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 5H), 6.14 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 5.81 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.57-4.22 (m, 4H), 3.84-3.57 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 4H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	multiple isomers δ : 173.6 (C), 172.5 (C), 171.1 (C), 155.0 (C), 152.7 (CH), 151.9 (CH), 143.9 (C), 143.8 (C), 141.3 (2C), 130.2, 128.9, 128.3, 127.7, 127.6, 127.2, 127.1, 127.0, 126.0, 125.1, 124.9, 124.1, 122.3, 121.6, 120.0 (CH), 119.7 (CH), 111.0 (CH), 82.9 (CH), 72.1 (CH), 67.6 (CH ₂), 56.9 (CH), 55.0 (CH), 47.2 (CH ₂), 46.7 (CH ₂), 29.9 (CH ₂), 24.6 (CH ₂)
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₃₃ H ₃₂ N ₃ O ₅ 550.2342, found 550.2333 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₃₃ H ₂₈ N ₂ O ₅ Na 555.1896, found 555.1870
UPLC (OA1, min)	5.56

²¹⁵ Carpino, L. A.; Cohen, B. J.; Stephens, K. E.; Sadat-Aalae, S. Y.; Tien, J. H.; Langridge, D. C., "(Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl (Fmoc) amino acid chlorides. Synthesis, characterization, and application to the rapid synthesis of short peptide segments." *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3732.

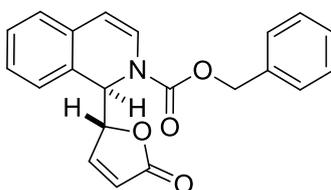
(*R*^{*})-(9*H*-fluoren-9-yl)methyl 1-((*R*^{*})-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)isoquinoline-2(1*H*)-carboxylate 125



Following general procedure A using Fmoc chloride (1.08 g, 4.18 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, isoquinoline (413 μ L, 3.48 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (878 μ L, 5.22 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (35 mL) afforded an off-white solid (1.5 g, 3.44 mmol, **99%**) as a mixture of conformers.

Laboratory code	SJ181
Chemical formula	C ₂₈ H ₂₁ NO ₄
M (g/mol)	435.14
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	mixture of conformers δ : 7.92-7.76 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.52-7.32 (m, 5H), 7.28-6.69 (m, 5H), 5.97-5.73 (m, 2.5H), 5.25-5.04 (m, 1H), 4.86-4.47 (m, 2.5H), 4.40-4.27 (m, 1H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	mixture of conformers δ : 172.2 (C), 172.1 (C), 152.6 (C), 151.7 (CH), 151.5 (CH), 143.5 (C), 141.4 (C), 130.6 (C), 129.05, 128.99, 128.0, 127.73, 127.70, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 125.1, 125.0, 124.8, 124.5, 124.0, 122.6, 122.5, 120.3, 120.15, 120.08, 109.4 (CH), 83.4 (CH), 82.4 (CH), 68.5 (CH ₂), 68.2 (CH ₂), 56.9 (CH), 56.4 (CH), 47.2 (CH), 47.1 (CH)
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₂₈ H ₂₁ NO ₄ Na 458.1368, found 458.1363
UPLC (OA1, min)	5.71

(R*)-benzyl 1-((R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)isoquinoline-2(1H)-carboxylate
126

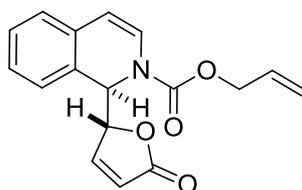


Following general procedure A using benzylchloroformate (663 μL , 4.64 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, isoquinoline (459 μL , 3.87 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (976 μL , 5.80 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (39 mL) afforded a white solid (1.3 g, 3.74 mmol, **97%**) as a mixture of two conformers (^1H NMR, A/B 60/40).

Laboratory code	SJ074-175
Chemical formula	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
M (g/mol)	347,11
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	120-122
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	two conformers (A/B 60/40) δ : 7.38-6.73 (m, 11H), 5.87-5.49 (m, 3H), 5.29-5.08(m, 2H), 5.08-5.01 (m, 0.6H, A), 5.00-4.94 (m, 0.4H, B)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	two conformers (A/B 60/40) δ : 172.2 (C, A), 172.0 (C, B), 153.0 (C, B), 152.8 (C, A), 152.7 (CH, B), 152.0 (CH, A), 135.4 (C, A), 135.3 (C, B), 130.9 (C, B), 130.7 (C, A), 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 127.3, 127.1, 125.6, 125.2, 125.13, 125.08, 125.0, 122.7 (CH, B), 122.4 (CH, A), 109.3 (CH, B), 109.1 (CH, A), 83.6 (CH, A), 82.6 (CH, B), 68.7 (CH_2 , B), 68.6 (CH_2 , A), 57.3 (CH, B), 56.5 (CH, A)
IR (Neat, cm^{-1})	3109, 3060, 3033, 1781, 1745, 1703
HRMS (ESI $^+$, m/z)	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ 365.1501, found 365.1506
UPLC (OA1, min)	5.01

(*R*^{*})-allyl 1-((*R*^{*})-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)isoquinoline-2(1*H*)-carboxylate

127

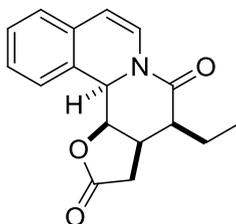


Following general procedure A using allylchloroformate (495 μ L, 4.64 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, isoquinoline (459 μ L, 3.87 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (976 μ L, 5.80 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (39 mL) afforded a white solid (1.1 g, 3.70 mmol, **96%**) as a mixture of two conformers (¹H NMR, A/B 60/40).

Laboratory code	SJ176
Chemical formula	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄
M (g/mol)	297.10
Melting point (°C)	93-95
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	two conformers (A/B 60/40) δ : 7.46 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 0.6H, A), 7.39 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 0.4H, B), 7.34-7.06 (m, 4.4H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.6H, A), 6.14-5.86 (m, 3H), 5.82 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H, A), 5.69 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H, B), 5.50-5.27 (m, 2H), 5.23-5.12 (m, 2H), 4.90-4.72 (m, 2H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	two conformers (A/B 60/40) δ : 171.7 (C), 152.63 (C, B), 152.58 (C, A), 151.8 (CH), 131.8 (C), 129.2 (CH, B), 128.9 (CH, A), 127.7, 127.6, 127.3, 127.1, 125.16, 125.07, 125.0, 122.8 (CH, B), 122.6 (CH, A), 119.3 (CH ₂ , B), 118.8 (CH ₂ , A), 83.6 (CH, A), 82.4 (CH, B), 67.6 (CH ₂ , B), 67.4 (CH ₂ , A), 57.4 (CH, B), 56.4 (CH, A)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3085, 1780, 1750, 1712, 1244
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+NH ₄] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₄ 315.1345, found 315.1349
UPLC (OA1, min)	4.47

4. Part 2: Application of the RMV

4-Ethyl-3a,4,12b,12c-tetrahydro-2H-furo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a]isoquinoline-2,5(3H)dione **162**



Using Zn/I₂

Under Ar, powdered zinc (36 mg, 0.55 mmol, 2 equiv.) and I₂ (21 mg, 0.08 mmol, 0.3 equiv.) in solution in THF (1.5 mL) in a sealable vial were sonicated for 5 min. **70** (100 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.) in solution in THF (1.5 mL) was added. The tube was sealed and heated to 85 °C for 3 days. The reaction was quenched by the addition of AcOEt and NH₄Cl_{sat}. The layers were separated and the aqueous was extracted with AcOEt. The organic layers were pooled, dried over MgSO₄ and evaporated. Chromatography on silica cartridge (Heptane/AcOEt 90/10 – 40/60) afforded a white solid (47 mg, 0.17 mmol, **60%**). Slow evaporation in chloroform allowed formation of crystals suitable for X-ray diffraction.

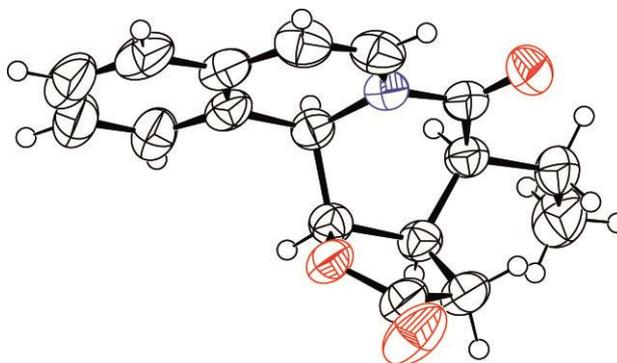
Using *n*-BuLi

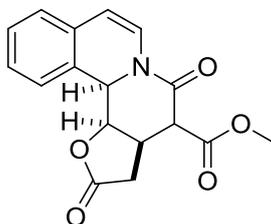
Under Ar, *n*-BuLi (1.6 M, 950 μL, 1.52 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise to a solution of **70** (500 mg, 1.38 mmol, 1 equiv.) in THF (69 mL) at -78 °C (dry ice/acetone). The reaction was quenched by the addition of a small amount of NH₄Cl_{sat} and evaporated under reduced pressure. Chromatography on silica cartridge (Heptane/AcOEt 90/10 – 40/60) afforded a white solid (275 mg, 0.97 mmol, **70%**).

Using Bu₃SnH/AIBN

Under Ar, to a solution of **70** (200 mg, 0.55 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added AIBN (9 mg, 0.055 mmol, 0.1 equiv.). A solution of AIBN (40 mg, 0.25 mmol, 0.45 equiv.) and Bu₃SnH (208 μL, 0.77 mmol, 1.4 equiv.) in THF (5 mL) was added to the refluxing previous solution over 4 h using a syringe pump. The resulting solution was refluxed 2 more hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was stirred with a mix silica/KF 9/1 for 10 min then loaded on a pad of the same mix. The pad was flushed first with heptane then with AcOEt. The second fraction is concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica cartridge (Heptane/AcOEt) afforded a white solid (50 mg, 0.18 mmol, **32%**).

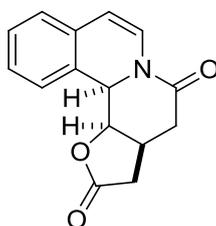
Laboratory code	SJ009-010-154-193
Chemical formula	$C_{17}H_{17}NO_3$
<i>M</i> (g/mol)	283.32
Melting point (°C)	209-210
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3+MeOD$)	δ : 7.29 (s, 1H), 7.28-7.12 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.32-5.27 (m, 2H), 3.26 (dddd, $J = 11.4, 8.9, 6.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 19.1$ Hz, 11.3 Hz, 1H), 2.36 (dt, $J = 6.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 19.1$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 2.07 (dq, $J = 14.4, 7.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.42 (dq, $J = 14.4, 7.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3 + MeOD$)	δ : 174.8 (C), 169.5 (C), 130.6 (C), 128.5 (CH), 127.9 (C), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 121.6 (CH), 106.5 (CH), 82.9 (CH), 57.3 (CH), 44.6 (CH), 32.5 (CH), 29.1 (CH_2), 20.5 (CH_2), 11.9 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	1757, 1677, 1643, 1403, 1201, 776
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	$[M+Na]^+$ calcd. for $C_{17}H_{17}NO_3Na$ 306.1106, found 306.1101
X-Ray structure	



(3aR*, 12bR*, 12cR*)-methyl 2,5-dioxo-3,3a,4,5,12b,12c-hexahydro-2H-furo[2',3':3,4]pyrido[1,2-c]isoquinoline-4-carboxylate 163

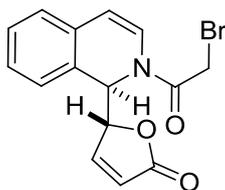
MeONa (517 mg, 9.57 mmol, 3 equiv) was added to a solution of **69** (1.00 g, 3.19 mmol, 1 equiv.) in DCM (160 mL). The solution was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was quenched with sat.NH₄Cl and extracted with DCM. The pooled organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated. Chromatography on silica cartridge (Heptane/AcOEt) afforded an off-white solid after trituration in CDCl₃ (870 mg, 2.78 mmol, **87%**) as a mixture of 2 diastereomers (dr A/B 80/20).

Laboratory code	SJ135-137-151
Chemical formula	C ₁₇ H ₁₅ NO ₅
M (g/mol)	313.30
¹ H NMR (300 MHz, DMSO)	2 diastereomers (dr A/B 80/20) δ: 7.43-7.04 (m, 5H), 5.82-5.73 (m, 1H), 5.64 (d, J = 1.7 Hz, 0.8H, A), 5.49 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 0.2H, B), 5.41 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 0.8H, A), 5.25 (d, J = 1.7 Hz, 0.2H, B), 4.02 (d, J = 4.8 Hz, 0.8H, A), 3.99-3.96 (m, 0.2H, B), 3.75 (s, 0.6H, B), 3.74 (s, 2.4H, A), 3.68-3.60 (m, 0.2H, B), 3.50 (dddd, J = 11.2, 9.2, 6.4, 4.8 Hz, 0.8H, A), 3.12 (dd, J = 18.8, 11.5 Hz, 0.2H, B), 2.94 (dd, J = 19.4, 11.2 Hz, 0.8H, A), 2.30 (dd, J = 19.3, 6.4 Hz, 0.8H, A), 2.24 (dd, J = 18.8, 5.0 Hz, 0.2H, B)
¹³ C NMR (75 MHz, DMSO)	2 diastereomers (dr A/B 80/20) δ: 175.2 (C), 168.4 (C), 165.3 (C), 129.7 (C), 128.9 (C, A), 128.7 (C, B), 128.1 (CH, B), 128.0 (CH, A), 127.37 (CH, A), 127.33 (CH, B), 126.0 (CH, B), 125.8 (CH, A), 125.7 (CH), 121.6 (CH, B), 121.1 (CH, A), 106.6 (CH, B), 106.4 (CH, A), 82.6 (CH, A), 81.7 (CH, B), 56.8 (CH, A), 56.1 (CH, B), 53.2 (CH ₃ , B), 53.0 (CH, B), 52.1 (CH ₃ , A), 49.2 (CH, A), 31.0 (CH, B), 30.7 (CH, A), 30.4 (CH, A), 30.3 (CH, B)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2952, 2917, 1776, 1736, 1652
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₆ NO ₅ 314.1028, found 314.1021
Micro-analysis	[M+0.1 CHCl ₃] calcd. for C ₁₈ H ₁₇ NO ₅ Cl ₃ : C 63.15, H 4.65, N 4.31 found C 63.15, H 7.68, N, 4.20

**(3a*S*,12b*R*,12c*R*)-3a,4,12b,12c-tetrahydro-2*H*-furo[2',3':3,4]pyrido[2,1-
a]isoquinoline-2,5(3*H*)-dione 171**

NaCl (140 mg, 2.39 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of **163** (500 mg, 1.60 mmol, 1 equiv.) in DMSO (4 mL) and water (90 μ L). The solution was heated to 150 $^{\circ}$ C for 1 h. The solution is poured on water and extracted with AcOEt. The organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated. Purification on silica cartridge (AcOEt/MeOH 10/0-9/1) afforded a light brown solid (245 mg, 0.96 mmol, **60%**). ^1H NMR showed only one diastereomer.

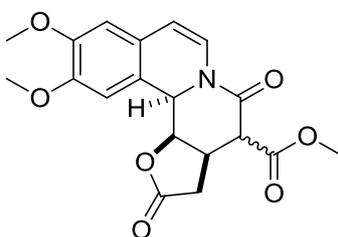
Laboratory code	SJ143-146
Chemical formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$
<i>M</i> (g/mol)	255.27
Melting point ($^{\circ}$ C)	214-216
^1H NMR (300 MHz, DMSO)	δ : 7.40-7.30 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.37 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 3.22 (dddd, $J = 11.3, 8.8, 6.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 18.8, 11.3$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 15.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 15.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 18.8, 4.5$ Hz, 1H)
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO)	δ : 176.0 (C), 168.7 (C), 130.5 (C), 129.9 (C), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 122.2 (CH), 105.7 (CH), 83.8 (CH), 57.2 (CH), 36.6 (CH_2), 33.8 (CH), 28.4 (CH)
IR (Neat, cm^{-1})	1774, 1674, 1650, 1407
HRMS (ESI $^+$, <i>m/z</i>)	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ 278.0793, found 278.0804

(R*)-5-((R*)-2-(2-bromoacetyl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)furan-2(5H)-one 173

Following general procedure A using bromoacetyl chloride (387 μL , 4.64 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, isoquinoline (459 μL , 3.87 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and **52** (976 μL , 5.80 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile in MeCN (39 mL) afforded a white solid (1.09 g, 3.26 mmol, **84%**) as a single diastereomer by ^1H NMR.

Laboratory code	SJ113
Chemical formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$
<i>M</i> (g/mol)	333.00
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.01 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.7 Hz, 1H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 172.2 (C), 165.2 (C), 151.4 (CH), 130.0 (C), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (C), 125.4 (CH), 123.9 (CH), 122.6 (CH), 112.3 (CH), 84.5 (CH), 54.5 (CH), 24.7 (CH_2)
HRMS (ESI^+ , m/z)	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_3$ 351.0344, found 351.0343
UPLC (OA1, min)	1.94

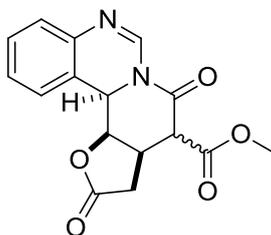
(3aR*, 12bR*, 12cR*)-4-methylcarboxylate-10,11-dimethoxy-2,5-dioxo-3,3a,4,5,12b,12c-hexahydro-2H-furo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a]isoquinoline 180



Following general procedure B using **52** (133 μ L, 0.79 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, methylmalonate chloride (68 μ L, 0.63 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, **37** (100 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) and MeONa (143 mg, 2.6 mmol, 5 equiv.) as the base afforded an off-white solid (154 mg, 0.41 mmol, **78%**) as a mixture of two diastereomers (A/B 75/25).

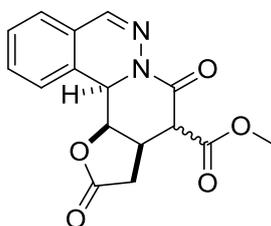
Laboratory code	SJ203-297
Chemical formula	C ₁₉ H ₁₉ NO ₇
M (g/mol)	373.36
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ +10% MeOD)	2 diastereomers (A/B 75/25) δ : 7.09 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 0.25H, B), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 0.75H, A), 6.59 (s, 0.75H, A), 6.57 (s, 0.25H, B), 6.50 (s, 0.75H, A), 6.47 (s, 0.25H, B), 5.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 0.75H, A), 5.59 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 0.25H, B), 5.30 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.2 Hz, 0.25H, B), 5.23 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.4 Hz, 0.75H, A), 5.19-5.16 (m, 0.75H, A), 5.06-5.01 (m, 0.25H, B), 3.82-3.75 (m, 9H), 3.74-3.60 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 0.75H, A), 2.33-2.23 (m, 0.25H, B)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃ +10% MeOD)	2 diastereomers (A/B 75/25) δ : 174.9 (C), 174.3 (C), 167.9 (C), 149.1 (C), 148.6 (C), 123.3 (C), 122.9 (C), 119.3 (CH, B), 119.2 (CH, A), 109.7 (CH, A), 109.5 (CH, B), 108.8 (CH, B), 108.7 (CH, A), 107.9 (CH, B), 107.7 (CH, A), 81.4 (CH, A), 81.3 (CH, B), 57.9 (CH, A), 56.8 (CH, B), 56.2 (CH ₃), 55.9 (CH ₃); 53.6 (CH), 52.8 (CH ₃), 30.9 (CH ₂), 30.7 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2928, 1774, 1672, 1522
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₀ NO ₇ 374.1240, found 374.1227 [M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₁₉ NO ₇ Na 396.1059, found 396.1047
UPLC (OA2, min)	major 1.69 minor 1.84

(3aR*, 12bR*, 12cR*)-methyl 2,5-dioxo-3,3a,4,5,12b,12c-hexahydro-2H-furo[2',3':3,4]pyrido[1,2-c]quinazoline-4-carboxylate 181



Following general procedure B using **52** (194 μ L, 1.15 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, methylmalonate chloride (99 μ L, 0.92 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and MeONa (208 mg, 3.8 mmol, 5 equiv.) as the base afforded a white-off solid after precipitation in CDCl_3 (130 mg, 0.41 mmol, **54%**) as a mixture of two diastereomers (A/B 80/20).

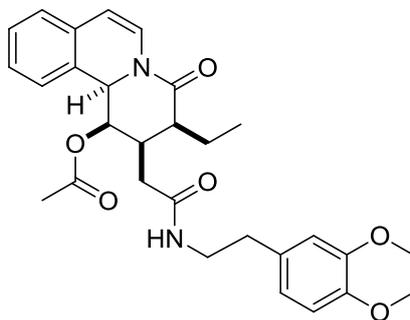
Laboratory code	SJ286
Chemical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$
<i>M</i> (g/mol)	314.29
^1H NMR (300 MHz, DMSO)	two diastereomers (A/B 80/20) δ : 8.11 (s, 0.2H, B), 8.04 (s, 0.8H, A), 7.48-7.25 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 1H), 5.60 (d, J = 1.9 Hz, 0.8H, A), 5.50 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 0.2H), 5.44 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 0.8H, A), 5.28 (s, 0.2H, B), 4.15 (d, J = 4.9 Hz, 0.8H, A), 4.09 (m, 0.2H, B), 3.78 (s, 0.6H), 3.76 (s, 2.4H), 3.72-3.65 (m, 0.2H, B), 3.58 (dddd, J = 11.3, 9.2, 6.7, 4.9 Hz, 0.8H, A), 3.14 (dd, J = 19.0, 11.5 Hz, 0.2H, B), 2.97 (dd, J = 19.3, 11.3 Hz, 0.8H, A), 2.39 (dd, J = 19.3, 6.7 Hz, 0.8H, A), 2.35 (dd, J = 19.0, 4.7 Hz, 0.2H, B)
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO)	two diastereomers (A/B 80/20) δ : 175.1 (C, A), 174.8 (C, A), 167.8 (C, A), 167.4 (C, A), 167.3 (C, B), 165.5 (C, B), 138.8 (C, A), 138.5 (C, B), 137.9 (CH, B), 137.5 (CH, A), 128.9 (CH, B), 128.8 (CH, A), 127.5 (CH), 126.7 (CH, A), 126.6 (CH, B), 126.1 (CH, B), 125.8 (CH, A), 121.9 (C, A), 121.7 (C, B), 80.9 (CH, A), 80.2 (CH, B), 54.4 (CH, A), 53.7 (CH, B), 53.4 (CH ₃ , B), 53.1 (CH, B), 52.3 (CH ₃ , A), 49.4 (CH, A), 33.2 (CH ₂ , B), 31.3 (C, B), 30.8 (CH ₂ , A), 30.6 (C, A)
IR (Neat, cm^{-1})	2962, 1771, 1746, 1698, 1632
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$ 315.0981, found 315.0968
UPLC (OA2, min)	1.44 (major), 1.50 (minor)

(3aR*, 12bR*, 12cR*)-methyl 2,5-dioxo-3,3a,4,5,12b,12c-hexahydro-2H-furo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a]phthalazine-4-carboxylate 182

Following general procedure B using **52** (194 μL , 1.15 mmol, 1.5 equiv.) as the nucleophile, methylmalonate chloride (99 μL , 0.92 mmol, 1.2 equiv.) as the electrophile, phthalazine (100 mg, 0.77 mmol, 1 equiv.) as the azaheterocycle and MeONa (208 mg, 3.8 mmol, 5 equiv.) as the base afforded a white-off solid after precipitation in CDCl_3 (200 mg, 0.63 mmol, **83%**) as a mixture of 2 diastereomers (A/B 80/20) slightly contaminated by 2-(5H)-furanone.

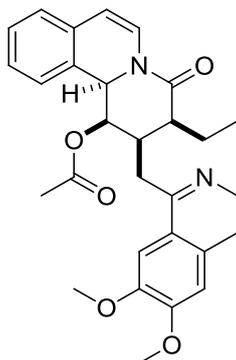
Laboratory code	SJ289
Chemical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$
<i>M</i> (g/mol)	314.29
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	245-247
^1H NMR (500 MHz, DMSO)	two diastereomers (A/B 80/20) δ : 7.64-7.53 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 3H), 5.68 (s, 0.8H, A), 5.51 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 0.2H, B), 5.42 (dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 0.8H, A), 5.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 0.2H, B), 4.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.8H, A), 3.9 (m, 0.2H, B), 3.74 (s, 0.6H, B), 3.73 (s, 2.4H, A), 3.68-3.60 (m, 0.2H, B), 3.50 (dddd, $J = 11.4, 9.1, 6.4, 4.9$ Hz, 0.8H, A), 3.11 (dd, $J = 19.1, 11.3$ Hz, 0.2H, B), 2.95 (dd, $J = 19.4, 11.4$ Hz, 0.8H, A), 2.35 (dd, $J = 19.4, 6.4$ Hz, 0.8H, A), 2.25 (dd, $J = 19.1, 4.8$ Hz, 0.2H, B)
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO)	two diastereomers (A/B 80/20) δ : 175.2 (C, A), 174.8 (C, B), 168.3 (C, A), 168.0 (C, B), 164.8 (C, A), 162.7 (C, B), 140.2 (CH, B), 140.0 (CH, A), 132.2 (CH, A), 132.1 (CH, B), 129.6 (C, A), 129.4 (C, B), 128.7 (CH, B), 128.6 (CH, A), 127.4 (CH, A), 127.2 (CH, B), 126.0 (CH, B), 125.6 (CH, A), 122.3 (C, A), 122.0 (C, B), 82.2 (CH, A), 61.6 (CH, B), 55.2 (CH, A), 54.6 (CH, B), 54.0 (CH, B), 53.2 (CH_3 , B), 52.1 (CH_3 , A), 50.1 (CH, A), 33.1 (CH_2 , B), 31.1 (CH, B), 30.7 (CH, A), 30.6 (CH_2 , A)
IR (Neat, cm^{-1})	2956, 1768, 1734, 1677
HRMS (ESI $^+$, m/z)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$ 315.0981, found 315.0978
UPLC (OA2, min)	1.31

2-(2-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-2-oxoethyl)-3-ethyl-4-oxo-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]quinolin-1-yl acetate 212



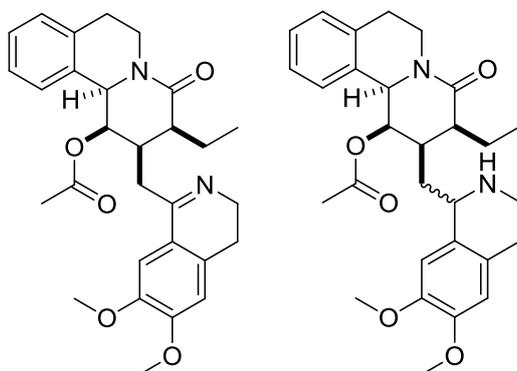
To a solution of homoveratrylamine (150 μL , 0.88 mmol, 5 equiv.) in DCM (1 mL) under argon at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ice/acetone bath) was added AlMe_3 (2M in heptane, 441 μL , 0.88 mmol, 5 equiv.). The cold bath was removed and the reaction mixture allowed to reach room temperature over 2 h. A suspension of **162** (50 mg, 0.18 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL) was added. The resulting mixture was heated to $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h in a sealed tube. After reaching room temperature, the solution was diluted by NaOH 10% and extracted three times with a DCM/EtOH 9/1 mixture. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was solubilized in AcOEt/MeOH 9/1, filtrated on a silica pad and the solvents removed under reduced pressure. The brown foam was then solubilized in pyridine (0.5 mL, 5.3 mmol, 30 equiv.) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Acetyl chloride (31 μL , 0.44 mmol, 2.5 equiv.) was slowly added. The resulting mixture was allowed to reach room temperature over 16 h. 10% HCl was added and the mixture extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude product by preparative TLC (Heptane/AcOEt 9/1) yielded a light brown solid (36 mg, 0.07 mmol, **40%**).

Laboratory code	SJ085
Chemical formula	$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$
<i>M</i> (g/mol)	506.59
Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	100-102
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.79-6.70 (m, 3H), 5.94 (dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.22-2.01(m, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 170.8 (C), 170.6 (C), 169.9 (C), 149.0 (C), 147.7 (C), 131.1 (C), 130.9 (C), 128.3 (C), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 123.2 (CH), 120.5 (CH), 111.7 (CH), 111.3 (CH), 107.3 (CH), 71.2 (CH), 58.9 (CH), 55.9 (2 CH_3), 45.1 (CH), 40.7 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.4 (CH), 33.4 (CH_2), 20.9 (CH_2), 20.2 (CH_3), 13.3 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	3331, 2933, 1739, 1645, 1514
HRMS (ESI^+ , m/z)	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ 529.2315, found 529.2310

6',7'-Dimethoxy-4-oxo-1',2',6,7-tetrahydroemetan-1-yl acetate 213

To a solution of homoveratrylamine (300 μ L, 1.75 mmol, 5 equiv.) in DCM (2 mL) under argon at -15 $^{\circ}$ C (ice/acetone bath) was added AlMe_3 (2M in heptane, 882 μ L, 1.75 mmol, 5 equiv.). The cold bath was removed and the reaction mixture allowed to reach room temperature over 2 h. A suspension of **162** (100 mg, 0.35 mmol, 1 equiv.) in DCM (2 mL) was added. The resulting mixture was heated to 40 $^{\circ}$ C for 16 h in a sealed tube. After reaching room temperature, the solution was diluted by NaOH 10% and extracted three times with a DCM/EtOH 9/1 mixture. The solvents were removed under reduced pressure. The crude product was solubilized in AcOEt/MeOH 9/1, filtrated on a silica pad and the solvents removed under reduced pressure. The brown foam was then solubilized in pyridine (1 mL, 10.6 mmol, 30 equiv.) at 0 $^{\circ}$ C. Acetyl chloride (76 μ L, 1.06 mmol, 2 equiv.) was slowly added. The resulting mixture was allowed to reach room temperature over 16 h. 10% HCl was added and the mixture extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude was then solubilized in toluene (6 mL) and POCl_3 (650 μ L, 7.06 mmol, 20 equiv.) was added. The reaction mixture was then heated to reflux for 45 min. After reaching room temperature, the toluene was removed under reduced pressure. NaOH 1N was added to the viscous oil thus obtained. The mixture was then extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on a silica cartridge (DCM/MeOH 0/10 to 9/1) yielded a light brown solid (60 mg, 0.12 mmol, **35%**).

Laboratory code	SJ089
Chemical formula	$C_{29}H_{32}N_2O_5$
<i>M</i> (g/mol)	488.57
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 4H), 6.92 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.03 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.66-2.46 (m, 4H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 171.2 (C), 168.9 (C), 150.8 (C), 147.5 (C), 131.4 (C), 128.4 (C), 128.2 (CH), 128.0 (C), 127.2 (C), 126.8 (CH), 126.5 (C), 125.3 (CH), 125.2 (CH), 123.0 (CH), 110.2 (CH), 108.2 (CH), 105.7 (CH), 73.0 (CH), 58.6 (CH), 56.5 (CH ₃), 55.9 (CH ₃), 46.7 (CH ₂), 44.8 (CH), 34.4 (CH), 29.9 (CH ₂), 25.4 (CH ₂), 20.3 (CH ₂), 19.8 (CH ₃), 12.8 (CH ₃)
IR (Neat, cm^{-1})	2359, 1737, 1648, 1510
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{29}H_{33}N_2O_5$ 489.2389, found 489.2381

6',7'-Dimethoxy-4-oxo-1',2'-didehydroemetan-1-yl acetate 214**6',7'-Dimethoxy-4-oxoemetan-1-yl acetate 215**

213 (50 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) and 10% Pd/C (50 mg, 100% w/w) were suspended in a 1/1 mixture of EtOAc/AcOH (6 mL) and hydrogenated for 20 h under a 3 bar pressure of hydrogen. The solvents were removed under reduced pressure. Ethyl acetate was added to the residue, the mixture was filtered on potassium carbonate, the filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue purified on a silica cartridge (DCM/MeOH 10/0 to 9/1) yielding **214** as an off-white solid (15 mg, 0.03 mmol, **30%**) and **215** as an off-white solid (20 mg, 0.04 mmol, **40%**) as two diastereomers (about 2/1, ^1H NMR).

214

Laboratory code SJ012-A

Chemical formula $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$

M (g/mol) 490.59

Melting point ($^{\circ}\text{C}$) 131-133

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.20-7.08 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.89 (dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.88-2.52 (m, 9H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

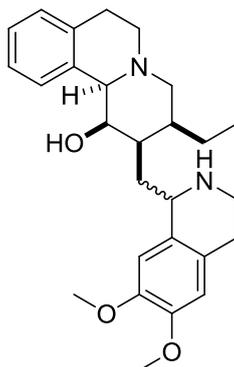
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.6 (C), 168.8 (C), 147.6 (C), 136.5 (C), 132.0 (C), 131.6 (C), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (C), 126.7 (C), 126.6 (CH), 121.9 (CH), 110.3 (CH), 108.4 (CH), 72.4 (CH), 59.0 (CH), 56.6 (CH_3), 55.9 (CH_3), 46.4 (CH_2), 44.3 (CH), 38.4 (CH_2), 35.9 (CH), 30.9 (CH_2), 29.0 (CH_2), 25.5 (CH_2), 21.0 (CH_3), 19.9 (CH_2), 13.5 (CH_3)

IR (Neat, cm^{-1}) 2924, 1737, 1633

MS (ESI^+ , m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ 491.3, found 491.3

215

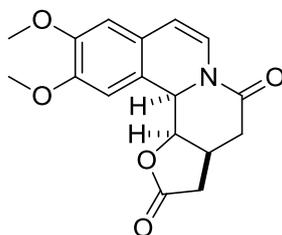
Laboratory code	SJ012-B
Chemical formula	$C_{29}H_{36}N_2O_5$
M (g/mol)	492.60
Melting point (°C)	124-126
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)	major diastereomers δ : 7.23-7.15 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.12 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.06-5.98 (m, 2H), 4.10 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.19-2.87 (m, 5H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)	major diastereomer δ : 172.3 (C), 170.7 (C), 147.4 (C), 136.1 (C), 132.9 (C), 131.7 (C), 131.3 (CH), 129.0 (CH), 126.8 (C), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 125.4 (C), 111.7 (CH), 109.5 (CH), 69.9 (CH), 60.8 (CH), 55.9 (CH ₃), 55.8 (CH ₃), 52.5 (CH), 46.6 (CH), 39.3 (CH ₂), 39.0 (CH ₂), 36.2 (CH ₂), 35.6 (CH), 35.3 (CH ₂), 29.0 (CH ₂), 23.0 (CH ₂), 20.6 (CH ₃), 15.2 (CH ₃)
IR (Neat, cm^{-1})	2929, 2360, 1732, 1625, 1511
MS (ESI ⁺ , m/z)	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{29}H_{37}N_2O_5$ 493.3, found 493.3

6',7'-Dimethoxy-4-oxoemetan-1-ol 216

To a solution of LiAlH_4 (10 mg, 0.26 mmol, 6 equiv.) in distilled THF (0.5 mL) under argon at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added AlCl_3 (6 mg, 0.04 mmol, 1 equiv.) in distilled THF (0.5 mL) and the mixture was stirred for 30 min. At $-78\text{ }^\circ\text{C}$, **215** (20 mg, 0.04 mmol, 1 equiv., two diastereomers) was added, the mixture was stirred for 1 h and then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. Wet MgSO_4 was added, the mixture was filtered and the solid was washed three times with EtOAc. Filtrates were combined and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (DCM/MeOH 9/1) yielded a light brown solid (7.5 mg, 0.017 mmol, **40%**) as a mixture of two diastereomers (about 2/1, ^1H NMR).

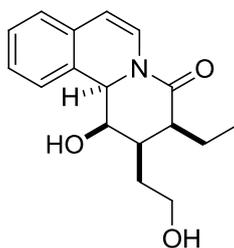
Laboratory code	SJ015
Chemical formula	$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$
M (g/mol)	436.59
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 7.32-7.10 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.30-2.91 (m, 6H), 2.77-2.34 (m, 6H), 2.19 (s, 1H), 1.79-1.46 (m, 4H), 1.28 (s, 1H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	major diastereomer δ : 147.4 (C), 147.3 (C), 135.9 (C), 135.4 (C), 128.9 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (C), 126.17 (C), 126.14 (CH), 124.9 (CH), 111.7 (CH), 109.6 (CH), 69.6 (CH), 68.5 (CH), 59.6 (CH), 56.1 (CH_3), 55.9 (CH_3), 52.5 (CH), 52.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 40.7 (CH_2), 40.3 (CH_2), 37.2 (CH), 29.8 (CH_2), 29.3 (CH_2), 21.7 (CH_2), 14.4 (CH_3)
IR (Neat, cm^{-1})	2921, 2852, 1515
MS (ESI^+ , m/z)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ 437.2804, found 437.2811

(3a*S, 12b*R**, 12c*R**)-10,11-dimethoxy-3a,4,12b,12c-tetrahydro-2*H*-furo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-2,5(3*H*)-dione 221**



NaCl (146 mg, 2.50 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of **180** (850 mg, 2.27 mmol, 1 equiv.) in DMSO (5 mL) and water (130 μ L). The solution was heated at 160 $^{\circ}$ C for 1 h30. The solution was poured on water and extracted with AcOEt. The organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated. Purification on silica cartridge (AcOEt/MeOH 10/0-9/1) afforded a light brown solid (360 mg, 1.42 mmol, **50%**). ¹H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ148
Chemical formula	C ₁₇ H ₁₇ NO ₅
M (g/mol)	315.32
Melting point ($^{\circ}$ C)	206-208
¹ H NMR (300 MHz, Acetone)	δ : 7.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.47-3.33 (m, 1H), 2.97 (dd, <i>J</i> = 18.8, 11.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, <i>J</i> = 15.2, 6.7 Hz, 1H), 2.50 (dd, <i>J</i> = 15.2, 1.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, <i>J</i> = 18.8, 4.9 Hz, 1H)
¹³ C NMR (75 MHz, Acetone)	δ : 176.0 (C), 168.5 (C), 148.6 (C), 148.32 (C), 123.4 (C), 121.9 (C), 120.4 (CH), 110.3 (CH), 109.8 (CH), 105.8 (CH), 83.4 (CH), 57.1 (CH), 56.2 (CH ₃), 56.0 (CH ₃), 36.7 (CH ₂), 33.9 (CH ₂), 28.3 (CH)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2973, 1772, 1675, 1651
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₇ NO ₅ Na 338.1004, found 338.1014

(1R*,2R*,3S*,11bR*)-3-ethyl-1-hydroxy-2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-4(11bH)-one 226

To a solution of **162** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) in EtOH (1 mL) at 0 °C was added LiBH₄ (0.70 mmol, 4 equiv.). The solution was allowed to reach room temperature over 16 h. A small amount of a saturated NH₄Cl solution was added and the solvents were removed under reduced pressure. Chromatography on silica cartridge (DCM/MeOH 10/0 to 8/2 + 1% Et₃N) yielded an off-white solid (10 mg, 0.034 mmol, **20%**). ¹H NMR showed only one diastereomer.

Laboratory code	SJ382
Chemical formula	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃
M (g/mol)	287.35
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃ +MeOD)	δ: 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃ +MeOD)	δ: 175.4 (C), 135.3 (C), 134.0 (C), 131.9 (CH), 130.8 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 127.1 (CH), 109.8 (CH), 75.9 (CH), 65.5 (CH ₂), 63.4 (CH), 59.2 (CH), 42.0 (CH), 30.6 (CH ₂); 24.0 (CH ₂), 16.6 (CH ₃)
IR (Neat, cm ⁻¹)	3320, 2933, 1645, 1412, 1055
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M-H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₀ NO ₃ 286.1443, found 286.1449 [M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₂ NO ₃ 288.1600, found 288.1609
UPLC (OA2, min)	1.70

Résumé

Sur la base de travaux précédemment réalisés au laboratoire concernant la réaction de Mannich vinylogue (RMV), nous avons continué le développement de cette réaction en mettant au point un protocole multi-composants. Nous avons ensuite étendu la gamme des substrats compatibles à différents hétérocycles azotés, de nouveaux électrophiles et nucléophiles avec des rendements généralement supérieurs à 80% et des rapports diastéréomériques supérieurs à 80/20. L'obtention de nombreux clichés de diffraction des rayons X a permis de confirmer que le diastéréomère majoritaire est toujours de configuration relative R^*,R^* .

Nous avons ensuite valorisé ces produits en obtenant, en une étape, des structures tétracycliques complexes. Ces produits ont été synthétisés avec des rendements allant jusqu'à 87% et un rapport diastéréomérique supérieur à 95/5. Une étude de modélisation moléculaire a permis d'apporter une explication à cette diastéréosélectivité. La séquence RMV / cyclisation a conduit à la formation contrôlée de quatre centres stéréogéniques contigus.

Ces structures tétracycliques ont ensuite servi de produits de départ vers la synthèse d'analogues d'une molécule naturelle antitumorale : l'émétine. Les intermédiaires de synthèse ont été testés pour leur activité cytotoxique.

Mots clés : réaction de Mannich vinylogue, réaction multi-composants, diastéréosélectivité, aza-hétérocycles, silyloxyfurane, silyloxyrrrole, analogues de l'émétine.

Abstract

On the basis of previous work done in the laboratory on the vinylogous Mannich reaction, we pursued the development of this reaction by devising a three component procedure. We then extended the scope of the reaction to different aza-heterocycles, to new electrophiles and nucleophiles with yields generally over 80% and diastereomeric ratios over 80/20. The numerous X ray structures obtained confirmed that the major diastereomer always present an R^*,R^* configuration.

These substrates were then used to prepare complex tetracyclic structures in one step. These products were obtained with yield up to 87% and diastereomeric ratios up to 95/5. This diastereoselectivity was rationalized using molecular modeling. This vinylogous Mannich / cyclization reaction sequence allowed the controlled formation of four contiguous stereogenic centers.

These tetracyclic structures were then used as starting points for the synthesis of analogues of emetine, a natural antitumor compound. The synthetic intermediates were tested for their cytotoxic activity.

Key words: vinylogous Mannich reaction, multi-component reaction, diastereoselectivity, aza-heterocycles, silyloxyfuran, silyloxyrrrole, emetine analogues.