



HAL
open science

Utilisation de réactions tandem et domino pour l'accès rapide à des hétérocycles azotés

Ronan Le Goff

► **To cite this version:**

Ronan Le Goff. Utilisation de réactions tandem et domino pour l'accès rapide à des hétérocycles azotés. Chimie organique. Université du Havre, 2015. Français. NNT : 2015LEHA0014 . tel-01297048

HAL Id: tel-01297048

<https://theses.hal.science/tel-01297048v1>

Submitted on 2 Apr 2016

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.

ÉCOLE DOCTORALE NORMANDE DE CHIMIE

**UNIVERSITÉ DU HAVRE
U.F.R DES SCIENCES & TECHNIQUES**

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DU HAVRE
Spécialité : Chimie Organique Fine

Présentée par

Ronan LE GOFF

Le 28 Janvier 2015

Titre

**Utilisation de réactions tandem et domino pour
l'accès rapide à des hétérocycles azotés**

MEMBRES DU JURY

M. Thierry Constancieux	Prof., iSm2, Université d'Aix-Marseille	<u>Rapporteur</u>
M. Fabrice Dénès	MdC-HDR, UMR CNRS 6230, Université de Nantes	<u>Rapporteur</u>
M. Christophe Hoarau	Prof., UMR 6014, IRCOF, Université de Rouen	Examineur
M. Arnaud Martel	Prof., UMR 6283, Université du Maine	Examineur
M. Sébastien Comesse	MdC-HDR, INC3M FR-3038, Université du Havre	Examineur
M. Ata-Martin Lawson	MdC, INC3M FR-3038, Université du Havre	Examineur

Table des matières

Liste des abréviations.....	11
Introduction générale	17
Chapitre 1 : Les pyrrolidines, γ-, δ-lactames et spirooxindoles	25
I. Intérêts et utilisations des structures ciblées	25
1) Les pyrrolidines.....	25
a. Les pyrrolidines naturelles	25
b. Les dérivés pyrrolidiniques synthétiques à visées thérapeutiques	26
c. Les catalyseurs dérivés de pyrrolidines	27
2) Les γ - et δ -lactames	29
a. Composés γ - et δ -lactamiques naturels.....	29
• Les γ -lactames naturels	29
• Les δ -lactames naturels.....	31
b. Composés γ - et δ -lactamiques bioactifs de synthèse	32
• Molécules γ -lactamiques à visée thérapeutique.....	32
• Molécules δ -lactamiques à visée thérapeutique	32
3) Les spirooxindoles	33
a. Spirooxindoles naturels	33
b. Spirooxindoles de synthèse possédant des activités biologiques	34
II. Synthèse des pyrrolidines, γ - , δ -lactames et spirooxindoles	35
1) Définition des termes « tandem », « domino », « cascade ».....	35
• Historique	35
• Définitions	36

2) Les voies de synthèse «par étapes»	40
a. Les méthodes spécifiques aux différents motifs	40
• Cyclisation intramoléculaire en milieu acide	40
b. Les méthodes communes	41
• Cyclisation intramoléculaire <i>via</i> une réaction d'hydroamination.....	41
Réaction d'hydroamination d'amino- et d'amidoalcènes	42
Réaction d'hydroamination d'amino- et d'amidoalcynes	46
Réaction d'hydroamination d'amino- et d'amidoallènes	49
3) Les voies de synthèse « tandem », « domino », « cascade », etc.	52
a. Les méthodes spécifiques aux différents motifs	52
• Accès aux γ - et δ -lactames par réaction de type Mannich	52
• Accès aux γ - et δ -lactames via une réaction d'insertion C-H intramoléculaire .	55
• Formation de γ - et δ -lactames par réaction d'aldolisation intramoléculaire	56
• Synthèse de γ - et δ -lactames par la méthode de Meyers.....	57
• Méthodes indirectes à partir d'autre hétérocycles	60
b. Les méthodes communes	64
• Accès aux pyrrolidines et spirooxindoles par cycloaddition [3+2].....	64
• Cyclisation intramoléculaire en milieu réducteur	72
Synthèse de γ - et δ -lactames par cyclisation en milieu réducteur	75
• Cyclisation intramoléculaire par processus radicalaire.....	77

Chapitre 2 : Synthèse et utilisations des produits de départ..... 85

I. Les accepteurs de Michael diactivés	85
1) Synthèse des accepteurs de Michael diactivés	86
a. Synthèse des accepteurs de Michael trisubstitués aromatiques 12	87

b.	Accès aux accepteurs de Michael alkoxylés 13	90
c.	Synthèses des accepteurs chlorés 14	92
•	Accès aux accepteurs hydroxylés 136 par la voie A.....	93
•	Accès aux accepteurs chlorés 14	99
2)	Utilisations des accepteurs de Michael diactivés.....	101
a.	Utilisation des accepteurs de Michael diactivés : accès aux cycles à 6 chaînons	101
b.	Utilisation des accepteurs de Michael diactivés : accès aux cycles à 5 chaînons	104
II.	Les dérivés aminés	107
1)	Les amines β -bromées 19	107
a.	Accès aux amines β -bromées 19	107
•	Synthèse des amines β -bromées 19 par la voie A	108
•	Synthèse des amines β -bromées 19 par la voie B	109
•	Synthèse des amines β -bromées 19 par la voie C	110
b.	Utilisations des amines β -bromées.....	111
•	Réactions avec des nucléophiles.....	111
•	Réactions avec des électrophiles	112
2)	Les amides α -bromés 15	113
a.	Accès aux amides α -bromés 15	113
b.	Réactions avec les amides α -bromés.....	114
•	Réactions avec des nucléophiles.....	114
3)	Les amidoalcools 17	116
a.	Synthèses des amidoalcools 17	116
b.	Réactions faisant intervenir les amidoalcools	118
III.	Synthèses des produits de départ utilisés au cours des réactions d'aza-MIRC et d'oxa-Michael/aza-MIRC	120
1)	Synthèses des accepteurs de Michael.....	121

2) Synthèses des dérivés aminés	123
---------------------------------------	-----

Chapitre 3 : Accès aux pyrrolidines et γ -lactames par séquence

tandem aza-MIRC.....	132
----------------------	-----

I. Travaux antérieurs : accès au γ -lactames monocycliques	132
1) Synthèse de γ -lactames en série aromatique.....	134
2) Synthèse de γ -lactames en série alkoxy	137
3) Synthèse de γ -lactames en série spiranique	139
II. Nouvelle étude : accès aux pyrrolidines et applications de cette réaction tandem à la synthèse de molécules naturelles	141
1) Synthèse des pyrrolidines en série aromatique	143
2) Synthèse des pyrrolidines en série alkoxy.....	144
3) Applications à la synthèse totale ou formelle d'alcaloïdes.....	145
a. Synthèses totales de la (\pm)-Coerulescine 6	145
b. Accès au squelette de la (\pm)-Martinelline 21	149

Chapitre 4 : La réaction domino d'oxa-Michael/aza-MIRC	155
--	-----

I. Présentation et intérêts du processus oxa-Michael/aza-MIRC	155
1) Accès aux lactames bicycliques substitués en α de la jonction de cycle	155
2) Accès aux bislactames substitués en α de la fonction carbonyle	163
II. Travaux antérieurs du laboratoire : premiers résultats.....	166
III. Etude de la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC et applications à la synthèse de molécules d'intérêts	171
1) Synthèse de γ - et δ -lactames bicycliques en série racémique	172
a. Utilisation d'accepteurs de Michael symétriques	172
b. Utilisation d'accepteurs de Michael dissymétriques.....	174

c.	Etude de la sélectivité <i>via</i> des calculs théoriques.....	177
2)	Synthèse de γ - et δ -lactames bicycliques en série énantioenrichie.....	185
a.	Utilisation d'accepteurs de Michael symétriques	185
b.	Utilisation d'accepteurs de Michael dissymétriques.....	187
c.	Etude de la sélectivité <i>via</i> des calculs théoriques.....	190
3)	Synthèse de γ -lactames bicycliques à partir d'accepteurs tétrasubstitués	192
a.	Résultats expérimentaux	192
b.	Etude de la sélectivité appuyée par des calculs théoriques	194
4)	Synthèse de γ -lactames bicycliques polysubstitués	196
a.	Synthèses à partir d'amidoalcools <i>gem</i> -diméthylés.....	198
b.	Synthèses avec amidoalcools dérivés du (<i>R</i>)-phénylglycinol.....	206
5)	Application à la synthèse de composés spirooxindoliques.....	211
a.	Premiers résultats en série spirooxindole	211
b.	Etude et amélioration de la voie B.....	213

Conclusions et perspectives.....	224
----------------------------------	-----

Partie expérimentale – Experimental part.....	233
---	-----

I.	Syntheses of starting material.....	234
1)	Synthesis of unsubstituted Michael acceptor	234
2)	Syntheses of trisubstituted Michael acceptors	234
a.	Syntheses of aromatic substituted Michael acceptors.....	234
b.	Syntheses of ethoxy substituted Michael acceptors 13	236
c.	Synthesis of oxindolic Michael acceptors	239
d.	Syntheses of chlorinated Michael acceptors 14	241
e.	Syntheses of the Michael acceptors 14i.1 and 14j.1	245

3)	Syntheses of tetrasubstituted Micheal acceptors.....	248
a.	Synthesis of ethoxy substituted Michael acceptors	248
b.	Synthesis of chorinated tetrasubstituted Michael acceptors.....	249
4)	Synthesis of the β -brominated amine 19A	253
5)	Syntheses of amidoalcohols 17A-L	253
a.	Syntheses of racemic and enantioenriched non-substituted amidoalcohols	253
b.	Syntheses of racemic substituted amidoalcohols.....	255
c.	Syntheses of enantioenriched substituted amidoalcohols.....	259
II.	Syntheses of monocyclic pyrrolidines <i>via</i> the aza-MIRC reaction and its applications to natural products access	263
1)	Syntheses of pyrrolidines	263
2)	Natural compounds totale or formal syntheses.....	271
a.	Syntheses of racemic Coerulescine.....	271
•	Pathway B.....	273
b.	Syntheses of the Martinelline backbone	275
III.	Syntheses of bicyclic γ - and δ -lactams using the oxa-Michael/aza-MIRC process..	277
1)	Syntheses of racemic bislactams	277
2)	Syntheses of enantioenriched bislactams	284
3)	Syntheses of γ -lactams from tetrasubstituted Michael acceptors.....	294
4)	Syntheses of γ -lactams from polysubstituted amido-alcohols.....	297
a.	Syntheses of <i>gem</i> -dimethyl γ -lactams	297
b.	Syntheses of enantioenriched γ -lactams from (<i>R</i>)-phenylglycinol derived amidoalcohols	304
5)	Application of the oxa-Michael/aza-MIRC method to the access of spirooxindolic compounds.....	307
a.	First attempts in enantioenriched spirooxindols' syntheses.....	307

b. Improvement of pathway B	310
c. Reaction with <i>gem</i> -dimethylated <i>iso</i> -propylic amidoalcohol and enantioselectivity check using chiral HPLC	311

Liste des abréviations

- a Ac : Acétyl
acac : Acétylacétonate
Ad : Adamantyl
AIBN : Azobisisobutyronitrile
Alk : Alkyl
Ar : Aryl
- b BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn : Benzyl
Bu : Butyl
^tBu : *tert*-butyl
Bus : *tert*-butylsulfonyl
- c cap : Caprolactamate
c-C₆H₁₁ : Cyclohexyl
Cbz : Carboxybenzyl
CDCl₃ : Chloroforme deutéré
C₆D₆ : Benzène deutéré
CH₂Cl₂ : Dichlorométhane
C₆H₆ : Benzène
conv. : conversion
Cp : Cyclopentadiényl
- d D^tBPF : 1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocène
DCBZ : o-Dichlorobenzène
DCE : Dichloroéthane
DIPEA : N,N-Diisopropyléthylamine
DMF : Diméthylformamide
dr (eng) : Ratio diastéréoisomérique
- e ed : Excès diastéréoisomérique
ee : Excès énantiomérique

- eq : équation
- Et : Ethyl
- ET : Etat de transition
- g GEA (fr) ou EWG (eng) : Groupe électroattracteur
- GP (fr) ou LG (eng) : Groupe partant
- h HFIP : Hexafluoroisopropanol
- i ⁱPr : *iso*-propyl
- m Me : Méthyl
- MeCN : Acétonitrile
- MeOH : Méthanol
- Mes : Mésitylène
- MO : Microonde
- MTBE : Méthyl *tert*-butyl éther
- n NEt₃ : Triéthylamine
- NMP : 1-Méthyl-2-pyrrolidinone
- Np : Naphthyl
- p Ph : Phényl
- Piv : Pivaloyl
- PTSA : Acide *para*-toluène sulfonique (APTS)
- Pyr : Pyridine
- s SEM : Ether de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
- sol. tamp. : Solution tampon
- t TA (fr) ou r.t. (eng) : Température ambiante
- Tamis mol. (fr) ou Mol. sieve (eng) : Tamis moléculaire
- TBAF : Fluorure de tétrabutylamonium
- TEA : Triéthanolamine
- Tf : Triflate
- TFA : Acide trifluoroacétique (l'abréviation TFA est aussi utilisée, par abus de langage, pour désigner le contre ion trifluoroacétate dans le cadre de la catalyse)
- TFE : Trifluoroéthanol
- THP : Tétrahydropyrane

Ts : Tosyl

TTMSS : Tris(triméthylsilyl)silane

Introduction générale

Introduction générale

Les hétérocycles azotés sont présents dans un très grand nombre de composés naturels et synthétiques, ce qui fait de ces motifs des cibles de choix en chimie organique. Du fait de l'engouement généré par ce genre de composés, il existe un très grand nombre de méthodes de synthèses plus ou moins sélectives permettant d'y accéder. Mon travail se situe dans cette thématique en proposant de nouvelles voies de synthèse rapides et innovantes pour accéder aux trois azacycles que sont les pyrrolidines **1**, les pyrrolidin-2-ones **2** et les pipéridin-2-ones **3**. Les deux derniers motifs sont également connus respectivement sous les noms de γ - et δ -lactames et ce sont ces appellations qui seront utilisées dans la suite du manuscrit.

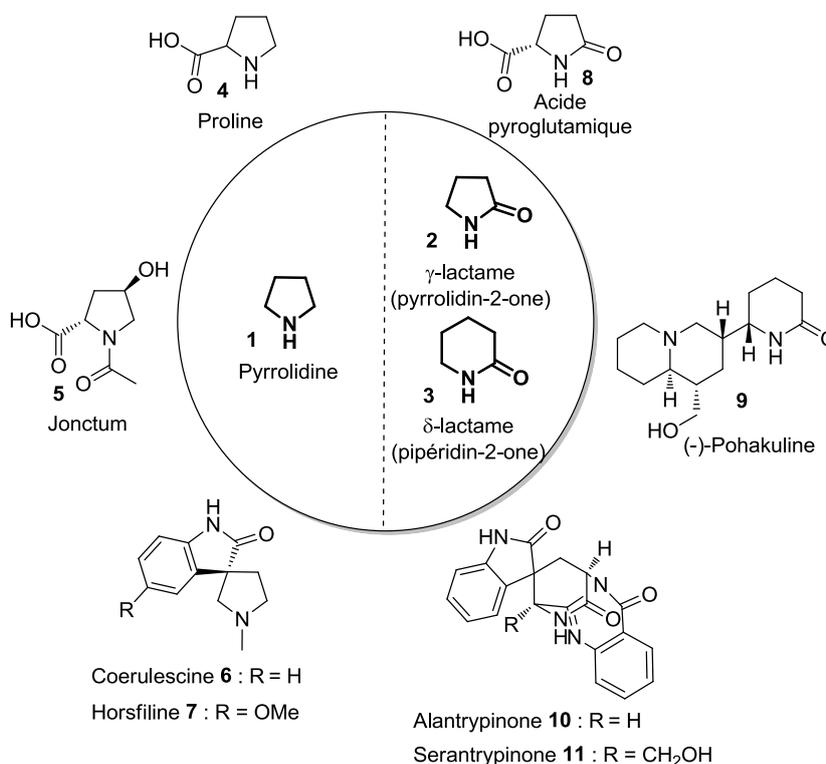


Figure 1 : Exemples de molécules pyrrolidiniques, γ - et δ -lactamiques

La Figure 1 présente ainsi quelques exemples de molécules naturelles et synthétiques possédant les motifs désirés avec des structures pyrrolidiniques à gauche et lactamiques à droite. Côté pyrrolidine, nous retrouvons une des plus connues, la Proline **4** qui est l'un des 20 acides aminés naturels puis un médicament, le Jonctum **5** et enfin deux produits naturels de la famille des spirooxindoles, connus entre autres pour leurs activités anticancéreuses, la

Coerulescine **6** et la Horsfiline **7**. Pour ce qui est des composés lactamiques, nous avons l'acide pyrroglutamique **8** et la (-)-Pohakuline **9** qui sont respectivement des γ - et δ -lactames naturels et enfin deux molécules spirooxindoliques naturelles, l'Alantrypinone **10** et la Serantrypinone **11**.

Des travaux antérieurs réalisés au sein du laboratoire ont permis de poser les bases de ces nouvelles approches en démontrant qu'il était possible d'accéder rapidement aux motifs γ - et δ -lactamiques à partir de composés commerciaux ou facilement accessibles (Schéma 1).¹ Le principe de ces méthodes était de faire réagir un dérivé aminé **15** ou **17** avec un accepteur de Michael diactivé **12-14** en milieu basique afin d'accéder aux composés lactamiques mono- ou bicycliques correspondant **16** ou **18** respectivement. Ces séquences réactionnelles permettent ainsi la formation, en «mono-pot», de deux ou trois nouvelles liaisons *via* une succession de plusieurs réactions d'où leurs appellations respectives de tandem aza-MIRC (Michael Induced Ring Closure) et domino oxa-Michael/aza-MIRC.

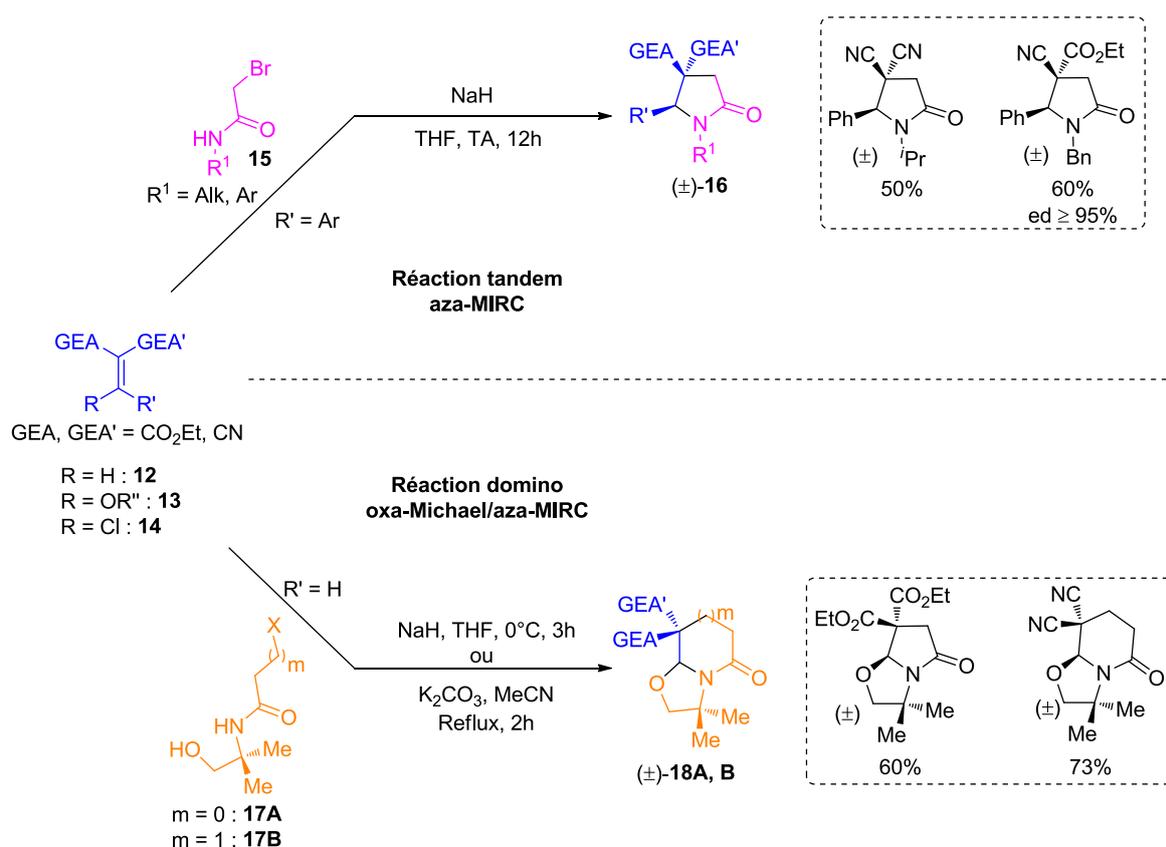


Schéma 1 : Travaux antérieurs servant de base au projet de thèse

¹ Travaux antérieurs du laboratoire : (a) Comesse, S.; Sanselme, M.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5566; (b) Comesse, S.; Martel, A.; Daïch, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4004.

Fort de ces premiers résultats prometteurs, mon travail de thèse a été, entre autre, d'étudier plus en détail les différents aspects de ces deux réactions. La première partie du doctorat a ainsi porté sur l'application de cette réaction tandem à la synthèse de pyrrolidines **20** (Schéma 2). Pour ce faire, il a donc fallu adapter cette méthodologie à l'utilisation de nouveaux substrats tels que des accepteurs de Michael différents portant notamment des substituants R non aromatiques **13** et surtout l'emploi d'une amine β -halogénée **19**.

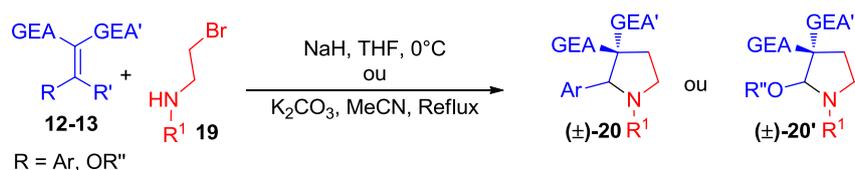


Schéma 2 : Extension de la méthode tandem à la synthèse de pyrrolidines

La seconde partie du travail a, quant à elle, porté sur le processus domino oxa-Michael/aza-MIRC (Schéma 3). Celui-ci avait été testé, avant le début de ma thèse, sur seulement deux accepteurs de Michael symétriques simples. Dans un premier temps, l'effet que pouvait avoir les groupements électroattracteurs GEA et GEA' à la fois sur la réactivité et sur la diastéréosélectivité de la réaction (GEA \neq GEA' - eq 1) a été étudiée. Par la suite, l'utilisation d'amidoalcools énantiorenrichis **17C,D** a permis l'étude de l'influence du centre stéréogène porté par ce produit de départ sur la stéréosélectivité de la réaction dans le cadre des accepteurs de Michael symétriques et dissymétriques (eq 2). En dernier lieu l'emploi des amidoalcools **17E-L** possédant en plus des groupements R⁴ et R⁵ en position α de la fonction carbonyle a permis d'analyser les effets relatifs de chacun des paramètres étudiés précédemment : influence des groupements GEA et GEA', induction réalisée par le centre stéréogène situé en partie base de l'amidoalcool ainsi que celui porté en α du carbonyle (eq 3). En parallèle de cette partie expérimentale et en collaboration avec le Professeur Arnaud Martel de l'université du Mans, une étude théorique poussée de l'ensemble de la séquence domino a été réalisée. Celle-ci nous a ainsi permis d'apporter un certain nombre de réponses permettant d'expliquer, entre autre, les stéréosélectivités observées tout au long de ces travaux.

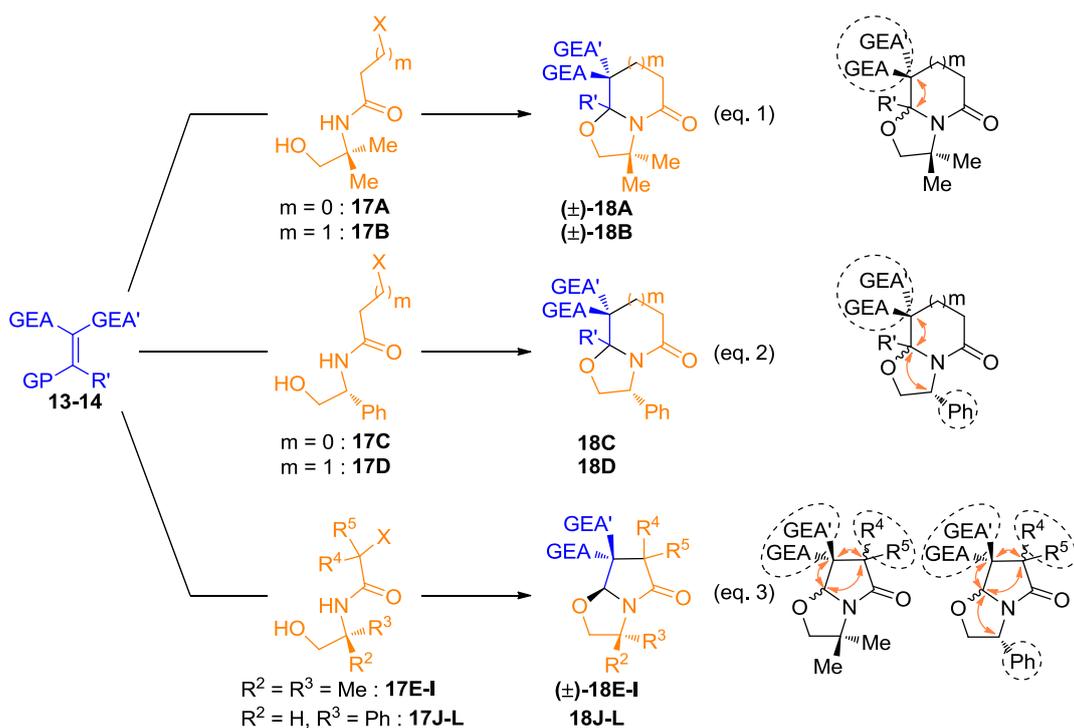


Schéma 3 : Etude de l'influence respective des substituants portés par le cycle lactamique

Enfin la dernière partie de ce travail a été consacrée à l'application de ces méthodes à la synthèse formelle ou totale de molécules naturelles (Figure 2). Une grande partie de ce travail fut dédié à une classe de molécules nommée spirooxindoles qui possèdent une structure des plus intéressantes et dont les membres sont connus pour leurs nombreuses activités biologiques. Il a ainsi été démontré que nos deux méthodes développées permettaient d'accéder à ce type de motif avec l'obtention d'un certain nombre de spirooxindoles polysubstitués ainsi que par la synthèse d'un représentant naturel de cette famille, la Coerulescine **6**. Outre le travail sur cette classe de molécule, la synthèse du squelette tricyclique d'un autre alcaloïde, la Martinelline **21**, a été réalisée.

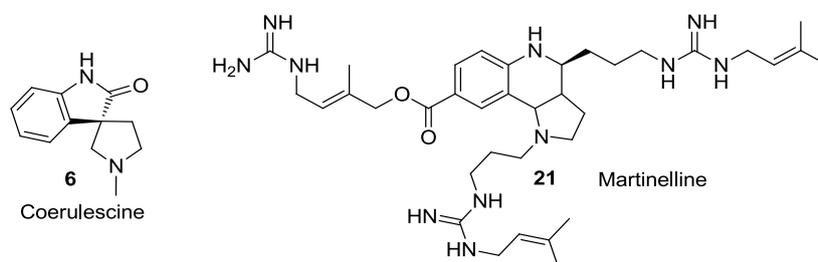


Figure 2 : Structures de la Coerulescine **6** et de la Martinelline **21**

Chapitre 1 : Les pyrrolidines, γ -, δ -lactames et spirooxindoles

Chapitre 1 : Les pyrrolidines, γ -, δ -lactames et spirooxindoles

Comme présenté dans l'introduction générale, l'ensemble de ce travail de thèse a porté sur la synthèse des motifs pyrrolidiniques, γ - et δ -lactamiques ainsi que sur leurs dérivés spirooxindoliques. Avant de parler des résultats obtenus, ce premier chapitre a pour objectif de présenter d'une manière plus exhaustive les différentes structures ciblées ainsi que les voies d'accès y menant. Bien qu'il existe de très nombreux motifs où les structures qui nous intéressent sont fusionnées avec d'autres cycles ou noyaux, ceux-ci ne seront pas abordés car ne faisant pas partie intégrante de ce travail de thèse. Dans une première partie, nous nous focaliserons sur les intérêts et utilisations de ces motifs qu'ils soient naturels ou synthétiques. La seconde partie de ce chapitre sera, quant à elle, dédiée aux voies de synthèse permettant d'y accéder.

I. Intérêts et utilisations des structures ciblées

1) Les pyrrolidines

a. Les pyrrolidines naturelles

Les hétérocycles azotés tels que les pyrrolidines sont des structures présentes dans quantité de molécules synthétiques et naturelles possédant des activités biologiques diverses et importantes.

La Figure 3 rassemble quelques-unes de ces molécules dont la plus connue est la Nicotine (**22**). Ce composé qui fut isolé en 1828 à partir des feuilles de tabac par Posselt et Reimann,² est connu pour ses propriétés stimulantes et sa capacité à interagir avec les récepteurs nicotiques. En 1889, Liebermann isola à partir de feuilles de coca une nouvelle molécule pyrrolidinique, l'Hygrine (**23**).³ Celui-ci est moins connue pour ses potentielles activités biologiques que pour être le précurseur d'alcaloïdes tropaniques tels que l'Hyoscyamine et la Scopolamine. La Preussin (**24**), quant à elle, fut isolée en 1988 par fermentation d'un champignon nommée « *Aspergillus ochraceus* ». ⁴ Reconnue initialement pour ses activités antifongiques, une étude a démontré qu'elle avait aussi des effets cytotoxiques et

² Isolement de la Nicotine : Posselt, W.; Reimann, L. *Geigers Magazin der Pharmazie* **1828**, 24, 138.

³ Isolement de l'Hygrine : Liebermann, C. *Ber.* **1889**, 22, 675.

⁴ Isolement de la Preussin : Schwartz, R. E.; Liesch, J.; Hensens, O.; Zitano, L.; Honeycutt, S.; Garrity, G.; Fromtling, R. A.; Onishi, J.; Monaghan, R. *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1774.

d'inhibiteur de croissance sur les cellules cancéreuses.⁵ Outre ces différents exemples de molécules isolées à partir de matières premières naturelles, il existe un composé pyrrolidinique directement présent dans le corps humain, la Proline (**4**). Cet acide aminé essentiel est aussi couramment utilisé en chimie organique comme nous le verrons par la suite.

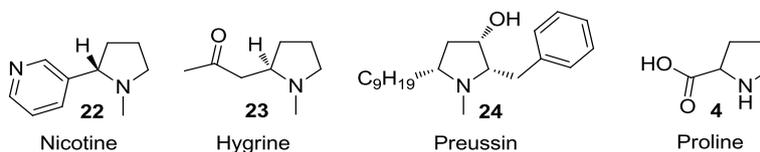


Figure 3 : Molécules pyrrolidiniques naturelles

b. Les dérivés pyrrolidiniques synthétiques à visées thérapeutiques

Ce large panel d'activités biologiques a poussé les chercheurs à s'intéresser à ce motif. De nos jours, le cycle pyrrolidinique est présent dans nombre de molécules à visées thérapeutiques (Figure 4).

La Captopril (**25**), par exemple, est notamment utilisé pour traiter l'hypertension. Ce composé fut développé par Bristol-Myers Squibb puis commercialisé sous le nom de Capoten®. Par la suite de nombreux dérivés de cette molécule ont été commercialisés, tel que la Zofenopril (**26**) ou encore l'Enalapril (**27** - Enaladex® ou Vasotec®) produite par Merck & Co. La Clemastine ou Meclastine (**28**) est, quant à elle, un antihistaminique et un anticholinergique utilisé pour traiter différents symptômes liés à des crises allergiques (rhinite, prurit). La Sulpiride (**29** - Egonil®, Dogmatil® ou Syndenil®) est un puissant neuroleptique utilisé dans le cas de problèmes neuropsychiatriques. La Vildagliptine (**30** - Galvus®) est utilisé pour traiter le diabète du fait de sa capacité à inhiber la gliptine et ainsi à augmenter la sécrétion d'insuline.

Leurs applications s'étendent aussi à d'autres domaines avec, par exemple, la Darifenacin (**31**), qui est commercialisée par Novartis sous le nom Emselex® (ou Enablex®), et est utilisée pour traiter des problèmes urinaires lié à des contractions inopportunes de la vessie. De plus, la Jonctum® (**5**) est employée dans le cadre du traitement de problèmes mineurs de la peau tels que des brûlures légères.

⁵ Publication relative aux activités de la Preussin: Achenbach, T. V.; Slater, E. P.; Brummerhop, H.; Bach, T.; Müller, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2794.

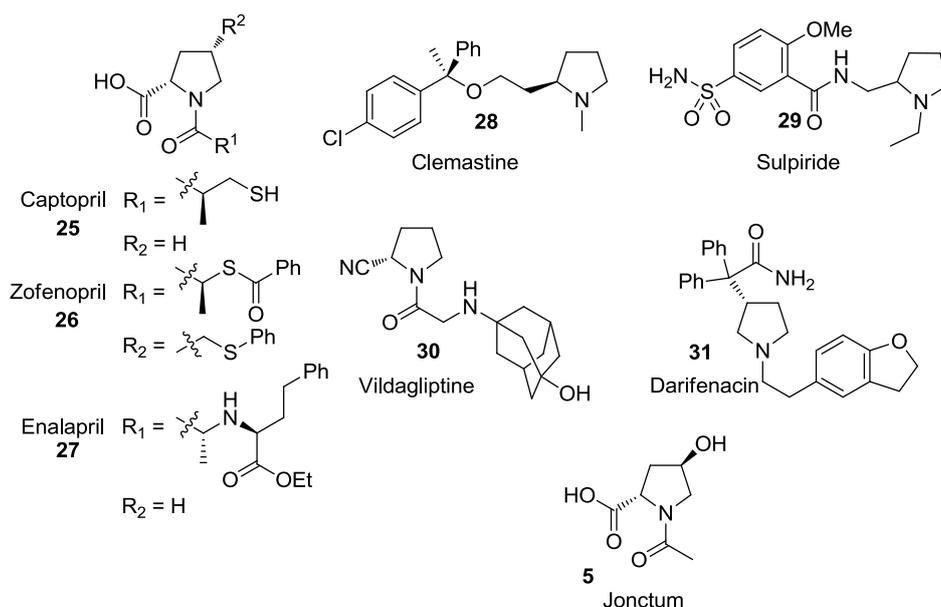


Figure 4 : Molécules pyrrolidiniques synthétiques à visées thérapeutiques

c. Les catalyseurs dérivés de pyrrolidines

L'utilisation d'une espèce aminée capable de catalyser une réaction donnée n'est pas un phénomène nouveau ou innovant en tant que tel. Il en est fait mention depuis longtemps notamment *via* les travaux de Stork sur la chimie des énamines⁶ ou plus simplement au travers de mécanismes naturels tels que la réaction d'aldolisation réalisée par les aldolases. Malgré cela ce type de catalyse n'était jusqu'alors que peu utilisé et il a fallu attendre la fin des années 90 pour que certains chercheurs tels que List, Jørgensen, Denmark, Jacobsen, ou encore Mac Millan, prennent réellement conscience de son potentiel latent et décident de l'étudier. Il est alors apparu qu'il était possible de catalyser de telles réactions avec des charges catalytiques faibles et d'en développer des versions asymétriques.

Ces dernières années ont ainsi vu l'essor de l'aminocatalyse et de son utilisation en synthèse asymétrique.⁷

Parmi le grand nombre de réactions potentiellement organocatalysables, deux ont été intensivement exploitées. Le Schéma 4 ci-dessous présente les mécanismes de ces deux cycles catalytiques et ainsi les caractéristiques inhérentes à ces deux réactions. La [première](#)

⁶ **Chimie des énamines par Stork** : (a) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkoviez, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207; (b) Stork, G.; Saccomano, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2087; (c) « The Chemistry of Enamines »; Rappoport, Z. Ed.; Wiley: New York, **1994**.

⁷ **Revue sur l'aminocatalyse** : (a) Dalako, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; (b) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406; (c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.

fait intervenir la formation d'une énamine **IV** par réaction entre une espèce carbonylée **I** (souvent aldéhyde) avec le catalyseur azoté **II**. Cela a pour conséquence d'activer le carbone en α qui peut alors réaliser une addition ou substitution nucléophile, en fonction du partenaire réactionnel mis en jeu. Le produit α -substitué **VI** est ensuite libéré par hydrolyse de l'intermédiaire **V** ce qui régénère le catalyseur azoté **II**. La **seconde** réaction, quant à elle, fait intervenir un substrat carbonylé α,β -insaturé **VII**, entraînant ainsi la formation d'un ion iminium **IX** par réaction avec le catalyseur aminé **VIII**. De par la présence de cette insaturation, l'iminium activera cette fois la position β terminale permettant l'addition d'une espèce nucléophile en cette position. Le produit β -substitué **XII** sera ensuite libéré, et le catalyseur **VIII** régénéré, par l'hydrolyse acide de l'intermédiaire **XI**.

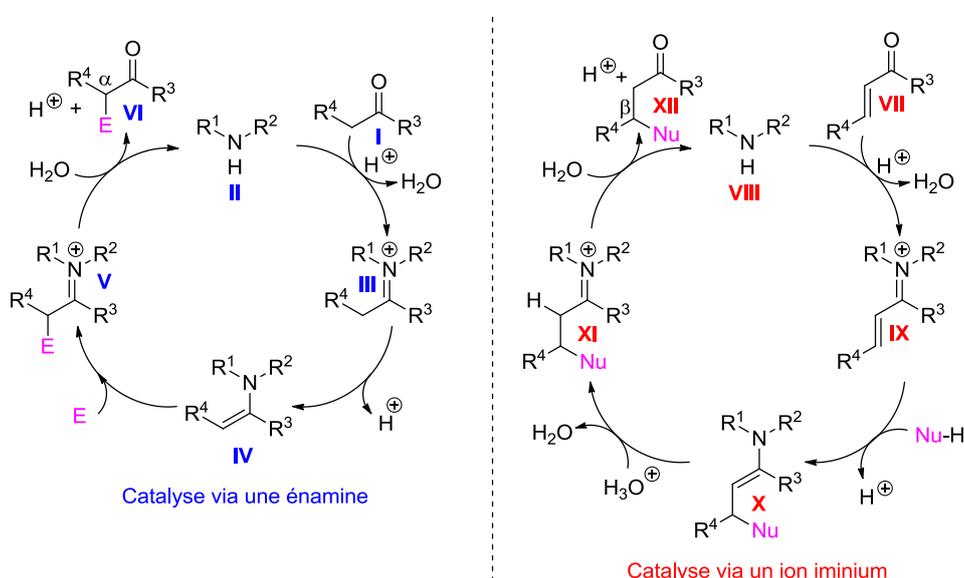


Schéma 4 : Mécanismes réactionnels de deux réactions aminocatalysées

Les espèces azotées utilisées pour catalyser de telles réactions sont principalement des amines primaires ou secondaires parmi lesquelles un grand nombre de pyrrolidines. L'accès facile et contrôlé à de tels motifs polysubstitués en ont fait des acteurs de choix dans le cas de synthèses asymétriques. L'essor de ce type de catalyse a entraîné l'apparition d'une multitude de catalyseurs aminés possédant des structures de complexités variées. La Figure 5 présente quelques exemples de catalyseurs tirés de la littérature illustrant ainsi cette utilisation des pyrrolidines.

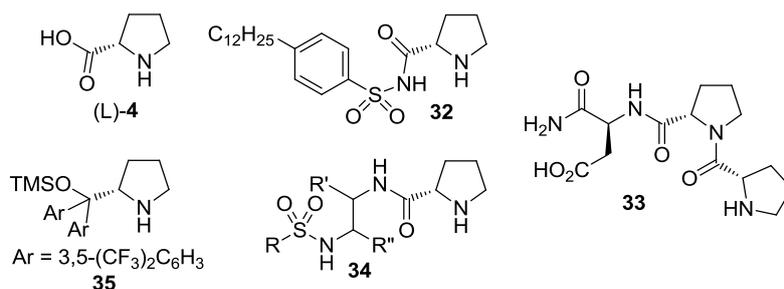


Figure 5 : Exemples de pyrrolidines utilisées en aminocatalyse

La L-Proline (L-4) reste un des catalyseurs les plus utilisés même si l'on voit apparaître de plus en plus de motifs polyfonctionnalisés permettant une meilleure activation et/ou une amélioration de la sélectivité lors de la réaction. Parmi eux se trouve **32** et **33** qui ont été développés par Wennemers et coll., **34** par Singh et Gandhi et surtout **35** par Jørgensen *et al.*

2) Les γ - et δ -lactames

a. Composés γ - et δ -lactamiques naturels

Les lactames sont des composés hétérocycliques azotés que l'on retrouve dans un très grand nombre de molécules naturelles et synthétiques. En fonction de la taille du cycle, un préfixe leur est attribué. Ainsi un cycle à quatre aura la dénomination β -lactame, un cycle à cinq γ -lactame, un cycle à six δ -lactames, etc. (Figure 6). Ce travail de thèse ayant porté que sur les γ - et δ -lactames, seuls ceux-ci seront abordés.

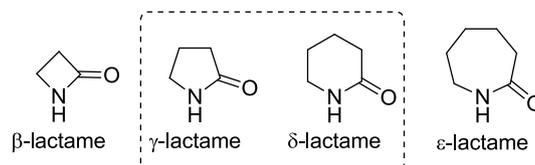


Figure 6 : Nomenclature des composés lactamiques

Il existe un certain nombre de molécules naturelles faisant apparaître le motif lactamique en tant que composante d'une structure plus complexe. A l'inverse, peu d'exemples naturels possèdent cette structure lactamique diversement substituée.

- Les γ -lactames naturels

Parmi les quelques exemples de γ -lactames naturels, deux sont présentés dans la Figure 7. L'acide pyrroglutamique (**8** - ou acide pidolique) qui est le dérivé cyclique de l'acide glutamique. Celui-ci est présent naturellement dans le corps au niveau de la peau, du cerveau ou encore de la matrice osseuse, ainsi que dans un certain nombre de protéines. La Cotinine (**36**) est, quant à elle, l'analogie lactamique de la Nicotine (**22**). Ce composé étant

un métabolite de cette dernière, c'est-à-dire un produit de dégradation par voie métabolique, il est notamment utilisé comme marqueur de l'exposition au tabac lors d'analyses urinaires.

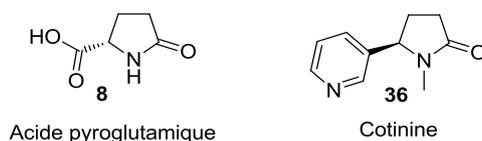


Figure 7 : Exemples de γ -lactames naturels

Il existe un très grand nombre de molécules naturelles présentant le motif γ -lactamique au sein de leurs structures, et la Figure 8 en présente quelques-uns. La Staurosporine (**37**), isolée en 1977 à partir de la bactérie *Streptomyces staurosporeus*, est le premier composé de la famille des indolocarbazoles (ICZs) à avoir été isolé.⁸ Initialement connue pour leurs activités antifongiques et d'hypotenseurs, des études ont ensuite montré que cette famille de composés possédait aussi un fort potentiel anticancéreux.

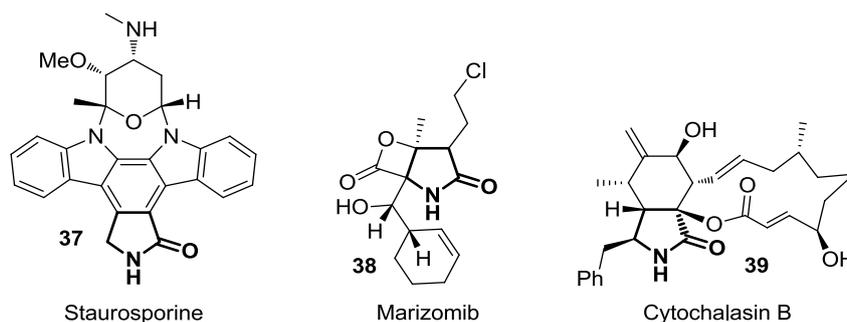


Figure 8 : Composés naturels possédant un motif γ -lactamique

La Marizomib (**38**) fut isolée à partir de la famille de bactéries marines *Salinosporas* et testée biologiquement en 2003.⁹ Cette étude a montré que cette molécule possède de potentielles activités anticancéreuses. Ce composé, qui appartient à la famille des Salinosporamides, est aussi connu sous le nom de Salinosporamide A. La structure bicyclique γ -lactame- β -lactone caractéristique de cette famille se retrouve aussi dans celle des Omuralides. Cette dernière rassemble des composés isolés en 1991 par Omura et coll., à partir de la même famille de bactéries que pour la Staurosporine. La Cytochalasin B (**39** - ou Phomin) fut isolée et testée

⁸ **Isolement de la Staurosporine** : Omura S.; Iwai Y.; Hirano A.; Nakagawa A.; Awaya J.; Tsuchiya H.; Takahashi Y.; Masuma R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275.

⁹ **Isolement de la Marizomib** : Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355.

dans la seconde partie des années 60.¹⁰ Cette molécule possède, entre autre, la capacité d'influer sur la mobilité et la division cellulaire d'où son intérêt en oncologie.

- Les δ -lactames naturels

La Figure 9 présente deux molécules δ -lactamiques naturelles relativement simples. La Campedine (**40**) est un alcaloïde naturel isolé en 1970 par Döpke et Fritsch à partir de graine de *Campalula medium*.¹¹ La Pohakuline (**9**), quant à elle, fut isolée en 1976 par Springer et coll., à partir de l'écorce du *Sophora chrysophylla*.¹²

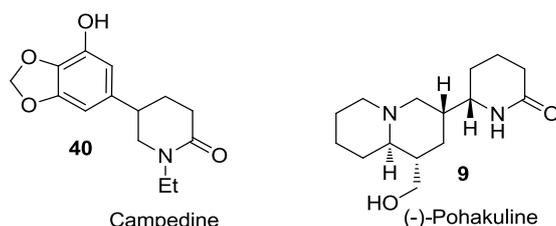


Figure 9 : Exemples de molécules naturelles δ -lactamiques simples

Tout comme pour les γ -lactames, le motif δ -lactamique peut faire partie intégrante d'une structure plus complexe (Figure 10). La Strychnine (**41**) est un alcaloïde qui fut isolé en 1818 à partir de l'arbre *Strychnos nux-vomica* par Pelletier et Caventou.¹³ Ce composé possède une très grande activité biologique. Utilisé à faible dose il a la capacité de stimuler le système nerveux central ce qui aura pour effet d'exacerber l'acuité cognitive ainsi que d'augmenter l'amplitude respiratoire. En outre, à dose plus élevée, il se révèle être un poison des plus puissants entraînant une mort douloureuse par asphyxie.

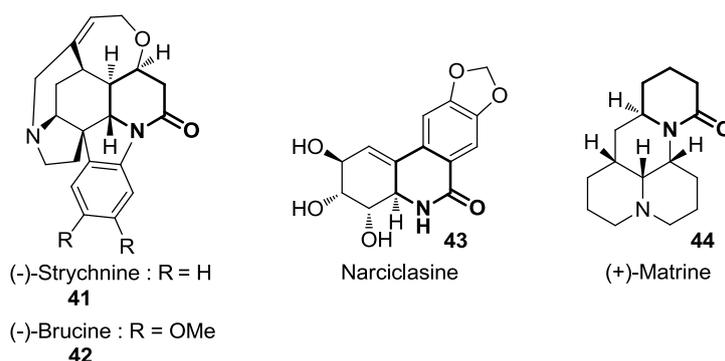


Figure 10 : Composés naturels possédant un motif δ -lactamique

¹⁰ Isolement de la Cytochalasin B : (a) Rothweiler, W.; Tamm, C. *Experientia* **1966**, 22, 750; (b) Aldridge, D. C.; Armstrong, J. J.; Speake, R. N.; Turner, W. B. *Chem. Commun.* **1967**, 1, 26; (c) Smith, G. F.; Ridler, M. A. C.; Faunch, J. A. *Nature* **1967**, 216, 1134.

¹¹ Isolement de la Campedine : Döpke, W.; Fritsch G. *Pharmazie* **1970**, 25, 128.

¹² Isolement de la Pohakuline : Kadooka, M. M.; Chang, M. Y.; Fukami, H.; Scheuer, P. J.; Clardy, J.; Solheim, B. A.; Springer, J. P. *Tetrahedron* **1976**, 32, 919.

¹³ Isolement de la Strychnine : Pelletier et Caventou *Annales de Chimie et de Physique* **1818**, 8, 323.

La Brucine (**42**) est un autre alcaloïde que l'on retrouve dans les arbres de la famille des *Strychnos* mais qui est beaucoup moins toxique que son analogue **41**. Ce composé est utilisé pour traiter des problèmes de régulation de la pression sanguine. La Narciclasine (**43**) fut, elle, isolée en 1967 par Ceriotti à partir de bulbes de plusieurs variétés de jonquilles.¹⁴ Cet alcaloïde est connu pour ses très nombreuses activités biologiques et est intensivement étudié du fait, entre autre, de son fort potentiel anticancéreux.¹⁵ La Matrine (**44**) fait partie des composés isolés à partir des arbres et arbustes appartenant au genre des *Sophora*. Ce composé possède de nombreuses activités biologiques, notamment anticancéreuses.

b. Composés γ - et δ -lactamiques bioactifs de synthèse

Les motifs γ - et δ -lactamiques sont aussi présents dans un certain nombre de molécules synthétiques biologiquement actives, parmi lesquelles on retrouve notamment les dérivés des molécules naturelles présentées précédemment. Il existe néanmoins une multitude d'autres exemples tels que ceux présentés dans les Figures 11 (γ -lactames) et 12 (δ -lactamique).

- Molécules γ -lactamiques à visée thérapeutique

Comme il a été dit précédemment, la Figure 11 présente deux autres exemples de molécules actuellement sur le marché. Le Doxapram (**45**) est un stimulant respiratoire notamment commercialisé par Baxter (Dopram®) sous la forme de son sel chloré. Le Lévétiracétam (**46**), quant à lui, est un anticonvulsant utilisé dans le traitement de crises d'épilepsie. En France, celui-ci est vendu sous le nom de Keppra® par UCB Pharma.

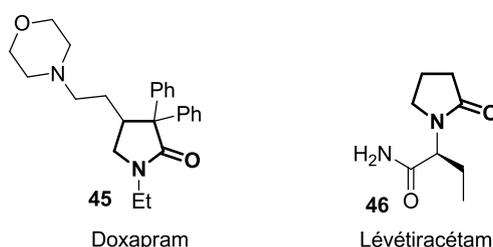


Figure 11 : Exemples de composés γ -lactamiques à visée thérapeutique

- Molécules δ -lactamiques à visée thérapeutique

La Figure 12 présente des exemples de composés bioactifs possédant le motif δ -lactamique. L'AMG 232 (**47**) est un inhibiteur d'interactions entre les protéines MDM2 et p53

¹⁴ Isolement de la Narciclasine : Ceriotti, G. *Nature* **1967**, 213, 595.

¹⁵ Activité de la Narciclasine : Kornienko, A.; Evidente, A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1982.

actuellement en phase clinique. La protéine p53 agit sur le cycle cellulaire en induisant la mort programmée de la cellule concernée, et est activée en présence d'activités pouvant entraîner la dégradation cellulaire telle que dans le cas d'un cancer. En temps normale cette protéine est désactivée par interaction avec la protéine MDM2 et est libérée en situation de stress. L'AMG 232 en inhibant ce type d'intégration permet d'avoir une plus grande quantité de protéine p53 sous sa forme libre et ainsi d'accroître son activité anticancéreuse. L'AGN 205203 (**48**) est, quant à lui, un composé en phase préclinique développé pour traiter les problèmes d'irritation du colon.

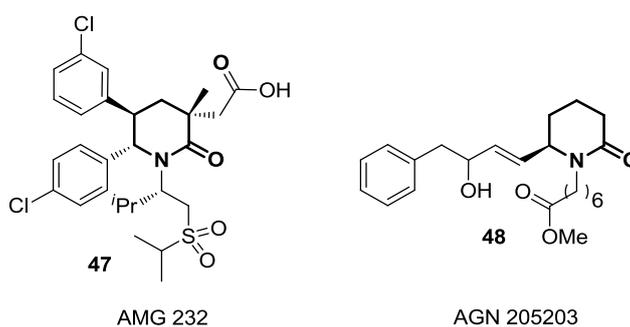


Figure 12 : Exemples de δ -lactames synthétiques à visée thérapeutique

3) Les spirooxindoles

Leur appellation provient de la fusion entre la dénomination « spiranique » qui définit cette jonction de cycle si particulière et le motif oxindolique. Leur structure atypique couplée aux très nombreuses activités biologiques présentées par les membres de cette famille, ont fait des spirooxindoles des cibles de choix pour les chercheurs académiques et industriels.

a. Spirooxindoles naturels

Afin d'homogénéiser l'ensemble des structures présentes dans le manuscrit et ainsi de faciliter la compréhension, le motif spirooxindolique ne sera pas représenté tel qu'il l'est habituellement dans la littérature. Alors que son écriture usuelle fait apparaître l'oxindole comme structure centrale avec l'azote pointant vers le bas et la jonction spiranique vers le haut, il sera représenté ici plutôt comme un hétérocycle relié à un motif oxindolique via une jonction spiranique.

La Figure 13 présente ainsi quelques exemples de composés spirooxindoliques naturels. Les deux motifs de droite présentent un squelette oxindolique couplé à un cycle à cinq chaînons tandis que ceux de gauche le sont avec un cycle à six.

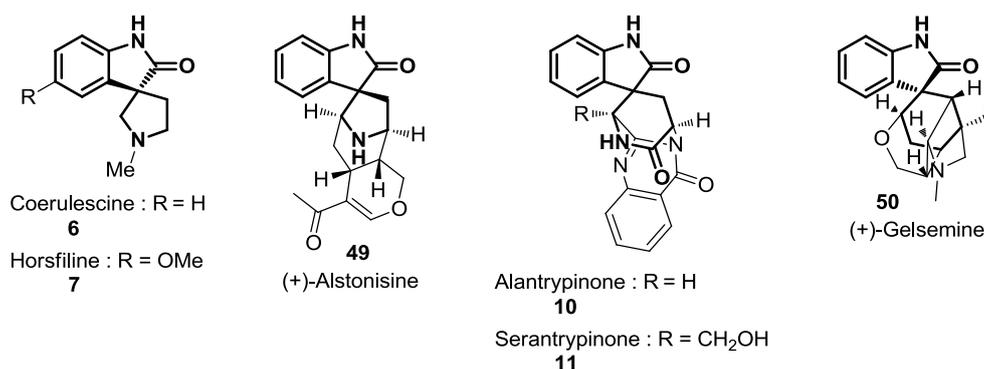


Figure 13 : Exemples de spirooxindoles naturels

La Coerulescine **6** fut isolée en 1998 par Willing et coll. à partir de *Phalaris coerulescens*¹⁶ tandis que la Horsfiline **7** était déjà connue depuis 1991, année durant laquelle elle fut isolée à partir de *Horsfieldia superba*.¹⁷ L'Alstonisine **49**, quant à elle, fut isolée par Elderfield et Guilman en 1972 à partir d'*Alstonia muelleriana*.¹⁸ La famille des spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindole], dont les membres les plus simples sont **6** et **7**, est connue pour ses nombreuses activités biologiques dont notamment anticancéreuses.

L'Alantrypinone **10** et la Serantrypinone **11** sont deux alcaloïdes qui furent tous deux isolés, respectivement en 1998 et 2001, à partir du champignon *Penicillium thymicola* par Larsen et al.¹⁹ Ces composés ainsi que leurs dérivés ont montré des activités biologiques en tant qu'insecticide par exemple.

La Gelsemine **50** illustre la présence de molécules spirooxindoliques n'étant pas composées de deux azacycles. Elle fut isolée en 1883 par Gerrard à partir de racine de *Gelsemium sempervirens*.²⁰ Il a été démontré récemment que ce composé avait des activités anxiolitiques.

b. Spirooxindoles de synthèse possédant des activités biologiques

La Figure 14 présente deux exemples de composés spirooxindoliques de synthèse possédant des activités biologiques. Le MI-219 **51** est, comme l'AMG 232 **47** présentée précédemment,

¹⁶ Isolement de la Coerulescine : Anderton, N.; Cockrum, P. A.; Colegate, S. M.; Edgar, J. A.; Flower, K.; Vit, I.; Willing, R. I. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 437.

¹⁷ Isolement de la Horsfiline : Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527.

¹⁸ Isolement de l'Alstonisine : Elderfield, R. C.; Gilman, R. E. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 339.

¹⁹ Isolement de l'Alantrypinone et de la Serantrypinone : (a) Larsen, T. O.; Frydenvang, K.; Frisvad, J. C.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1154; (b) Ariza, M. R.; Larsen, T. O.; Petersen, B. O.; Duus, J. Ø.; Christophersen, C.; Barrero, A. F. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1590.

²⁰ Isolement de la Gelsemine : Gerrard, A. *Pharm. J.* **1883**, *13*, 641.

un agent anticancéreux inhibiteur d'interactions entre les protéines MDM2 et P53. Le S0ID-8 **52** a été développé pour le traitement des mélanomes (cancers de la peau) et a montré qu'il était capable d'induire la mort programmée des cellules cancéreuses.

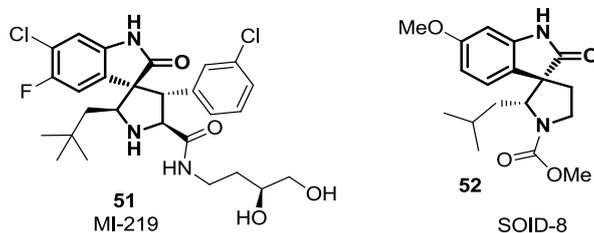


Figure 14 : Exemple de spirooxindoles synthétiques à visées thérapeutiques

II. Synthèse des pyrrolidines, γ - , δ -lactames et spirooxindoles

De fait du très grand intérêt de ces motifs ainsi que de la multitude des positions potentiellement substituables, de nombreuses voies de synthèse directes et indirectes ont été développées au cours du temps. En outre, et comme nous l'avons vu dans la première partie de ce chapitre, un très grand nombre de molécules possèdent un ou plusieurs centres asymétriques ayant une stéréochimie bien définie. L'accès à de tels composés *via* des méthodes stéréosélectives semble donc être un aspect crucial sur lequel travaille, encore de nos jours, un très grand nombre de chercheurs. Pour plus de clarté, les méthodes de synthèse ont été séparées en deux grandes catégories avec d'un côté celle qui sont qualifiées de « tandem », « domino », « cascade », etc. et de l'autre celles dites « par étapes » et qui, par définition, n'appartiennent pas à la catégorie précédente. En outre, lorsque les voies de synthèse seront communes, du fait de la très grande similitude structurale de ces motifs, leurs accès seront présentés en parallèle.

1) Définition des termes « tandem », « domino », « cascade »

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il est important de définir les termes « tandem », « domino », etc. afin d'illustrer au mieux les différences qui existent avec les réactions dites « multi-étapes ».

- Historique

Depuis ses débuts, le développement constant de la chimie organique a permis de synthétiser des molécules toujours plus complexes. Néanmoins, la difficulté d'accès à de tels composés nécessite généralement le passage par un certain nombre d'étapes synthétiques,

se traduisant ainsi par un investissement massif en temps et par la génération d'une quantité importante de déchets. Fort de cette observation, des chercheurs se sont lancés dans la mise au point de nouvelles réactions susceptibles de fournir des voies d'accès alternatives plus rapides et plus respectueuses de l'environnement.

A partir de la seconde partie des années 80, la dénomination de « réaction tandem » commence à faire son apparition.²¹ Mais ce sont réellement les années 90 qui marquent le début de l'avènement de ce type de chimie. Cette montée en puissance s'est traduite par la parution d'un certain nombre d'articles²² et de livres²³ traitant du sujet sous tous ces aspects. A partir de cette période, les chercheurs vont tenter de classer ces différentes réactions afin de mieux les appréhender. Dans cette optique, ces derniers se sont mis à la recherche de termes susceptibles de pouvoir définir au mieux ces nouveaux types de réactions et c'est ainsi que les appellations « cascade », « tandem », « domino » ou encore « multicomposant » ont fait leur apparition dans le monde de la chimie.

- Définitions

Encore aujourd'hui, il est difficile de définir avec exactitude ces différents termes tant les frontières qui les séparent sont troubles et les définitions fluctuantes d'un individu à l'autre. Je n'aurai donc pas la prétention de les définir de façon stricte mais plutôt de donner un aperçu général de la manière dont ces différentes appellations peuvent être perçues et utilisées²²⁻²⁴.

Avant de s'intéresser aux différences qui caractériseraient, selon certains, ces dénominations, il est important de préciser qu'elles définissent toutes une réaction au cours

²¹ **Apparition du terme de réaction tandem dans années 80** : (a) Watanabe, M.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1457; (b) Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Black, A. Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3921; (c) Raucher, S.; Burks, J. E.; Hwang, K.-J.; Svedberg, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1853; (d) Zilenovski, J. S. R.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4139; (e) Schumacher, D. P.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5060.

²² **Premier articles** : (a) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137; (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136; (c) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103; (d) Hall, N. *Science* **1994**, *266*, 32; (e) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *105*, 137; (f) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131.

²³ **Premiers chapitres/livres** : Ho, T.-L.; « Tandem Organic Reactions », Wiley, New York, **1992**, 502.

²⁴ **Publications récentes sur les réactions Tandem** : (a) Behr, A.; Vorholt, A. J.; Ostrowski, K. A.; Seidensticker, T. *Green Chem.* **2014**, *16*, 982.

Publications récentes sur les réactions Domino : (b) Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2012**, *113*, 442; (c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M.; Friedjan, L. « Domino reactions in organic synthesis », Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.

Publications récentes sur les réactions Cascade : (d) Filice, M.; Palomo, J. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1588; (e) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.

de laquelle plusieurs liaisons (C-C et/ou C-Y) sont formées dans les mêmes conditions réactionnelles. Celles-ci permettent donc d'accéder en une seule étape à des structures complexes en partant de substrats « simples ». Le fait que l'ensemble de ces termes s'appliquent à des réactions se déroulant au sein d'un seul milieu réactionnel permet de les rassembler sous l'appellation très générale de « mono-pot » (ou « one-pot » en anglais). Malgré cela il existe plusieurs aspects dans ces réactions pouvant mener à des distinctions et ainsi à des terminologies différentes.

L'un d'eux se situe au niveau du chemin réactionnel suivi lors du processus. En effet, celui-ci peut suivre un ordre défini impliquant que l'étape suivante nécessite obligatoirement la présence de l'espèce active générée lors de l'étape précédente ou, au contraire cet ordre n'étant pas fixé, les différentes transformations sont réalisées indépendamment les unes des autres. La partie gauche du Schéma 5 présente un exemple de réaction radicalaire qui sera définie en tant que « domino » (ou encore « cascade ») de par sa similitude avec le principe du jeu éponyme.^{24e} Cette méthode permet ainsi d'accéder en une seule étape et suivant un chemin réactionnel bien défini au composé tricyclique désiré.

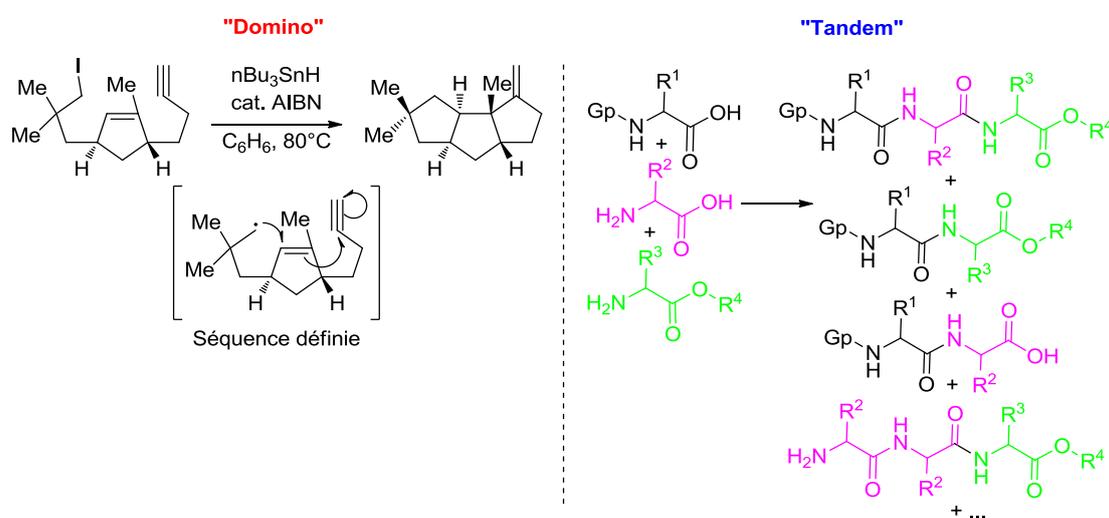


Schéma 5 : Illustration des appellations tandem et domino inhérentes à la séquence réactionnelle

La partie de droite présente, quant à elle, une réaction de couplage peptidique entre trois acides aminés. Le premier (AA¹) possède une fonction amine protégée et une fonction acide carboxylique, le **second** (AA²) n'a subi aucune modification et le **dernier** (AA³) a sa fonction acide protégée en fonction ester. Vu qu'il n'existe aucune discrimination entre les

différentes possibilités de couplage, la séquence réactionnelle n'est pas définie et donc cette réaction aura la dénomination « tandem ». En outre, de part ce non contrôle de l'ordre des couplages entre les différents acides aminés, cette réaction donnera lieu à la formation d'une multitude de produits. Ainsi nous retrouverons des produits tels que AA¹-AA²-AA³ et AA¹-AA³ avec leurs fonctions terminales protégées mais aussi des espèces possédant toujours de sites « actifs » susceptible de réagir comme AA¹-AA² et AA²-AA²-AA³.

Une seconde possibilité réside dans le moment d'addition des différents substrats nécessaire à la dite réaction. La définition donnée par Tietze^{22b} nous indique clairement qu'une réaction ne peut être définie par le terme « domino » que si tous les réactifs et/ou catalyseurs sont présents initialement dans le milieu réactionnel comme c'est le cas dans l'exemple de gauche du Schéma 6.^{24b}

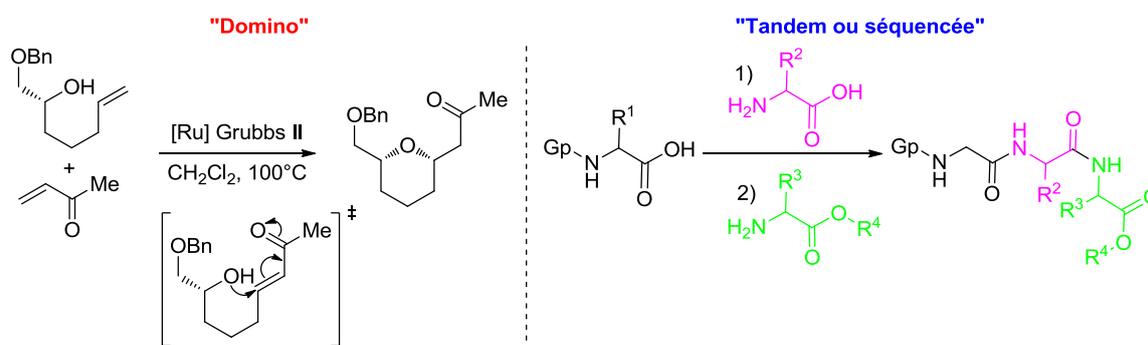


Schéma 6 : Influence de type d'ajout des substrats sur la dénomination de la réaction

Cette réaction développée par Fuwa *et al.* fait ainsi intervenir dans un premier temps une réaction de métathèse entre les deux substrats de départ puis une addition 1,4 intramoléculaire sur l'intermédiaire formé pour donner le dérivé pyranique correspondant. L'exemple de droite présente toujours la réaction de couplage peptidique entre les trois acides aminés du Schéma 5 mais cette fois ci en version séquencée, comme il est de coutume lors des synthèses peptidiques, afin de ne former que le produit AA¹-AA²-AA³.

Le terme de « réaction multicomposés » (ou MCR),²⁵ qui n'a pas été abordé jusqu'ici, qualifie quant à lui une réaction dans laquelle au moins trois substrats réagissent ensemble pour donner un produit possédant une grande partie des atomes de chacun de ses précurseurs. Une réaction faisant intervenir deux produits de départ et un catalyseur ne peut donc pas

²⁵ **Revue sur les réactions multicomposantes (MCRs)** : (a) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**; (b) Brauch, S.; van Berkel, S. S.; Westermann, B. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4948; (c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2005**, *106*, 17.

être appelée de la sorte. La réaction d'Ugi présentée dans la Schéma 7 est un parfait exemple de MCR. Elle fut développée en 1959 par Karl Ivar Ugi et depuis de nombreuses études et variantes ont été réalisées.²⁶

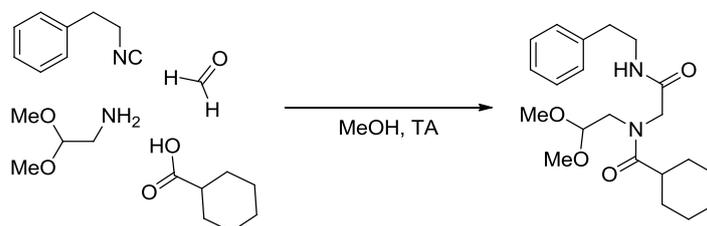


Schéma 7 : La réaction d'Ugi

Malgré ces spécificités, il n'est néanmoins pas rare que ces dénominations soient employées (exception faite du MCR) de façon indifférenciées. Un autre abus de langage fréquemment utilisé est celui qui consiste à employer le terme « tandem » lorsqu'un petit nombre de liaisons est créé au cours de la réaction, et celui de « domino » lorsque ce nombre devient plus important. Enfin, le terme « tandem » est aussi utilisé pour définir une séquence réactionnelle faisant intervenir deux réactions différentes telles que, par exemple, une « tandem oxa-Michael/aza-MIRC (Michael Induced Ring Closure) » qui qualifie la réaction domino sur laquelle j'ai travaillé.

Dans le cas de synthèses catalysées, le terme « tandem catalysis » se trouve aussi parfois mêlé aux dénominations de réactions « tandem », « domino » ou encore « cascade ». Dans ces conditions, le terme « tandem » ne définit pas la réaction en elle-même mais bien l'emploi d'un système multicatalytique nécessaire à sa réalisation.²⁷ Les différentes espèces catalytiques pouvant intervenir séparément au cours de la réaction ou encore interagir entre elles afin que celle-ci puisse être possible, il en découle un certain nombre de sous catégories possédant chacune une appellation propre. Ce type de réaction ne faisant pas partie intégrante de mon travail, je ne les détaillerais pas plus et ne prendrais que l'exemple des « concurrent tandem catalysis » (ou CTC). Ce type de catalyse implique qu'une première espèce catalytique **I** transforme le substrat de départ **S** en une espèce active intermédiaire **A**

²⁶ Réaction d'Ugi : (a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386; (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267; (c) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8.

²⁷ Revues sur la catalyse tandem : (a) Mata, J. A.; Hahn, F. E.; Peris, E. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1723; (b) Robert, C.; Thomas, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9392; (c) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001; (d) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365; (e) Lee, J. M.; Na, Y.; Han, H.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302.

qui réagit directement avec le second catalyseur **II** pour donner le produit désiré **P** (Schéma 8). Dans certains cas il est nécessaire d'ajouter un substrat **B** pour réaliser la seconde réaction.

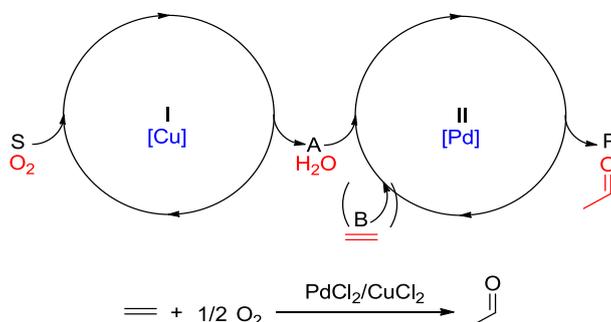


Schéma 8 : Illustration du principe de « tandem catalysis » avec le procédé Wacker

2) Les voies de synthèse « par étapes »

a. Les méthodes spécifiques aux différents motifs

- Cyclisation intramoléculaire en milieu acide

Le Schéma 9, illustre la synthèse de γ - et δ -lactames par cyclisation intramoléculaire en milieu acide.²⁸ Cette voie de synthèse fait appel à l'addition d'une fonction amine libre sur une fonction acide carboxylique placée en δ ou ϵ selon le motif désiré.

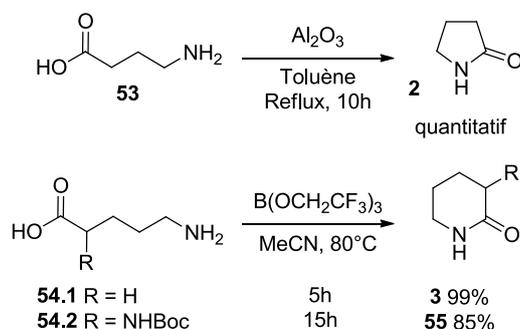


Schéma 9 : Synthèse des motifs γ - et δ -lactamiques par cyclisation intramoléculaire en milieu acide

Le premier exemple, tiré d'une publication de Gani et coll., fait état de la synthèse quantitative de la pyrrolidin-2-one **2** à partir de l'acide 4-aminobutanoïque **53** via une catalyse à l'alumine.^{28a} Sheppard *et al.* ont, quant à eux, démontré dans une publication récente, l'intérêt d'une catalyse par le composé boré $B(OCH_2CF_3)_3$ pour la synthèse inter- et

²⁸ **Cyclisations intramoléculaires en milieu acide** : (a) Pathak, T.; Thomas, N. F.; Akhtar, M.; Gani, D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1733; (b) Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *The J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512.

intramoléculaire d'amides à partir d'acides carboxylique ou de DMF.^{28b} L'utilisation d'un tel catalyseur permet ainsi d'accéder aux δ -lactames **3** et **55** avec des rendements de bon à très bon. Il est intéressant de noter que la synthèse du composé cyclique **3** à partir de l'acide aminé **54.1** peut aussi être réalisée sans catalyseur mais dans ce cas le produit lactamique n'est obtenu qu'avec un faible rendement de 17%.

b. Les méthodes communes

- Cyclisation intramoléculaire *via* une réaction d'hydroamination

La réaction d'hydroamination est l'une des voies d'accès directe et commune aux différents motifs qui nous intéressent.²⁹ Cette méthode consiste en une cyclisation intramoléculaire d'une amine protégée ou non, sur une fonction insaturée de type alcène **56**, alcyne **57** ou allène **58** (Schéma 10). L'utilisation d'une catalyse basique permet, dans un certain nombre de cas, de réaliser cette réaction. Néanmoins, l'utilisation de dérivés aminés moins réactifs ainsi qu'une volonté de la part des chercheurs de maîtriser la stéréochimie de cette réaction les a poussés à employer des complexes métalliques couplés ou non avec des ligands chiraux, en fonction des propriétés intrinsèques des complexes en question. Pour des raisons de clarté, j'ai décidé de présenter séparément les versions « purement basiques » et celles faisant intervenir une catalyse organométallique.

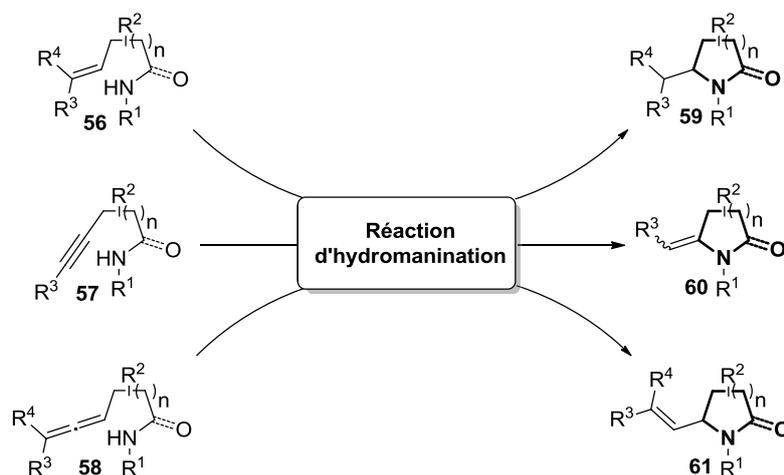


Schéma 10 : Utilisation de la réaction d'hydroamination pour l'accès aux composés ciblés

²⁹ **Revue sur la réaction d'hydroamination** : (a) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795; (b) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407.

Réaction d'hydroamination d'amino- et d'amidoalcènes

Ainsi, le Schéma 11 présente quelques exemples ne faisant intervenir que l'action d'une base.³⁰ La synthèse de gauche, tirée de travaux de Markó *et al.*, illustre l'accès au motif pyrrolidinique.^{30a} Lors d'une étude antérieure, ils avaient démontré qu'il était possible de réaliser cette réaction d'hydroamination en utilisant une quantité catalytique de *n*-butyllithium (ⁿBuLi) comme le montre les premiers résultats. Néanmoins et afin de faciliter la cyclisation par effet Thorpe-Ingold, seul des substrats **56.1** géminés (R'', R''' = Me, -(CH₂)₅-) avaient été utilisés. Dans le cadre d'une publication plus récente, ils ont ainsi décidé d'étendre ces conditions à l'utilisation d'aminoalcènes non géminés. Comme escompté, en l'absence de la force motrice induite par les groupements *gem*-dialkyl, la cyclisation s'est avérée être plus compliquée à entreprendre. En outre et du fait de cette non cyclisation, ils se sont aperçus qu'il se produisait un processus réversible d'isomérisation du produit de départ **56.1**. Afin de passer la barrière énergétique nécessaire à la cyclisation, l'utilisation de températures plus importantes et donc d'autres solvants ont été étudiés. Une fois les conditions optimisées, les pyrrolidines **59.1** ont ainsi pu être obtenues avec des rendements bons à très bon mais avec une diastéréosélectivité très substrat dépendante.

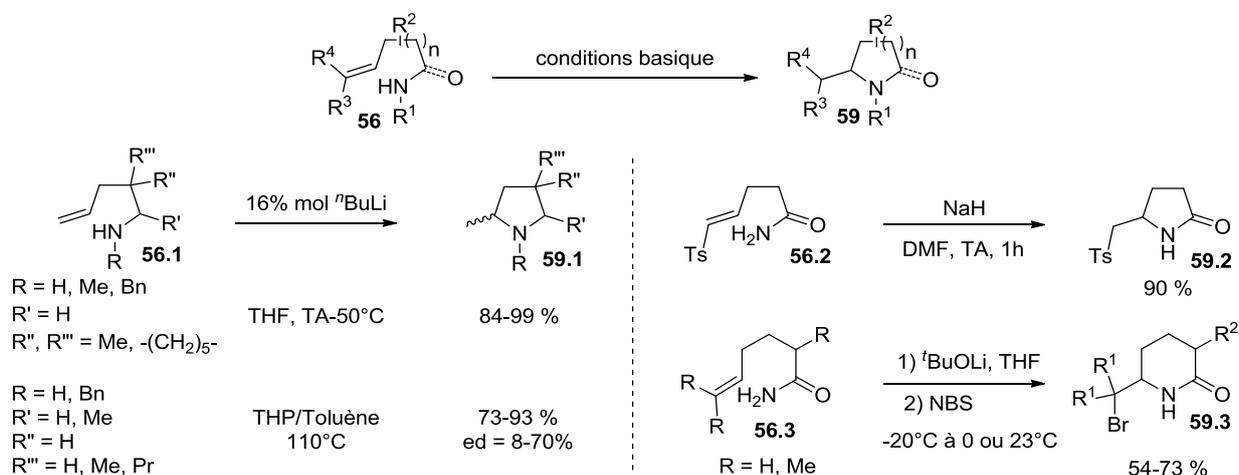


Schéma 11 : Réaction d'hydroamination d'amino- et d'amidoalcènes en milieu basique

Les deux exemples de droite présentent, quant à eux, la synthèse des motifs γ - et δ -lactamiques. Ainsi Nájera et Caturla ont publié la synthèse du γ -lactame tosylé **59.2** à partir de l'amidoalcène **56.2** en présence d'hydroxyde de sodium.^{30b} Le produit désiré est obtenu

³⁰ **Réactions de cyclisation intramoléculaires en milieu basique** : (a) Quinet, C.; Jourdain, P.; Hermans, C.; Ates, A.; Lucas, I.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1077; (b) Caturla, F.; Nájera, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3789; (c) Yeung, Y.-Y.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7567.

dans des conditions douces avec un très bon rendement. Le dernier exemple, tiré de travaux réalisés par Corey et Yeung, illustre la synthèse des composés δ -lactamiques **59.3** à partir de leurs homologues amidoalcènes **56.3**.^{30c} Contrairement à la synthèse précédente, celle-ci se déroule en plusieurs étapes nécessitant ainsi un ajout séquencé des réactifs. Il y a tout d'abord déprotonation de la fonction amide par le *tert*-butylate de lithium (^tBuOLi) puis l'amidure ainsi formé réalise une attaque nucléophile sur la fonction alcène générant un anion qui sera piégé par addition de *N*-bromosuccinimide (NBS).

Le Schéma 12 illustre, quant à lui, l'utilisation de systèmes catalytiques pour cette réaction d'hydroamination. Le groupe du Dr. Hannadouche a, par exemple, démontré l'efficacité des couples formés par un complexe d'yttrium [Y(CH₂TMS)₄][Li(THF)₄] et des ligands binaphtylamines.³¹ Dans leur dernier travail, ils ont réalisé une étude de l'influence du ligand sur la conversion et l'énantiopureté des pyrrolidines **59.4** formées. Le premier exemple illustre les résultats obtenus avec le ligand **62** qui s'est avéré être un des meilleurs sous tous aspects confondus. Le groupe du Pr. Sadow s'est intéressé, de son côté, à l'étude d'un certain nombre de complexes de zirconium, de titane ou encore d'hafnium.³² Ils ont ainsi démontré que l'utilisation du complexe de zirconium **63** permettait d'accéder aux pyrrolidines **59.5a** possédant des groupements R' et R'' identiques avec à la fois de très bons rendements et une très bonne énantiosélectivité. Des essais réalisés, cette fois, avec des aminoalcènes **56.5b** possédant des groupements R' et R'' différents ont permis d'atteindre les pyrrolidines correspondantes **59.5b** avec toujours de bons rendement et de très bons excès énantiomériques mais avec une diastéréosélectivité faible voire inexistante. Une variante de la réaction d'hydroamination, permettant de moduler le substituant en position 2 du cycle pyrrolidinique, a été développée par le groupe du Pr. Wolfe.³³ L'ajout d'un dérivé halogéné **64**, souvent aromatique, couplé à l'utilisation d'un catalyseur au palladium leur a

³¹ **Hydroaminations avec catalyseurs à l'yttrium** : (a) Luconi, L.; Klosin, J.; Smith, A. J.; Germain, S.; Schulz, E.; Hannadouche, J.; Giambastiani, G. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 16056; (b) Chapurina, Y.; Guillot, R.; Lyubov, D.; Trifonov, A.; Hannadouche, J.; Schulz, E. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 507; (c) Chapurina, Y.; Ibrahim, H.; Guillot, R. G.; Kolodziej, E.; Collin, J.; Trifonov, A.; Schulz, E.; Hannadouche, J. R. M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10163.

³² **Hydroaminations avec catalyseurs au zirconium, hafnium et titane** : (a) Manna, K.; Everett, W. C.; Schoendorff, G.; Ellern, A.; Windus, T. L.; Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7235; (b) Manna, K.; Kruse, M. L.; Sadow, A. D. *ACS Catal.* **2011**, 1, 1637; (c) Manna, K.; Xu, S.; Sadow, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1865.

³³ **Variante développée par le groupe de Wolf** : (a) Mai, D. N.; Rosen, B. R.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2932; (b) Mai, D. N.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12157.

ainsi permis d'accéder à un certain nombre de pyrrolidines **59.6** avec à la fois un bon rendement mais aussi un bon contrôle du centre stéréogène formé en position 2.

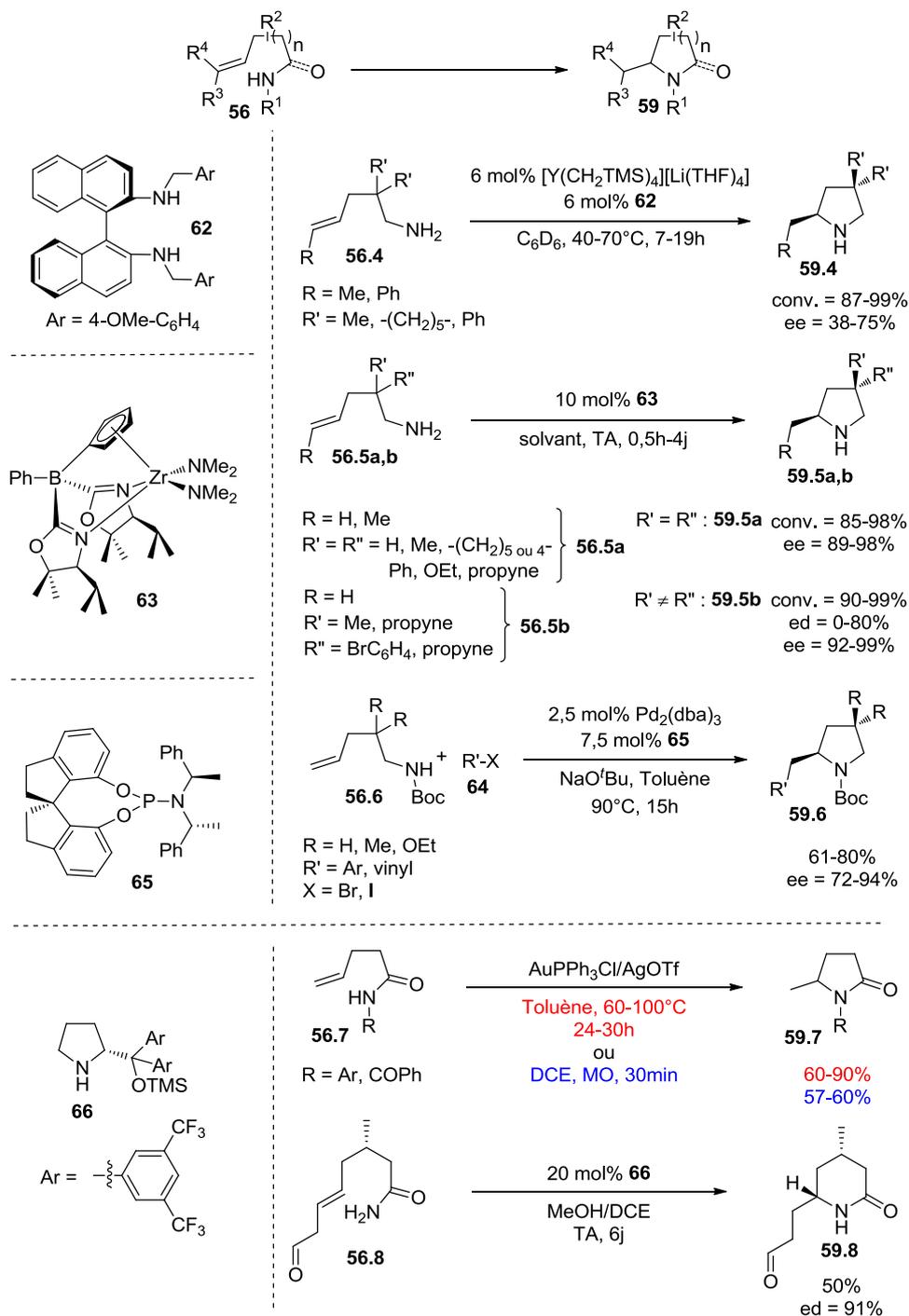


Schéma 12 : Exemples de réactions d'hydroamination d'amino- ou d'amidoalcènes catalysées par des complexes métalliques

Les derniers exemples présentent, cette fois, la synthèse des motifs γ - et δ -lactamiques **59.7** et **59.8** à partir des amidoalcènes **56.7** et **56.8** respectivement. Che et coll. ont ainsi démontré qu'il était aussi possible d'accéder à ce type de motif *via* une réaction

d'hydroamination catalysée à l'or.³⁴ Un autre aspect intéressant de leur travail a porté sur le développement de deux conditions réactionnelles bien distinctes possédant chacune leurs avantages et inconvénients. La première (Toluène, 60-100°C, 24-30h) nécessite ainsi un temps de réaction plus long mais donne en générale de meilleurs résultats tandis que la seconde (DCE, Micro-onde, 30 min), qui fait appel à l'utilisation d'un appareillage à micro-ondes, est très rapide mais avec des rendements plafonnant à 60%. Enfin et afin d'accéder à deux composés naturels, Carter *et al.* ont développé la synthèse du δ -lactame **59.8** catalysée par la pyrrolidine **66**.^{35a} En se basant sur des travaux antérieurs traitant de la synthèse de pyrrolidines et pipéridines à partir de dérivés aminés d'aldéhydes β -insaturés,^{35b} ils ont décidé d'étendre cette méthodologie à l'utilisation du composés amidique **56.8**. Après avoir testé différents catalyseurs et conditions réactionnelles (solvants, température, temps de réactions, etc.) ils ont obtenu le produit désiré avec un rendement moyen mais surtout avec une très bonne diastéréosélectivité. Je n'entrerais pas ici dans les détails du mécanisme d'activation de substrat **56.8** par le catalyseur pyrrolidinique **66** car ceux-ci seront discutés ultérieurement (*cf.* Chapitre 1-3b).

A l'instar de ces quelques exemples, d'autres métaux (Pt³⁶, Rh³⁷, Ir^{37c,38}, etc.³⁹) ont été utilisés pour réaliser ce type de réaction.

³⁴ **Revue sur la synthèse de γ -lactames métallo-catalysées** : Ye, L.-W.; Shu, C.; Gagosz, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1833.

³⁵ **Hydroaminations métallo-catalysées d'amidoalcènes** : (a) Veerasamy, N.; Carlson, E. C.; Collett, N. D.; Saha, M.; Carter, R. G. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 4779; (b) Carlson, E. C.; Rathbone, L. K.; Yang, H.; Collett, N. D.; Carter, R. G. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 5155.

³⁶ **Exemples avec catalyseurs au platine** : (a) Zhang, R.; Xu, Q.; Mei, L.-Y.; Li, S.-K.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3172; (b) Lavery, C. B.; Ferguson, M. J.; Stradiotto, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 6125; (c) Bender, C. F.; Hudson, W. B.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 2356.

³⁷ **Exemples avec catalyseurs au rhodium** : (a) Julian, L. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13813; (b) Shen, X.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 564; (c) Bauer, E. B.; Andavan, G. T. S.; Hollis, T. K.; Rubio, R. J.; Cho, J.; Kuchenbeiser, G. R.; Helgert, T. R.; Letko, C. S.; Tham, F. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1175.

³⁸ **Exemples avec catalyseurs à l'iridium** : (a) Kashiwame, Y.; Kuwata, S.; Ikariya, T. *Organometallics* **2012**, *31*, 8444; (b) Hesp, K. D.; Tobisch, S.; Stradiotto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 413.

³⁹ **Exemples avec d'autres catalyseurs** : (a) Mukherjee, A.; Sen, T. K.; Ghorai, P. K.; Mandal, S. K. *Organometallics* **2013**, *32*, 7213; (b) Reznichenko, A. L.; Hultzsck, K. C. *Organometallics* **2013**, *32*, 1394; (c) Zhang, X.; Emge, T. J.; Hultzsck, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 394; (d) Mukherjee, A.; Sen, T. K.; Ghorai, P. K.; Samuel, P. P.; Schulzke, C.; Mandal, S. K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10530; (e) Zhang, Y.; Yao, W.; Li, H.; Mu, Y. *Organometallics* **2012**, *31*, 4670; (f) Hayes, C. E.; Platel, R. H.; Schafer, L. L.; Leznoff, D. B. *Organometallics* **2012**, *31*, 6732; (g) Hangaly, N. K.; Petrov, A. R.; Ruffanov, K. A.; Harms, K.; Elfferding, M.; Sundermeyer, J. R. *Organometallics* **2011**, *30*, 4544; (h) Jiang, T.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4271; (i) Ohmiya, H.; Moriya, T.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2145.

Réaction d'hydroamination d'amino- et d'amidoalcynes

En partant de dérivés d'alcyne **57** il est possible d'accéder aux pyrrolidines, γ - ou δ -lactames énaminiques **60** possédant une double liaison en α de l'azote. Ce type de composé est généralement assez réactif et donc peu stable, ce qui peut expliquer le faible nombre de publications les concernant. En outre ils sont connus pour être de très bons précurseurs d'ions *N*-acyliminiums.

Le Schéma 13 présente quelques exemples non catalysés de réactions d'hydroamination d'amino- et d'amidoalcènes **57** avec une partie, à gauche, dédiée aux pyrrolidines et une seconde, à droite, illustrant l'accès aux δ - et γ -lactames.⁴⁰ Le premier exemple est tiré de travaux de Suginome *et al.* faisant état de la synthèse d'un certain nombre des pyrrolidines **60.1** en vue d'accéder à leurs homologues insaturés après réduction.^{40a} L'addition de BuLi sur les aminoalcynes **57.1** leur a ainsi permis d'accéder aux molécules désirées avec des rendements de bons à très bons. Boggio et coll., dont une partie des travaux est présentée dans le second exemple, ont observé qu'il était possible de passer thermiquement d'aminoalcynes dérivés d'acides aminés **57.2** aux pyrrolidines **60.2** *via* un processus hydroamination/décarboxylation.^{40b} L'utilisation de températures proches des points de fusion des produits de départ leur permettent, en outre, de réaliser ces synthèses sans solvant. Enfin et bien que cette méthode offre de bons résultats dans son ensemble, elle semble apparemment limitée en terme de substrats puisqu'elle impose l'utilisation de composés géminés possédant une fonction alcyne phénylée.

Il existe un nombre assez faible de synthèses de γ - et δ -lactames en milieu purement basique. Parmi celles-ci, nous retrouvons notamment le troisième exemple (haut de la partie de droite) tiré de la synthèse totale de l'(-)-Azaspirene publiée par Hayashi *et al.*^{40c} Ils obtiennent ainsi le γ -lactame **60.3** avec à la fois un très bon rendement et un très bon stéréocontrôle. N'ayant trouvé aucune référence directe à la synthèse de δ -lactames énaminiques, j'ai choisi de présenter cette jolie réaction tandem développée par Lu et coll.^{40d} Celle-ci donne ainsi accès à la structure tricyclique **67** *via* un mécanisme faisant

⁴⁰ **Hydroaminations d'amino- et d'amidoalcynes non catalysées** : (a) Tokuda, M.; Fujita, H.; Suginome, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5353; (b) Cossy, J.; Belotti, D.; Bellosta, V.; Boggio, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2677; (c) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Sato, K.; Yamaguchi, S.; Mukaiyama, T.; Sakai, K.; Asami, Y.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12078; (d) Liu, J.; Zhang, Y.; Li, G.; Roschangar, F.; Farina, V.; Senanayake, C. H.; Lu, B. Z. *Adv. Syn. Catal.* **2010**, *352*, 2667.

intervenir successivement une réaction d'hydroamination et un annélation catalysée. De par ce chemin réactionnel, il y a donc formation de la structure **60.4** qui nous intéresse au cours de la première étape.

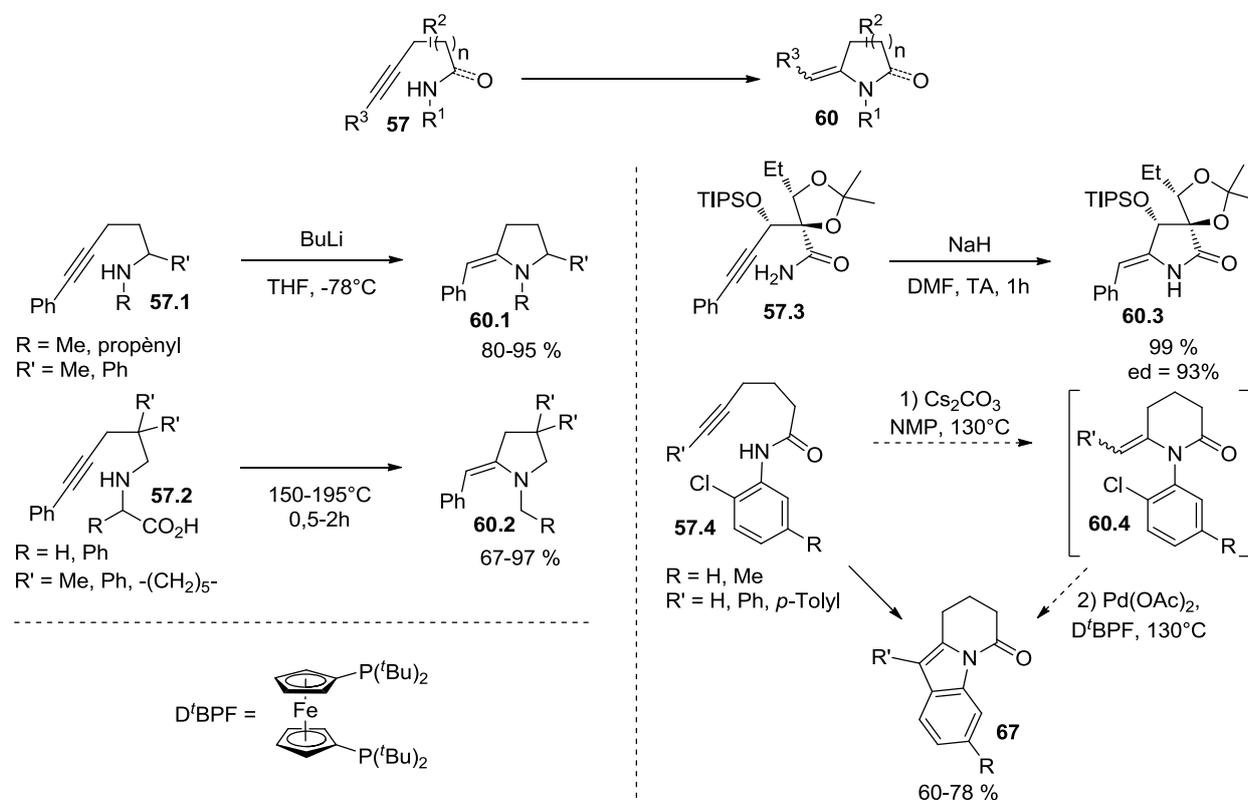


Schéma 13 : Réaction d'hydroamination avec amino- ou amidoalcyne non catalysés

Le Schéma 14 présente, cette fois, des exemples de réaction d'hydroamination catalysée.⁴¹ Marks et Li ont ainsi synthétisé les pyrrolidines énaminiques **60.5a** à partir de leurs précurseurs aminoalcyne **57.5a** en utilisant des catalyseurs aux lanthanides.^{41a} Ce travail a montré que ces conditions toléraient un certain nombre de groupements, à la fois sur l'azote et sur l'alcyne, sans pour autant impacter de façon significative sur le rendement ou la très bonne régiosélectivité. Cette étude ayant initialement été réalisée à l'échelle de l'échantillon RMN, des tests de « scale-up » ont démontré qu'à plus grande échelle la réactivité dépendait grandement des substituants portés par les aminoalcyne. En outre, il est intéressant de noter que dans le cas des produits possédants une fonction amine libre (R = H), ceux-ci vont naturellement s'isomériser en leur forme imine pour gagner en stabilité.

⁴¹ **Hydroaminations catalysées d' amino- et d'amidoalcyne** : (a) Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9295; (b) Stubbert, B. D.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4836; (c) Stubbert, B. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4253; (d) Jacobi, P. A.; Brielmann, H. L.; Hauck, S. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5013; (e) Sugimoto, K.; Toyoshima, K.; Nonaka, S.; Kotaki, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168.

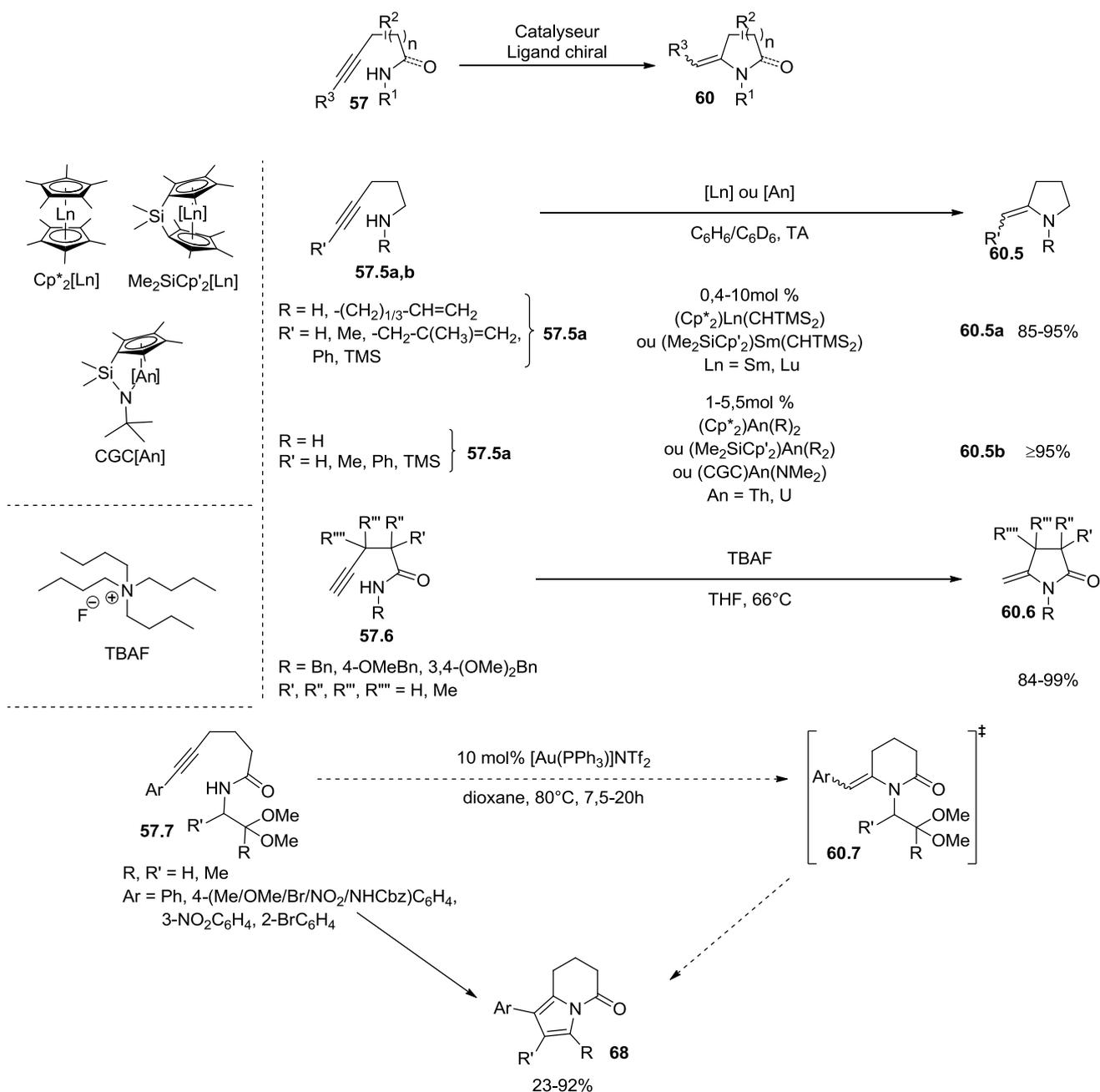


Schéma 14 : Réaction d'hydroamination catalysée avec amino- ou amidoalcynes

Dans le cadre d'études plus récentes, Marks et coll. ont continué leurs investigations dans le domaine de l'hydroamination d'amines ϵ -insaturées dont notamment les dérivés aminoalcynes **57.5a**.^{41b,c} Après avoir longuement travaillé sur les complexes de lanthanides, ils se sont tournés vers ceux d'actinides et ont démontré avec brio qu'ils étaient aussi efficaces (rendements RMN $\geq 95\%$) pour réaliser cette réaction d'hydroamination. Outre les ligands utilisés précédemment dans l'exemple sur les lanthanides, ils ont porté leur attention sur l'utilisation d'un autre type de ligand afin de générer des catalyseurs à géométrie

contrainte ou « Constrained-Geometry Catalysts » (CGC) qui sont connus pour être à la fois performants et polyvalents.

Le second exemple traite de la synthèse des γ -lactames **60.6** et est issu de travaux réalisés par Jacobi *et al.*^{41d} Au cours de cette étude, plusieurs conditions ont été testées ([Pd], bases...) mais seule celle utilisant le fluorure de tétrabutylamonium (TBAF) a donné des résultats concluants. En outre, ils se sont aperçus que la présence d'un groupement R sur l'atome d'azote était primordiale pour la bonne marche de la réaction (5-20% pour R = H contre 84-99% pour R \neq H). Le dernier exemple est tiré des synthèses totales de la (-)-Rhazinilam et de la (-)-Rhazinicine publiées par Tokuyama et coll.^{41e} Tout comme pour la version purement basique (Schéma 13), il existe un nombre très restreint d'exemples d'hydroamination d'amidoalcyne permettant d'accéder aux δ -lactames énaminés. Pour cette raison et du fait que le motif désiré **60** se trouve être un intermédiaire clef de cette méthode, j'ai décidé d'illustrer la synthèse des δ -lactames par cet exemple. Cette voie de synthèse fait intervenir dans un premier temps une réaction d'hydroamination catalysée par le complexe d'or et donnant lieu à la formation des intermédiaires δ -lactamiques **60.7**. La réaction entre les fonctions énamines et acétals suivie d'une étape d'aromatization permettent ensuite d'accéder aux produits pyrrololactamiques **68**.

Réaction d'hydroamination d'amino- et d'amidoallènes

En règle générale il est aussi possible de réaliser des réactions d'hydroamination sur des dérivés d'allènes. A notre connaissance, il existe un certain nombre de références traitant de réactions catalysées avec des aminoallènes mais seulement deux concernant les amidoallènes.⁴²⁻⁴³

Le Schéma 15 présente ainsi quelques travaux traitant des aminoallènes. Le premier exemple, tiré de recherches de Johnson et coll., présente l'utilisation de systèmes catalytiques au titane ou au tungstène pour l'hydroamination énantiosélective du 6-méthylhepta-4,5-dienylamine **58.1**.^{42a,b} Les essais réalisés avec des complexes chiraux de titane (Ti(NMe₂)₄/ligand **69**) ont bien permis de convertir quantitativement le substrat en la

⁴² **Hydroamination d'aminoallènes** : (a) Hoover, J. M.; Petersen, J. R.; Pikul, J. H.; Johnson, A. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4614; (b) Hansen, M. C.; Heusser, C. A.; Narayan, T. C.; Fong, K. E.; Hara, N.; Kohn, A. W.; Venning, A. R.; Rheingold, A. L.; Johnson, A. R. *Organometallics* **2011**, *30*, 4616; (c) Michon, C.; Medina, F.; Abadie, M.-A.; Agbossou-Niedercorn, F. *Organometallics* **2013**, *32*, 5589; (d) Liu, G.; Lu, X. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3879; (e) Jonasson, C.; Horváth, A.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9600.

2-(2-méthylpropényl)pyrrolidine **61.1** mais avec un très faible contrôle du centre stéréogène formé ($ee \leq 15\%$).^{42a} L'emploi, dans un second temps, du couple Ta(NMe₂)₅/ligand aminoalcool **69** leur a ainsi permis d'améliorer significativement la stéréosélectivité de la réaction avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 80% mais des temps de réaction sensiblement plus importants.^{42b}

Une seconde étude réalisée, cette fois, par Agbossou-Niedercorn *et al.*, a porté sur l'utilisation de catalyseurs ou complexes d'or(I) et (III) avec différents ligands phosphoramidiques et bisphosphoriques chiraux.^{42c} Le second exemple présente une partie des résultats obtenus après optimisation des conditions réactionnelles. Les pyrrolidines **61.2** ont ainsi été obtenues avec des conversions et des stéréosélectivités pouvant grandement varier en fonction de la structure du ligand utilisé. La version (*R,S,S*)-R = 4-PhC₆H₄ du ligand phosphoramidique **70** a ainsi permis la conversion presque totale (conv. >95%) de l'aminoallène **58.2** en la pyrrolidine vinylique **61.2** correspondante avec un bon excès énantiomérique de 78%.

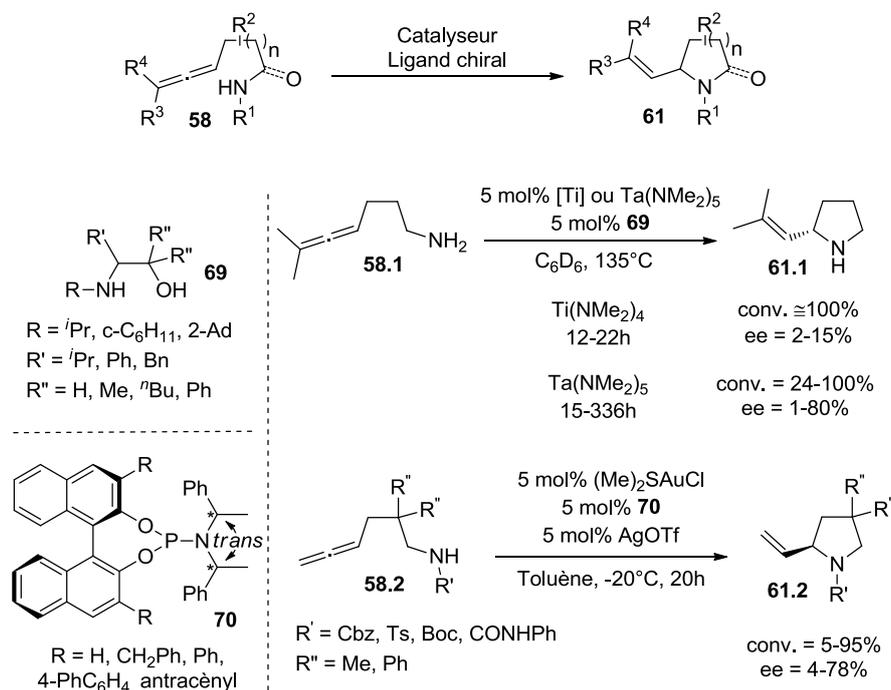


Schéma 15 : Exemples de synthèses de pyrrolidines par réaction d'hydroamination sur des aminoallènes

Le Schéma 16 présente, quant à lui, les deux seules références à des amidoallènes en vue de les transformer en lactames correspondants.^{42d,e} Le premier exemple est tiré de travaux de

Lu et Lui portant sur une réaction tandem d'hydroamination/addition d'acroléine avec des substrats alléniques.^{42d} Au cours de cette étude ils ont réalisé un test avec le produit **58.3** pour vérifier si leur méthode pouvait aussi être appliquée aux composés amidoalléniques. Comme présenté dans le Schéma 16, le produit **61.3** qui nous intéresse est obtenu à l'issue d'une réaction d'hydroamination *via* une catalyse au palladium. Il s'en suit une étape d'insertion de l'acroléine dans la liaison C-Pd puis une élimination menant ainsi au composé final **71** avec un rendement global de 95%.

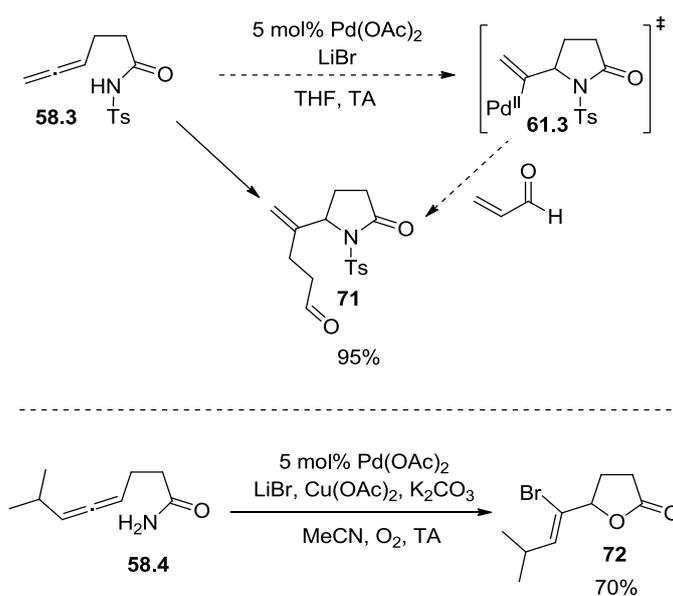


Schéma 16 : Exemples de réactions d'hydroamination sur des amidoallènes en vue d'accéder aux γ -lactames

Le Second exemple issu d'une étude réalisée par Bäckvall et coll., présente une réaction de cyclisation intramoléculaire de dérivés alléniques aminés ou acides carboxyliques ayant la spécificité d'accéder à des composés possédant un atome de brome sur le premier carbone de l'insaturation (anciennement carbone sp de la fonction allène).^{42e} Ayant obtenus des résultats concluants lors de la synthèse de lactones à partir des composés acides carboxyliques, de pyrrolidines *via* l'utilisation d'aminoallènes ainsi que des oxazolidinones depuis des composés carbamates, ils ont eu l'idée d'employer aussi des amidoallènes. L'utilisation du substrat **58.4** n'a malheureusement pas conduit au composé γ -lactamique espéré mais à la lactone **72** obtenue précédemment à partir de l'analogue acide carboxylique. Cet étrange résultat serait, d'après leurs conclusions, dû à une attaque

préférentielle de l'oxygène du carbonyle de la fonction amide puis en l'hydrolyse de la fonction imine générée à l'issue de l'addition.

3) Les voies de synthèse « tandem », « domino », « cascade », etc.

a. Les méthodes spécifiques aux différents motifs

- Accès aux γ - et δ -lactames par réaction de type Mannich

Les motifs γ - et δ -lactamiques peuvent être obtenus de manière intermoléculaire *via* une réaction de type de Mannich (AMR).⁴³ Celle-ci fut initialement développée par Castagnoli en 1969 et implique la formation de γ -lactames disubstitués **75** par réaction entre une imine **73** et l'anhydride succinique **74** (Schéma 17 - eq. 1).^{43a} En 1977 deux autres chercheurs, Cushman et Haimova, ont démontré que l'anhydride homophtalique **76** pouvait aussi réagir de la sorte traçant ainsi une nouvelle voie d'accès aux δ -lactames **77** (Schéma 17 - eq. 2).^{43b,c}

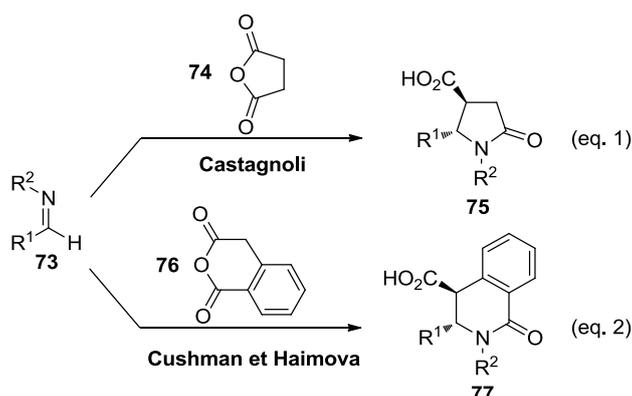


Schéma 17 : Travaux de Castagnoli, Cushman et Haimova

Par la suite de nombreuses études ont été réalisées sur ces deux réactions^{43d} et le Schéma 18 présente quelques-uns des résultats récents obtenus par Shaw et coll.^{43e} L'utilisation de l'anhydride succinique substitué par une phénylsulfone **74.1** leur a ainsi permis d'accéder aux γ -lactames α -arylés, β -sulfonés **75.1**. Contrairement aux travaux de Castagnoli qui donnaient accès à des composés possédant une fonction acide carboxylique en position β ,

⁴³ Premiers travaux relatifs aux réactions AMR : (a) Castagnoli, N. Jr. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3187; (b) Cushman, M.; Gentry, J.; Dekow, F. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1111; (c) Haimova, M. A.; Mollov, N. M.; Ivanova, S. C.; Dimitrova, A. I.; Ognyanov, V. I. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 331.

Revue sur l'utilisation des anhydrides cycliques dans les réactions de cycloaddition : (d) González-López, M.; Shaw, J. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 164.

Autres références : (e) Sorto, N. A.; Di Maso, M. J.; Muñoz, M. A.; Dougherty, R. J.; Fettingner, J. C.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2601; (f) Pattawong, O.; Tan, D. Q.; Fettingner, J. C.; Shaw, J. T.; Cheong, P. H.-Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5130; (g) Corey, E. J.; König, H.; Lowry, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 515; (h) Corey, E. J.; Lowry, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 803; (i) Tan, D. Q.; Younai, A.; Pattawong, O.; Fettingner, J. C.; Cheong, P. H.-Y.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5126.

l'emploi de l'anhydride **74.1** entraîne la formation d'un intermédiaire γ -lactamique **IV** possédant à la fois la fonction acide carboxylique et sulfone en cette position (cf. Schéma 18 - partie de droite). De tels composés peuvent être facilement décarboxylés menant ainsi aux γ -lactames **74.1**. Shaw *et al.* ont ainsi obtenu un certain nombre de γ -lactames avec des rendements moyens à très bons et surtout une très bonne diastéréosélectivité liée entre autre à la présence du groupement sulfone tel que présenté dans le mécanisme réactionnel.

Contrairement aux mécanismes postulés par les instigateurs historiques de cette réaction, une étude mécanistique basée sur des calculs d'énergies a débouché sur le chemin réactionnel suivant (Schéma 18 - partie de droite).^{43f} Le dérivé sulfoné d'anhydride, qu'il soit succinique (**74.1** - $n = 1$) ou glutarique (**76.1** - $n = 2$), est en équilibre avec sa forme énol et cette dernière est susceptible d'être déprotonnée par l'imine **73** formant ainsi l'énolate **I** et l'iminium **II**. S'en suit une réaction de type Mannich entre ces deux espèces menant à l'intermédiaire **III**. Il est intéressant de noter que c'est la forme *anti* qui est très préférentiellement générée lors de cette attaque afin d'amoindrir les interactions stériques entre le groupement R et la phénylesulfone. L'azote de la fonction amine réalise ensuite une réaction d'addition/élimination menant au motif lactamique **IV**. Comme il a été dit précédemment, cet intermédiaire est ensuite décarboxylé pour donner accès aux γ - et δ -lactames correspondant (respectivement **75.1** et **77.1**) possédant toujours cette relation *anti*.

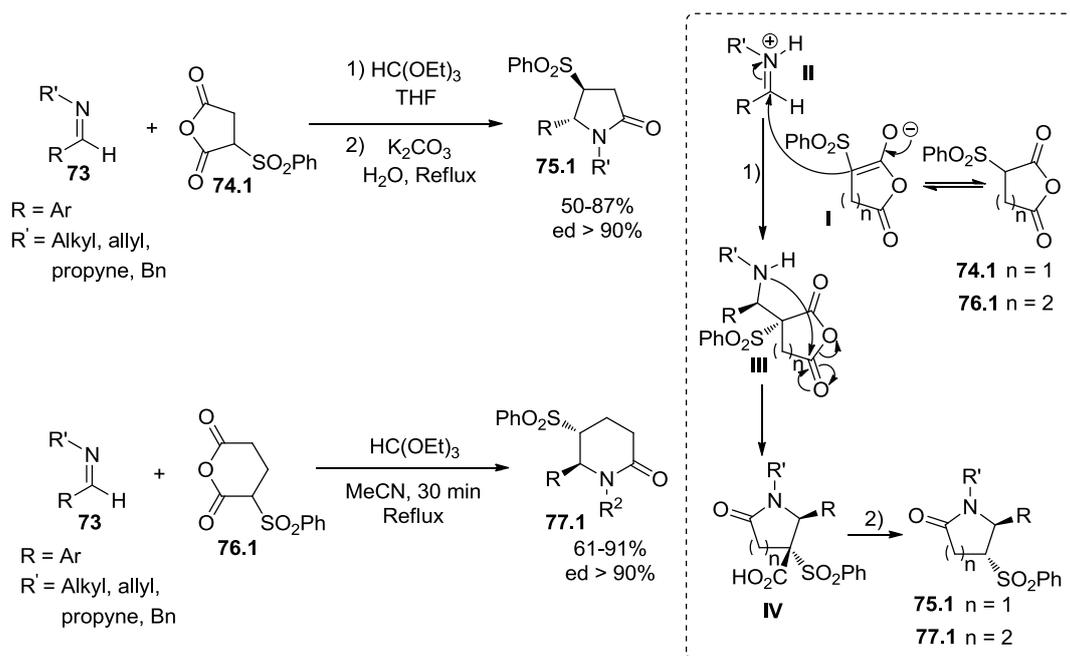


Schéma 18 : Exemples de réaction de cyclisation entre les imines **73** et les anhydrides **74.1** ou **76.1**

Dans un second temps, l'utilisation du dérivé sulfoné de l'anhydride glutarique **76.1** a ouvert la voie aux δ -lactames **77.1**. Alors que les intermédiaires γ -lactamiques **IV** pouvaient être isolés, leurs homologues à six chaînons sont trop instables. Du fait de cette grande réactivité, de nouvelles conditions réactionnelles non séquencées ont pu être développées. Un certain nombre de δ -lactames ont ainsi été synthétisés avec des rendements légèrement supérieur aux γ -lactames et toujours de manière très sélective mais avec une diastéréosélectivité inversée. Ce résultat est intimement lié au processus de décarboxylation. Celui-ci fait intervenir la formation d'un intermédiaire anionique sulfoné plan qui est ensuite sélectivement protoné pour donner les δ -lactames **77.1**.^{43g,h}

Ces mêmes chercheurs ont aussi décliné cette méthode en version « mono-pot » en utilisant directement une amine primaire, un aldéhyde et un dérivé anhydride.^{43e,i} Le Schéma 19 présente quelque uns des résultats obtenus *via* cette procédure « mono-pot » en utilisant des anhydrides succinique disubstitués (**74.2**). Contrairement aux intermédiaires possédant une fonction acide carboxylique **IV** présentés précédemment, ceux de cette série ne seront pas décarboxylés mais plutôt estérifiés pour donner accès aux composés γ -lactamiques **75.2** avec des rendements bons à très bons et stéréosélectivité généralement bonne. Néanmoins, et comme cela fut le cas pour les pyrrolidines, sous l'appellation « mono-pot » de cette synthèse se cache en réalité un ajout séquencé. L'amine primaire **79** et l'aldéhyde **78** sont tout d'abord mis en présence pour former l'imine correspondante **73.2**, puis l'anhydride **74.2** est ajouté au milieu réactionnel donnant ainsi accès au composé γ -lactamique **80** comportant la fonction acide carboxylique. Enfin l'ajout de carbonate de potassium (K_2CO_3) et d'iodure de méthyl (MeI) permet la transformation de cet intermédiaire en **75.2**.

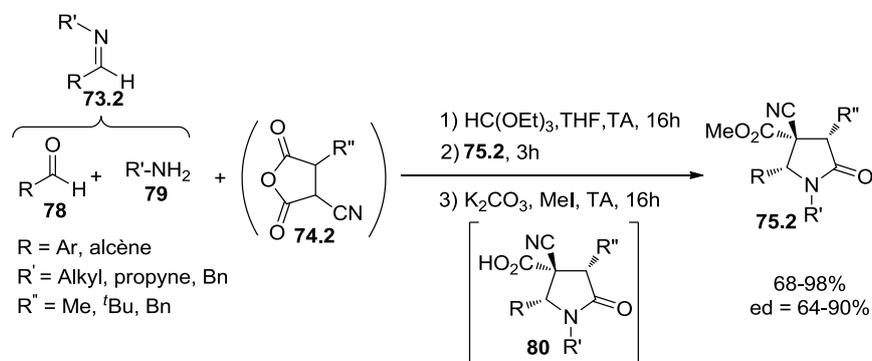


Schéma 19 : Exemple d'AMR en condition « mono-pot »

- Accès aux γ - et δ -lactames via une réaction d'insertion C-H intramoléculaire

Une autre méthode de choix pour accéder aux motifs lactamiques est l'insertion intramoléculaire dans des liaisons C-H d' α -diazamidés (Schéma 20).^{34,44} Depuis sa découverte par Doyle à la fin des années 80,^{44a,b} des études portant sur le système catalytique et les substrats ont été réalisées et ont démontré que cette réaction, bien que très efficace, était très sensible à un certain nombre de paramètres. Celle-ci souffre en effet de problèmes de régio- et d'énantiosélectivité, néanmoins l'étude de cette réaction a permis d'apporter des solutions efficaces, pour une grande partie, à ces deux aspects. Outre le catalyseur qui aura une influence plus ou moins marquée, la « substrat dépendance » de cette réaction est principalement due aux substituants placés en α et β de l'azote (R^1 , R^2 et R^3) et en α de la fonction carbonyle (R^5).

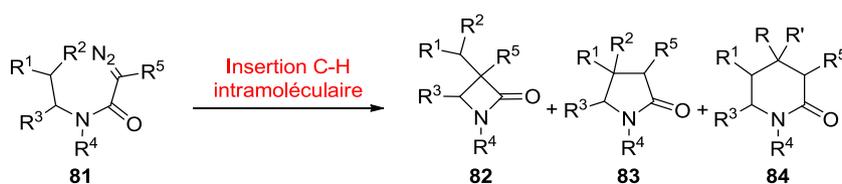


Schéma 20 : Réaction d'insertion C-H intramoléculaire des α -diazamidés

Le premier exemple du Schéma 21 illustre l'influence des groupements R^1 , R^2 et R^3 sur la chimiosélectivité de cette réaction.^{44c} En effet, la liaison C-H qui réagira au cours de cette réaction sera celle qui sera la plus activée/la moins désactivée par les différents groupements R^{1-3} . Dans l' α -diazamide **81.1**, la fonction ester va venir désactiver la position β entraînant ainsi la formation préférentielle du β -lactame **82.1**. A l'inverse le groupement phényle du substrat **81.2** enrichira, cette fois, la position β ce qui se traduira par la formation du γ -lactame **83.2**. Le second exemple, tiré de travaux de Jung et coll., illustre l'influence du groupement R^5 au pied du diazo.^{34,44d} Au cours de cette étude, ils se sont rendus compte de l'importance qu'a cette position sur la régiosélectivité de la réaction, et que l'emploi de substituants très encombrants tels que le phénylsulfonyl l'augmentait grandement (passage de **1:2,6** pour **81.3** à **1:12** pour **81.5**). Le troisième exemple illustre à merveille le problème de régiosélectivité inhérent à cette réaction ainsi que l'effet du ligand sur ce

⁴⁴ Insertion C-H intramoléculaire : (a) Doyle, M. P.; Taunton J.; Pho H. Q. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5397; (b) Doyle, M. P.; Pieters, R. J.; Taunton J.; Pho H. Q. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 820; (c) Wee, A. G. H.; Duncan, S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8372; (d) Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259; (e) Zhang, B.; Wee, A. G. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5386.

dernier.^{44e} Wee *et al.* dont les travaux avaient déjà été cités lors du premier exemple, réalisent dans celui-ci une étude de l'influence du système catalytique sur la formation des différents régioisomères potentiellement accessibles à partir de l' α -diazosamide **81.6**. Il est intéressant de noter la présence de deux composés γ -lactamiques **83.6** et **83.6bis** dans ce cas précis contrairement aux exemples précédents. Cela est dû à la nature du groupement R³ en α du carbonyle qui possède une liaison C-H potentiellement activable susceptible d'entraîner la formation du composé **83.6bis**. En outre, cet exemple démontre le fait qu'il est aussi possible d'accéder aux δ -lactames (**84.6**) *via* une réaction d'insertion C-H. Néanmoins la formation de tel composés reste très défavorisée et nécessite des conditions particulières tant au niveau du catalyseur que du substrat de départ.

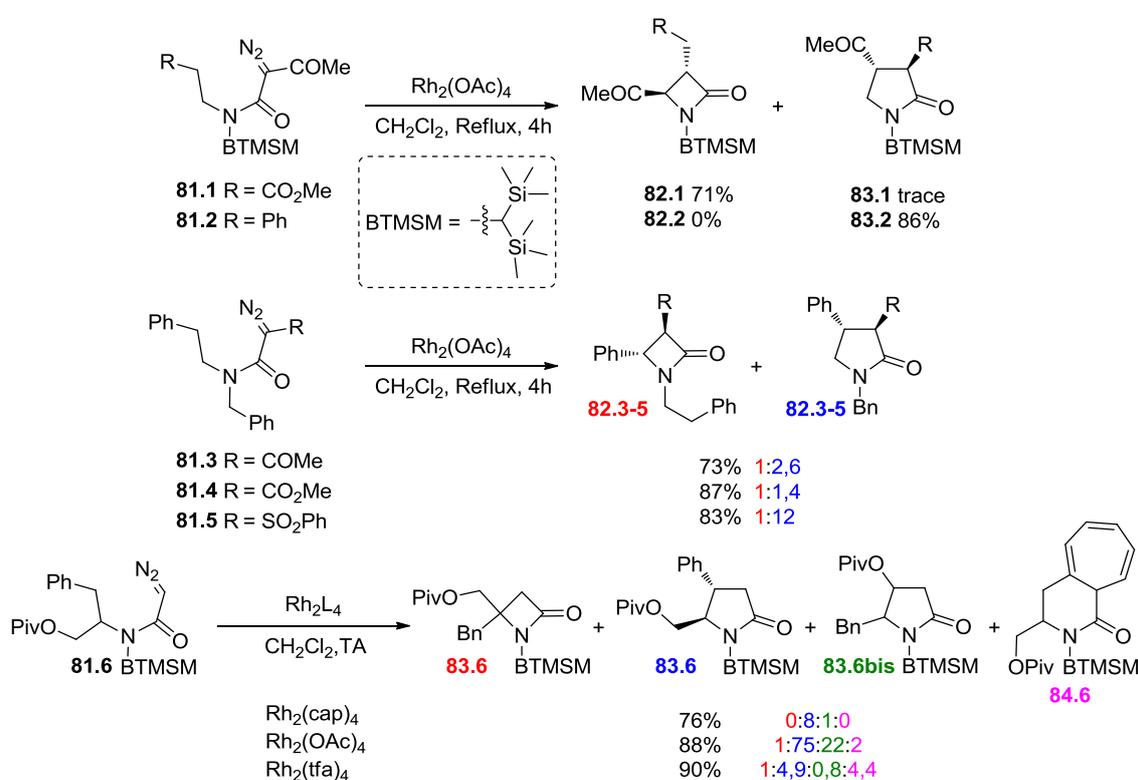


Schéma 21 : Exemples de réactions d'insertion C-H intramoléculaire des α -diazosamides

- Formation de γ - et δ -lactames par réaction d'aldolisation intramoléculaire

Les motifs γ - et δ -lactamiques peuvent aussi être formés par une réaction d'aldolisation intramoléculaire (Schéma 22).⁴⁵ Luebbers et coll. ont ainsi démontré qu'une catalyse par un tandem CoL₂/ZnEt₂ permettait de passer des amides α,β -insaturés **85** aux produits

⁴⁵ **Aldolisation intramoléculaire** : (a) Lam, H. W.; Joensuu, P. M.; Murray, G. J.; Fordyce, E. A. F.; Prieto, O.; Luebbers, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3729; (b) Joensuu, P. M.; Murray, G. J.; Fordyce, E. A. F.; Luebbers, T.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7328.

lactamiques correspondants **86** ou **87**.^{45a} Il est intéressant de noter que les δ -lactames **87** sont obtenus avec de très bons rendements et une très bonne diastéréosélectivité alors que leurs analogues à 5 chaînons (**86**) le sont avec des résultats plus faibles. En outre, deux catalyseurs au cobalt ont été utilisés au cours de ces réactions : $\text{Co}(\text{acac})_2$ et $\text{CoCl}_2/\text{Cy}_2\text{PPh}$. Bien qu'une grande partie des substrats montre de très bons résultats avec le premier catalyseur, certains cas limites, où la conversion était incomplète, ont requis l'utilisation d'un second catalyseur plus riche en électrons. Ces mêmes chercheurs ont publié plus récemment un travail portant sur l'utilisation de catalyseurs de nickel pour ce même type de réactions.^{45b}

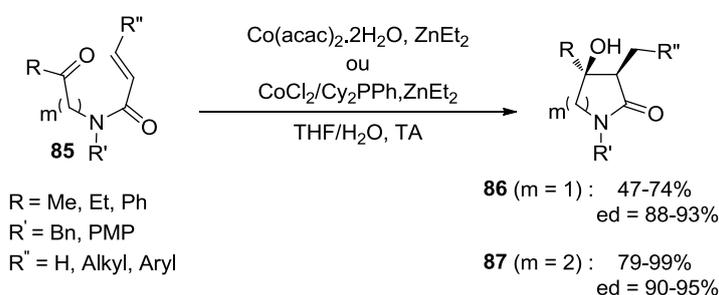


Schéma 22 : Synthèse de γ - et δ -lactames par réaction d'aldolisation intramoléculaire

- Synthèse de γ - et δ -lactames par la méthode de Meyers

La majeure partie des voies de synthèse monocycliques sont également d'actualité pour les motifs polycycliques. Néanmoins, malgré cette profusion de méthodes, certaines sortent du lot comme celle développée par Meyers (Schéma 23).⁴⁶ Celle-ci permet d'accéder très rapidement aux bislactames **90** par réaction entre un dérivé dicarboxylé **88**, possédant une fonction aldéhyde ou cétone ainsi qu'une seconde fonction carbonyle de type acide carboxylique ou ester, et un aminoalcool **89**. En utilisant les substrats adéquats il est ainsi possible de synthétiser des bicycles 5/5, c'est-à-dire avec une partie haute γ -lactamique ($m = 1$) et un cycle inférieur à 5 chaînons, ainsi que des 6/5 possédant cette fois un motif δ -lactamique ($m = 2$). De part la similitude des composés formés *via* cette méthode, elle servira de point de comparaison pour notre réaction domino oxa-Michael/aza-MIRC. Enfin cette méthode, qui est relativement facile à mettre en œuvre, possède aussi l'avantage d'utiliser

⁴⁶ Publications relatives à la méthode développée par Meyers : (a) Meyers, A. I.; Wanner, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2047; (b) Meyers, A. I.; Lefker, B. A.; Wanner, K. T.; Aitken, R. A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1936; (c) Meyers, A. I.; Lefker, B. A.; Sowin, T. J.; Westrum, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4243; (d) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9503; (e) Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1656.

des substrats commerciaux (composés **89** issus d'acides aminés par exemple) ou facilement accessibles.

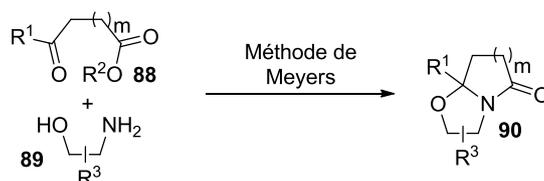


Schéma 23 : Synthèse des bislactames **90** par la méthode de Meyers

Le mécanisme de cette réaction domino est présenté dans le Schéma 24.

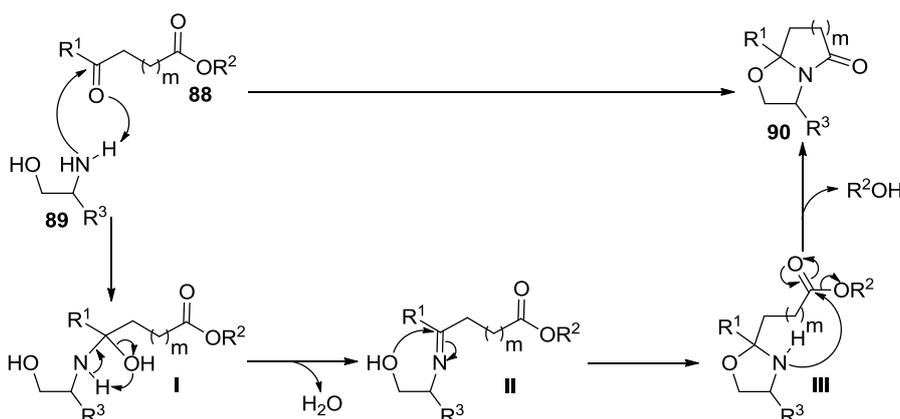


Schéma 24 : Mécanisme de la méthode développée par Meyers

Tout d'abord la fonction amine de l'aminoalcool **89** réalise une addition nucléophile sur la fonction aldéhyde ou cétone du composé dicarboxylé **88** formant ainsi l'intermédiaire **I** qui se déshydrate pour donner le composé **II**. La fonction alcool s'additionne ensuite sur le carbone de la fonction imine créant par la même le cycle inférieur du motif bislactamique. Enfin une réaction d'addition/élimination de la fonction amine, générée au cours de l'étape précédente, sur la fonction carbonyle restante donne accès au bislactame **90**.

Le Schéma 25 illustre l'étendue de cette méthode avec la synthèse, par Meyers *et al.*, d'un certain nombre de bislactames 5/5 **90a** et 6/5 **90b** possédant des substituants variés.^{46a-e} Cette méthode leur a ainsi permis d'accéder aux composés bicycliques **90a.1** avec des rendements bons à très bons et un excellent diastéréocontrôle. En outre, il est important de noter que le substituant R situé à la jonction des deux cycles se placera toujours en *cis* par rapport au plus gros des substituants R'' et R'''. Néanmoins et bien qu'il existe moins d'exemples de bicycles possédant le motif δ -lactamique **90b.1** que de leurs analogues γ -lactamiques **90a.1**, il est intéressant de noter que ceux-ci sont obtenus avec de moins bons rendements et surtout une diastéréosélectivité plus faible.

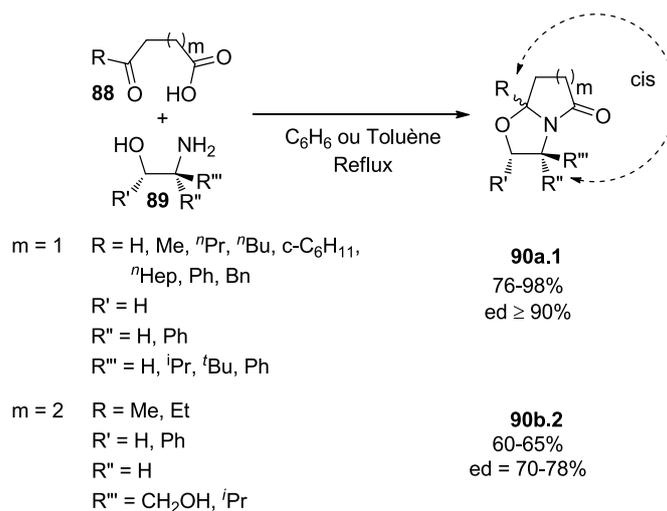


Schéma 25 : Synthèse de bislactames 5/5 et 5/6 par la méthode de Meyers

Depuis la découverte de cette méthode, de nombreux groupes l'ont reprise et parfois retravaillée en vue d'améliorer tel ou tel paramètre, ou tout simplement afin de l'adapter à la synthèse de nouveaux substrats. Le Schéma 26 présente ainsi deux travaux portant respectivement sur la modification des conditions réactionnelles (partie haute) et l'obtention de substrats plus « exotiques » (partie basse). Le premier exemple rassemble en réalité deux projets portés par Deprez-Poulain et coll. et traitant de l'optimisation des conditions réactionnelles.^{47a,b} La méthode de Meyers nécessitant généralement des temps de réaction assez long (de l'ordre de 16h), ils ont décidé de mettre au point de nouvelles conditions afin de pallier à cette limitation.^{47a} Le choix du chauffage par micro-ondes, qui est notamment connu pour permettre un accroissement conséquent de la cinétique, leur a ainsi permis d'obtenir des conversions totales et des rendements bons à très bons après seulement 4 minutes (résultats en [bleu](#)). Il faut noter que ces nouvelles conditions n'influent en rien sur la sélectivité avec des excès diastéréoisomériques comparables à ceux obtenus avec les conditions de Meyers. Plus récemment, ces mêmes chercheurs se sont penchés sur l'application de cette méthode à la synthèse rapide d'une librairie de composés γ - et δ -lactamiques polycycliques.^{47b} Pour cela, ils ont développé de nouvelles conditions en milieu aqueux (ou hydroalcoolique) pour des échelles de l'ordre de la micromole (par rapport à la millimole couramment utilisée) et ont obtenu des rendements généralement plus faibles

⁴⁷ Méthodes dérivés de celle de Meyers : (a) Jida, M.; Deprez-Poulain, R.; Malaquin, S.; Roussel, P.; Agbossou-Niedercorn, F.; Deprez, B.; Laconde, G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 961; (b) Malaquin, S.; Jida, M.; Courtin, J.; Laconde, G.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 562; (c) Postikova, S.; Sabbah, M.; Wightman, D.; Nguyen, I. T.; Sanselme, M.; Besson, T.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8191.

mais avec un diastéréocontrôle identique (résultats en rouge). Les résultats rassemblés dans le premier exemple ne font état que des substrats identiques aux deux publications mais restent représentatifs de ceux obtenus avec ces nouvelles conditions. Ils ont ensuite appliqué ces conditions à la synthèse en parallèle d'une librairie de 80 composés (à partir de 5 cétoacides et 16 aminoalcools) et ont obtenu, pour 80% d'entre eux, des taux de pureté brut supérieurs à 85% validant ainsi cette méthode.

La partie inférieure du Schéma 26 présente, quant à elle, l'adaptation faite par Levacher *et al.* de la méthode de Meyers à la synthèse des dibenzoazépines ou -diazépines **91**.^{47c} En se basant sur quelques exemples tirés de la littérature et après une optimisation des conditions réactionnelles, ils ont isolé les composés désirés avec des rendements bons à très bons ainsi qu'un très bon stéréocontrôle. Il est intéressant de noter que seule la stéréochimie du carbone portant le groupement phényle de la partie aminoalcool influe sur celle du carbone de jonction de cycle avec toujours un placement *cis* entre les groupements phényle et R.

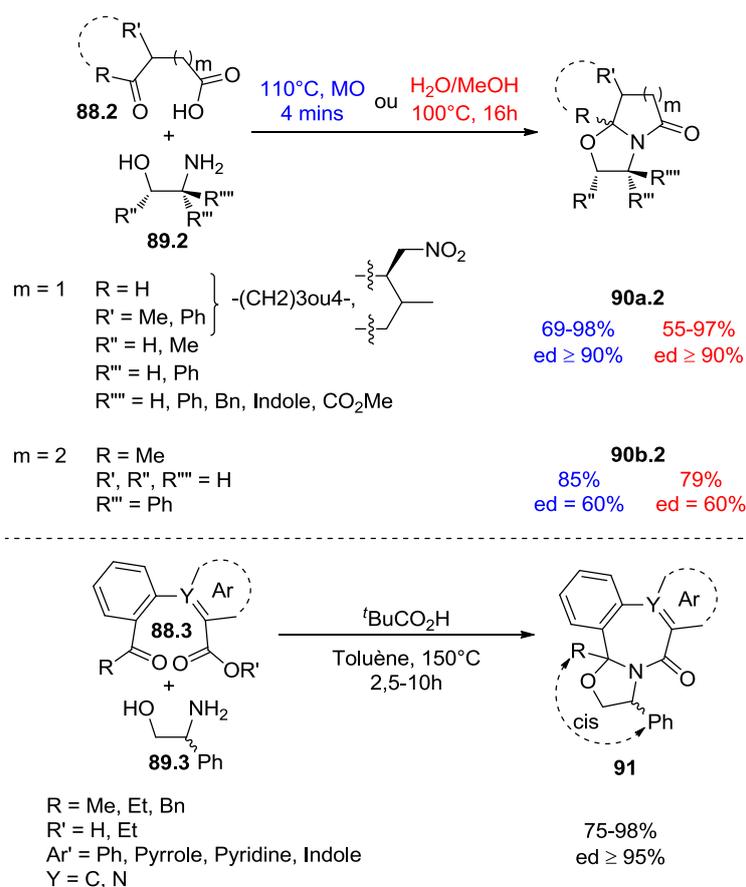


Schéma 26: Méthodes dérivées de celle de Meyers

- Méthodes indirectes à partir d'autre hétérocycles

Ces méthodes, bien plus longues et fastidieuses, sont bien souvent moins utilisées que les méthodes directes. Néanmoins, celles-ci représentent des voies alternatives pouvant permettre d'accéder à des cibles spécifiques non, ou plus difficilement, atteignables par les synthèses directes. Les Schéma 27 et 28 présentent ainsi quelques exemples illustrant l'existence de ce genre de voie d'accès pour les différents motifs désirés.⁴⁸⁻⁴⁹

Le Schéma 27 est dédié à la synthèse des pyrrolidines, δ - et γ -lactames. Ainsi Kimpe *et al.* ont démontré qu'il était possible d'atteindre thermiquement le motif pyrrolidinique **93** par expansion de cycle à partir de l'azétidine correspondante **92**.^{48a} Xu et coll. ont, de leur côté, synthétisé la pyrrolidine **96** par réduction de son analogue azolinique **94**.^{48b} Il est aussi possible de passer des γ -lactames aux δ -lactames par expansion de cycle *via* une réaction de transamidation (partie droite du schéma).^{48c,d}

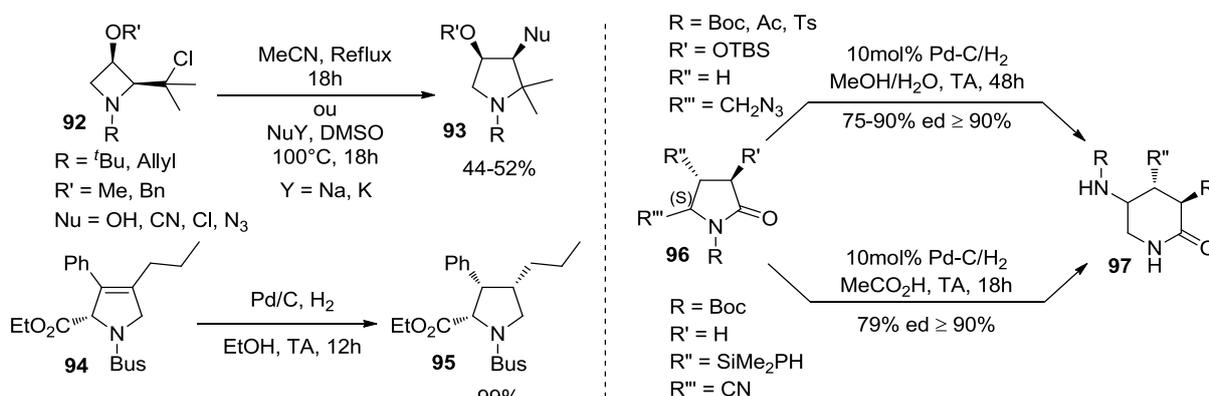


Schéma 27 : Exemples de voies d'accès indirectes aux pyrrolidines et δ -lactames

Le principe de cette réaction est de générer, tout d'abord, une fonction amine primaire par réduction d'une fonction précurseur telle qu'un azide, un nitrile ou encore un nitro, puis celle-ci va ensuite réaliser une réaction d'addition/élimination sur le carbonyle de la fonction amide du lactame ouvrant le cycle à 5 actuel et en formant ainsi un à 6. Tanaka *et al.* ont ainsi réalisé la synthèse des δ -lactames **97** ($R = \text{Boc}/\text{Ac}/\text{Ts}$, $R' = \text{OTBS}$, $R'' = \text{H}$) par réduction de la fonction azide portée par les γ -lactames **96** correspondants.^{48c} Leonard et Woerpel ont, de leur côté, réalisé cette même réaction mais par réduction d'une fonction nitrile afin d'obtenir le produit **97** ($R = \text{Boc}$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{SiMe}_2\text{Ph}$).^{48d} Il est intéressant de noter que les

⁴⁸ Méthodes d'accès indirectes aux pyrrolidines, γ - et δ -lactames : (a) Van Brabandt, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1105; (b) Jin, S.-S.; Xu, M.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3136; (c) Tanaka, K.-I.; Nemoto, H.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 809; (d) Leonard, N. M.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6915.

produits **97** sont obtenus avec des rendements bons à très bons ainsi qu'une conservation des informations relatives aux différents centres stéréogènes.

Le Schéma 28, quant à lui, traite des accès indirects aux spirooxindoles.⁴⁹ Le premier exemple est tiré d'une synthèse totale d'un des alcaloïdes présenté au début de ce premier chapitre, l'Alstonisine **49**.^{49a} Le motif spirooxindolique est ainsi obtenu par réarrangement oxydant du dérivé de tétrahydro- β -carboline **98**. La première étape de cette réaction consiste en l'oxydation de la double liaison par le tétraoxyde d'osmium (OsO_4). Lors de l'état de transition de cette étape, l'atome d'osmium est susceptible de se faire chélater par l'azote portant du groupement benzyle ce qui aura pour conséquence de bloquer la structure et ainsi d'induire une sélectivité faciale à l'oxydation et de ce fait une bonne diastéréosélectivité à la réaction.

Le second exemple rassemble les travaux de plusieurs équipes ayant portés sur l'accès aux spirooxindoles par expansion de cycle des composés spirocyclopropyliques **100**.^{49b-d} Cette voie de synthèse, qui fut initiée par Carreira et coll.,^{49b} se révèle être un outils puissant permettant d'accéder rapidement, et à partir de produits quasi commerciaux, à un grand nombre de molécules spirooxondoliques.^{49c} Au cours de cette réaction, l'iodure de magnésium (MgI_2) va jouer un double rôle en servant à la fois d'agent d'iodation et d'acide de Lewis. Les mécanismes proposés impliquent tous deux une première étape d'ouverture du cycle cyclopropyle menant à l'intermédiaire **I** si celle-ci est réalisée par un ion iodure ou au **III** si elle est due à l'imine **73.3**. Ensuite, dans le cas de la première voie, l'éther d'énol **I** formé au cours de la première étape réalise une attaque nucléophile sur l'imine **73** formant ainsi l'intermédiaire **II**. Enfin le cycle est fermé par substitution nucléophile de l'iode ce qui donne accès au composé spirooxindolique **102** et régénère le catalyseur. Dans le cas du second mécanisme, l'intermédiaire **III** issu de la première étape cyclise *via* une attaque nucléophile de l'énol sur la fonction iminium générant ainsi le composé désiré **102**.

⁴⁹ **Méthodes d'accès indirectes aux spirooxindoles** : (a) Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Synthesis* **2009**, *18*, 3003; (b) Alper, P. B.; Meyers, C.; Lerchner, A.; Siegel, D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3186; (c) Helan, V.; Mills, A.; Drewry, D.; Grant, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6693; (d) Fischer, C.; Meyers, C.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1175.

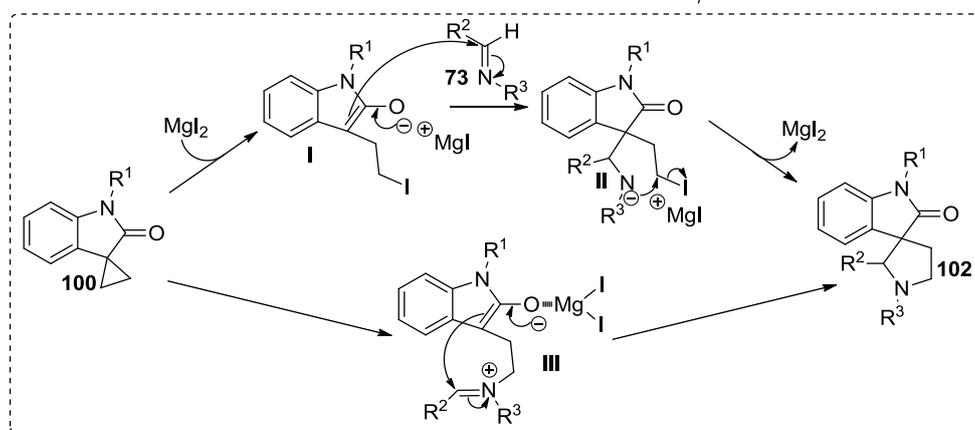
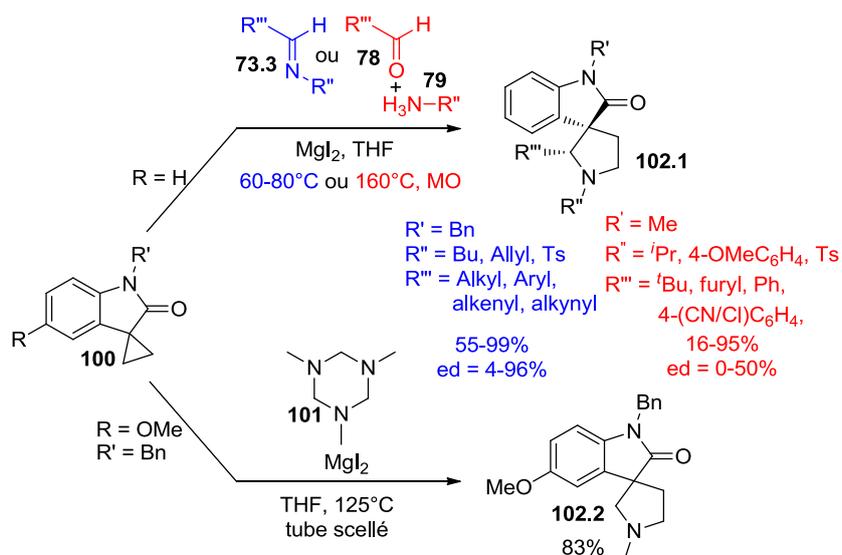
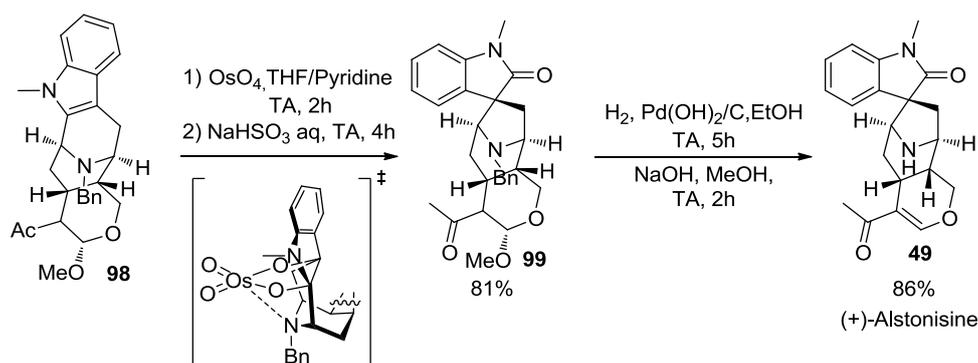


Schéma 28 : Exemples de voies d'accès indirectes au motif spirooxindolique

L'utilisation directe d'imines diversement substituées **74.3** ou de leurs précurseurs **78** et **79** (voie d'accès supérieure, $\text{R} = \text{H}$) a ainsi permis d'accéder à un nombre assez important de spirooxindoles **102.1** possédant une grande variété de substituants à la fois sur l'azote de la fonction amine tertiaire (R'') et en α de celle-ci (R'''). L'étude initiale réalisée par Carreira *et al.*, en bleue dans le schéma, a donné un aperçu du potentiel que pouvait avoir cette méthode avec des rendements de moyens à très bon et une diastéréosélectivité potentiellement intéressante bien qu'assez substrat dépendante.^{49b} Il est néanmoins à noter

que cette étude leur a permis de mettre au jour que les substituants portés pas les deux azotes (R' et R'') influençaient de manière non négligeable la stéréosélectivité de la réaction et qu'un choix judicieux pouvait mener à une augmentation de cette dernière. Plus récemment, Grant et coll. se sont penchés sur l'utilisation et l'adaptation de cette méthode au « screening » de molécules spirooxindoliques.^{49c} Ils ont ainsi mis au point de nouvelles conditions réactionnelles « mono-pot » beaucoup plus rapides et ne nécessitant pas la préparation préalable de l'imine **73**. Néanmoins les résultats qu'ils obtiennent sont généralement moins bons que ce soit au niveau du rendement ou encore de la diastéréosélectivité. Enfin, la dernière partie de cet exemple illustre l'application de cette méthode à la synthèse d'un produit naturel.^{49d} Ce travail, qui a été réalisé par les instigateurs de cette voie d'accès, propose une synthèse en 5 étapes de l'alcaloïde naturel (±)-Horsfiline **7** avec comme pierre angulaire le passage du spirocyclopropyle **100** (R = OMe, R' = Bn) à l'analogue benzylé de la Horsfiline **102.2** grâce à leur méthode. Il est intéressant de noter l'utilisation du triméthyltriazinane **101** en tant que précurseur de *N*-méthylèneméthanamine (imine **73.3** avec R''' = H et R'' = Me).

b. Les méthodes communes

- Accès aux pyrrolidines et spirooxindoles par cycloaddition

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un ylure d'azométhine **104** et un dérivé insaturé de type alcène **103** permet d'accéder rapidement à des pyrrolidines polysubstituées **105** (Schéma 29).^{50,51} Les ylures étant des composés peu stable, ils sont généralement générés *in situ*.

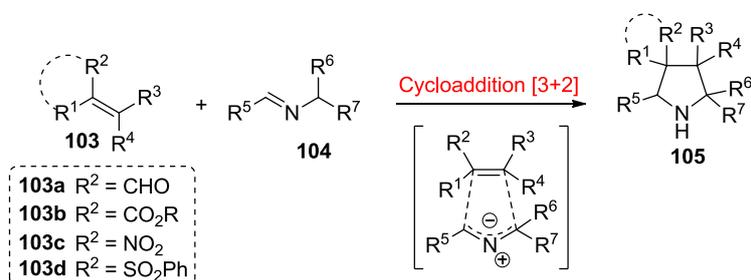


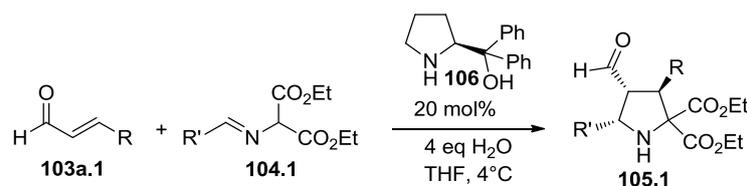
Schéma 29 : Réaction de cycloaddition avec ylures d'azométhines

⁵⁰ **Revue sur les réactions avec les ylures d'azométhines** : (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2197; (b) Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703; (c) Nájera, C.; Sansano, J. *Monatsh. Chem. Chem. Mon.* **2011**, *142*, 659; (d) Jiang, K.; Chen, Y.-C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2049.

Dans le cas des ylures les plus stables, la méthode la plus répandue nécessite l'utilisation du dérivé imine de l'ylure désiré, sachant qu'il existe naturellement un équilibre plus ou moins décalé vers l'une ou l'autre de ces deux formes.⁵¹ Deux types d'activations sont alors possibles pour réaliser la réaction. Le premier met en jeu une activation du dipolarophile **103** par un catalyseur chiral (pyrrolidine ou thiourée) permettant, à la fois, de piéger la forme ylure et ainsi de déplacer l'équilibre, et de contrôler la sélectivité de la réaction. Le second, quant à lui, implique que le catalyseur chiral (acide de Lewis chiral) active la forme imine **104** favorisant ainsi la formation de l'ylure tout en induisant une sélectivité à la réaction.

Le Schéma 30 illustre le premier type d'activation *via* une catalyse par un dérivé pyrrolidinique chiral **106**. Afin de pouvoir être activé par ce type de catalyseur, cette réaction implique nécessairement l'utilisation de dipolarophiles de type aldéhyde α,β -insaturé ($R^2 = \text{CHO}$). Cet exemple qui est tiré de travaux réalisés par Vicario et coll. démontre que le catalyseur **106** aura une double action au cours de la réaction.^{50,51a} Il permet, à la fois, d'activer la position terminale du dipolarophile **103a.1** par formation d'un ion iminium **I** et de contrôler la face d'approche de la forme ylure du composé **104.1**. Il s'en suit une cyclisation intramoléculaire stéréosélective de l'intermédiaire **II** pour former l'intermédiaire **III** qui est finalement hydrolysé pour libérer la pyrrolidine **105.1** et régénérer le catalyseur **106**. Il est intéressant de noter que le mécanisme de cette réaction fait appel à deux types de réactivités qui ont déjà été évoquées au sein de ce chapitre dans la partie relative à la catalyse par les dérivés pyrrolidiniques. En effet, la chimie des ions iminiums (passage de **I** à **II**) puis celle des énamines (passage de **II** à **III**) sont successivement utilisées pour accéder au motif pyrrolidinique **105.1**. En outre, il est amusant d'observer que l'accès aux pyrrolidines **105.1**, *via* cette méthode de synthèse, nécessite l'utilisation d'une autre pyrrolidine (**106**).

⁵¹ Réactions avec ylures d'azométhines : (a) Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168; (b) Xue, M. X.; Zhang, X. M.; Gong, L. Z. *Synlett.* **2008**, 691.



R = Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, Ph, 4-(OMe/NO₂)C₆H₄,

2-furyl

R' = CH₂CH=CH₂, Ph, 4-(Me/F)C₆H₄,

2-(OMe/F)C₆H₄, (3,4-OCH₂O)C₆H₃,

3,5-(OMe)₂C₆H₃, p-tolyl, 2-furyl

57-93 %

ee = 85-99%

ed = 82-90%

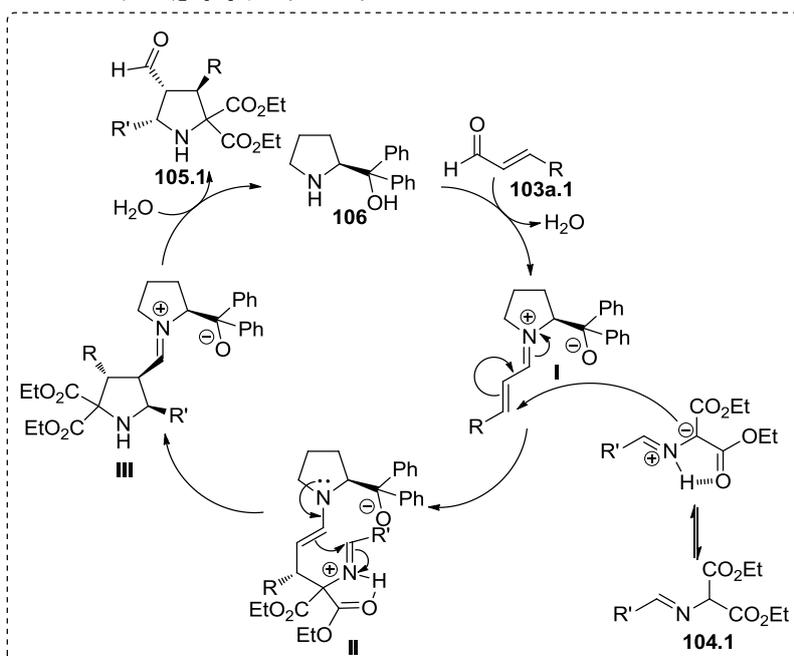


Schéma 30 : Accès aux pyrrolidines **105.1** via une catalyse par la pyrrolidine **106**

Néanmoins, ce premier type d'activation ne se limite pas à l'utilisation de catalyseurs pyrrolidiniques. En effet, les thiourées chirales sont elles aussi souvent utilisés dans ce type de réaction. Alors que les catalyseurs pyrrolidiniques impliquent la présence d'une fonction aldéhyde sur le dipolarophile, les thiourées nécessitent, elles, d'autres types de substituants tels que nitro ($R^2 = \text{NO}_2$) ou nitrile ($R^2 = \text{CN}$) par exemple. Le Schéma 31 présente ainsi un exemple de réaction catalysée par une thiourée et tiré de travaux réalisés par Gong *et al.*^{50,51b} Tout comme pour l'exemple précédent, ce catalyseur permettra à la fois d'activer le dipolarophile **103c.2** tout en induisant un contrôle sur la sélectivité de l'ensemble de la réaction. La première étape consiste en une activation, au moyen de liaisons hydrogènes, de la fonction nitro de l'oléfine **103c.2** par le catalyseur **107** pour former l'adduit **I**. L'ylure d'azométhine **104.2** réalise ensuite une attaque nucléophile stéréocontrôlée sur la position terminale de cet adduit formant ainsi l'intermédiaire **II**, qui par cyclisation intramoléculaire

donne accès au motif pyrrolidinique **III**. Enfin, le catalyseur se décoordine libérant ainsi le produit final **105.2**.

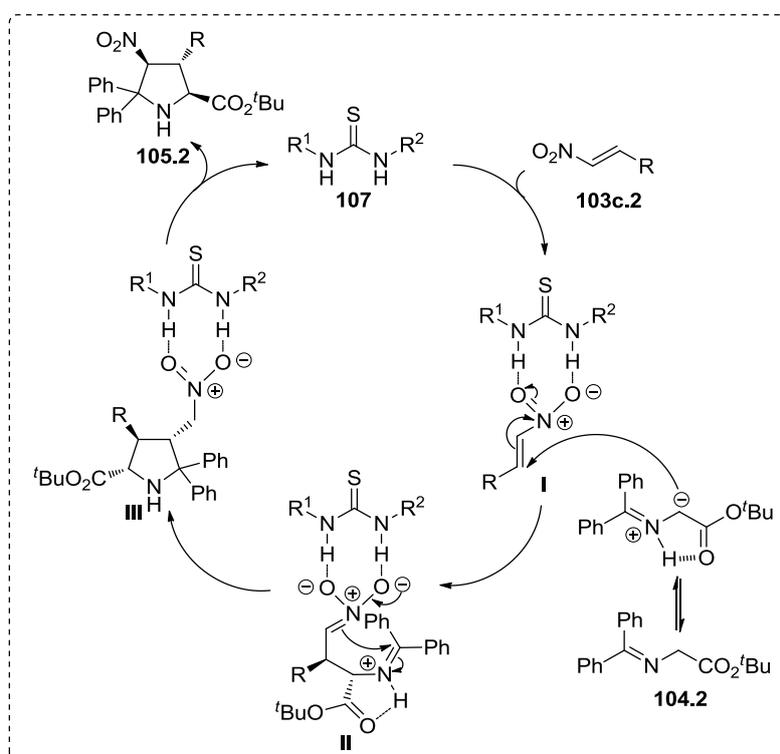
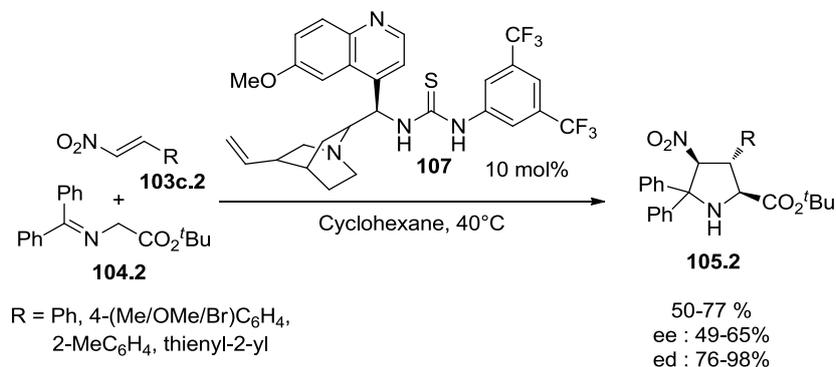


Schéma 31 : Exemple de réaction catalysée par une thiourée

Comme présenté au début de cette partie, il existe un second type d'activation faisant intervenir cette fois une catalyse *via* des acides de Lewis en présence ou non de base. La majeure partie de ces catalyseurs sont des complexes ou sels chiraux de métaux de la monnaie (Au, Ag, Cu) avec une prédominance pour ceux d'argent et de cuivre.^{52a-g}

⁵² **Revue sur l'utilisation de complexes ou sels d'or, argent ou cuivre** : (a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 771, 78.

Autres exemples de catalyse à l'argent : (b) Watanabe, S.; Tada, A.; Tokoro, Y.; Fukuzawa, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1306; (c) Liu, T.-L.; Xue, Z.-Y.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1980.

Au cuivre : (d) Tao, H.-Y.; He, Z.-L.; Yang, Y.; Wang, C.-J. *RSC Adv.* **2014**, 4, 16899; (e) Castelló, L. M.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Larrañaga, O.; Cózar, A. D.; Cossío, F. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2902; (f) Hernández-Toribio, J.;

Contrairement aux catalyseurs présentés précédemment, ceux-ci ont pour but d'activer la forme imine de l'ylure d'azométhine **104** en se coordinant à la fois à l'azote de l'imine ainsi qu'à l'oxygène de la fonction carbonylée placée en position β (Figure 15). Cet adduit à cinq centres aura pour particularité d'activer le substrat tout en fournissant un environnement chiral capable d'induire un très bon contrôle sur la stéréosélectivité de la réaction.

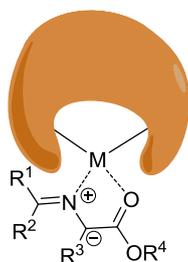


Figure 15 : Activation du dérivé imine par catalyse aux métaux de la monnaie.

Le Schéma 32 présente quelques exemples de cycloadditions 1,3-dipôlaires utilisant ces trois métaux.^{52a} L'utilisation de complexes d'argent(I) est très répandue pour dans ce genre de réaction. Il existe une multitude de couples sels d'argent(I)/ligand chiral (mono- et bidentate), tel que ceux présentés dans le premier exemple. L'utilisation de tels complexes d'argent a ainsi permis de synthétiser les pyrrolidines **105.3** avec des rendements satisfaisants, un contrôle moyen à bon de l'énantiosélectivité et surtout une parfaite maîtrise de la diastéréosélectivité. Le second exemple illustre, cette fois, l'utilisation du ligand chiral **108** couplé avec le sel de cuivre(II) Cu(OTf)₂. L'emploi de ce système catalytique dans le cas de la réaction entre la nitrooléfine **103c.4** et des ylures d'azométhines **104.4** a permis d'accéder aux composés pyrrolidiniques **105.4** avec de bons rendements et une plutôt bonne énantiosélectivité mais une diastéréosélectivité beaucoup plus substrat dépendante.

Les premiers essais avec des complexes d'or ont montré qu'ils ne permettaient qu'un très faible contrôle sur la sélectivité de cette réaction de cycloaddition. Cela leur a ainsi valu d'être délaissés au profit de leurs homologues d'argent et de cuivre. Néanmoins des études récentes ont permis d'élucider ce problème en démontrant que la géométrie plane adoptée

Padilla, S.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854; (g) Wang, M.; Wang, Z.; Shi, Y.-H.; Shi, X.-X.; Fossey, J. S.; Deng, W.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4897.

Par d'autres métaux : (h) Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248; (i) Ayan, S.; Dogan, Ö.; Ivantcova, P. M.; Datsuk, N. G.; Shulga, D. A.; Chupakhin, V. I.; Zabolotnev, D. V.; Kudryavtsev, K. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 838.

par les complexes monomériques d'or ne leur permettait pas une quelconque induction asymétrique au cours de la réaction. Les chercheurs ont donc eu l'idée d'utiliser des complexes dimériques possédant une partie « libre » non coordonnée au centre métallique capable d'induire une réelle sélectivité d'approche de la part du dipolarophile. Le dernier exemple fait état de l'emploi du catalyseur (S)-BINAP-Au-TFA pour la synthèse de pyrrolidines tétrasubstituées **105.5** et donne des rendements de bon à très bon mais aussi une très bonne sélectivité. La comparaison de ces résultats par rapport à ceux obtenus avec des catalyseurs d'argent (résultats entre parenthèse) démontre bien que ces études ont permis de lever le verrou de l'utilisation des complexes d'or pour ce genre de réaction.

Malgré l'hégémonie des métaux de la monnaie, d'autres complexes métalliques parmi lesquels ceux de fer^{52h} ou encore de zinc⁵²ⁱ ont aussi été étudiés.

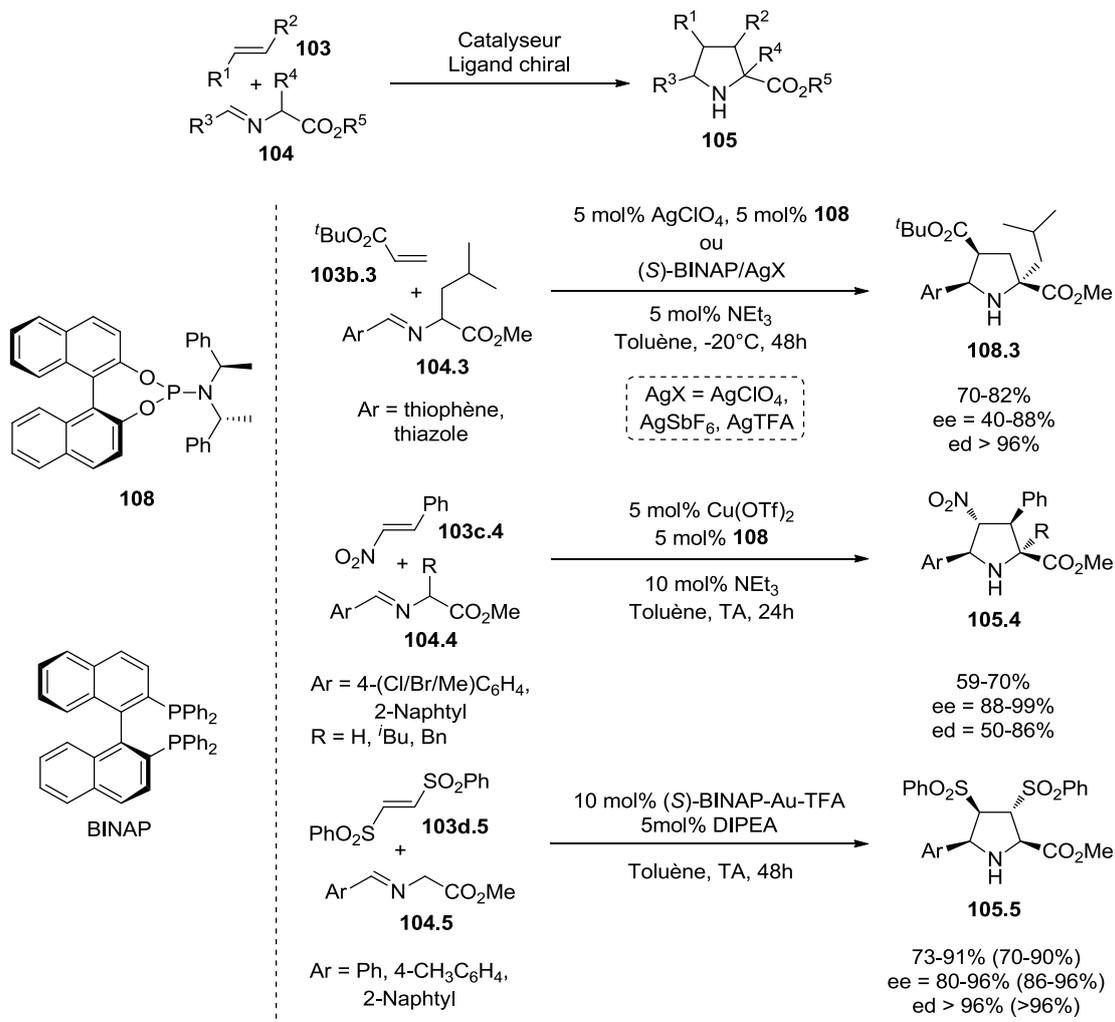
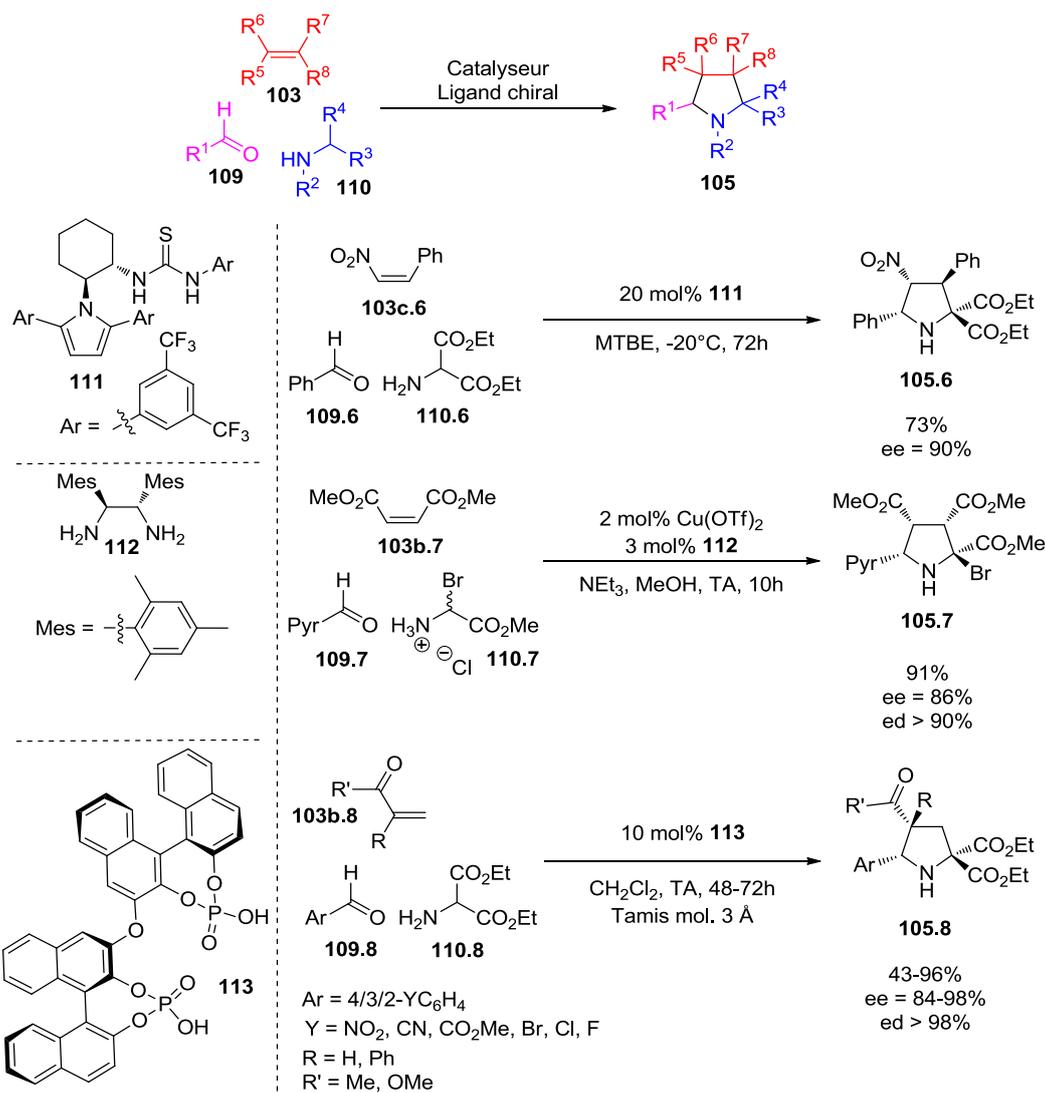


Schéma 32 : Exemples de cycloadditions catalysées par des complexes d'argent, de cuivre et

d'or

Dans le cas des ylures d'azométhines les moins stables, il n'est pas possible de synthétiser puis d'isoler leur forme imine. En fonction de la structure de l'ylure désiré, différentes méthodes ont été développées : désilylation, déprotonation d'oxyde d'amine tertiaire, activation d'hémiacétal, etc. Malgré cela la méthode la plus utilisée consiste en la condensation d'une amine primaire ou secondaire **110** sur un aldéhyde **109** formant ainsi l'imine (ou iminium pour $R^2 \neq H$) correspondante. Il ne reste plus alors qu'à la mettre en présence du dipolarophile **103** pour que la réaction de cycloaddition s'effectue. Il existe ainsi un grand nombre d'exemples de synthèses « mono-pot » de pyrrolidines basés sur ce principe (Schéma 33).^{52,53} Une grande partie des catalyseurs utilisés dans la voie « classique » partant des imines stables reste d'actualité dans cette méthode « mono-pot ». Le premier exemple, tiré des travaux de Chen et coll., illustre l'utilisation du catalyseur thiourée **111** pour la synthèse de la pyrrolidine *gem*-diester **105.6** à partir du 2-nitrovinylbenzène **103c.6**, du benzaldéhyde **109.6** et du 2-aminomalonate de diéthyle **110.6**.^{53a} Il est néanmoins important de noter, que sous l'appellation « mono-pot » de cette synthèse se cache en réalité un ajout séquentiel des substrats. L'amine **110.6** et l'aldéhyde **109.6** sont tout d'abord mis en présence pour former l'ylure avant que le dipolarophile **103c.6** et la thiourée **111** ne soient ajoutés. Le groupe du Pr. Aron utilise, quant à lui, un complexe de cuivre(II) pour la synthèse du composé pentasubstitué **105.7**.^{53b} Cette fois tous les réactifs sont tous placés initialement dans le milieu réactionnel, à l'exception du catalyseur qui nécessite d'être préformé à partir du sel de cuivre $Cu(OTf)_2$ et du ligand diaminé **112**. Le dernier exemple, tiré de travaux de Gong *et al.*, fait intervenir une catalyse par le diacide phosphorique chiral **113**.^{53c} L'emploi de catalyseurs phosphoriques dimériques plutôt que leurs homologues monomériques fait suite à des études ayant démontré que ces derniers ne permettaient pas d'induire une assez bonne sélectivité (ee < 45 % pour monomériques contre > 90 % pour dimériques dans une étude du même auteur).^{53d}

⁵³ Cycloaddition « mono-pot » avec ylures d'azométhines : (a) Liu, Y.-K.; Liu, H.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9873; (b) Chaulagain, M. R.; Felten, A. E.; Gilbert, K.; Aron, Z. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9471; (c) He, L.; Chen, X.-H.; Wang, D.-N.; Luo, S.-W.; Zhang, W.-Q.; Yu, J.; Ren, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13504; (d) Chen, X.-H.; Zhang, W.-Q.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652; (e) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104.



*Schéma 33 : Exemples de synthèses « mono-pot » des pyrrolidines **105** par une réaction de cycloaddition*

Cette méthode de cyclisation est aussi fortement utilisée pour synthétiser des composés spirooxindoliques et quelques exemples sont présentés dans le Schéma 34.^{53a,e} Le groupe de Chen a ainsi appliqué cette réaction à l'utilisation d'oléfines dérivés d'oxindoles **103b.9** ce qui leur a permis d'accéder rapidement aux spirooxindoles **105.9** avec à la fois de très bons rendements et une très bonne sélectivité.^{53a} Rehn et coll. ont, de leur côté, décidé de partir de l'isatine **109.10** afin de d'incorporer le motif oxindolique dans l'ylure d'azométhine formant ainsi les composés **105.10**.^{53e}

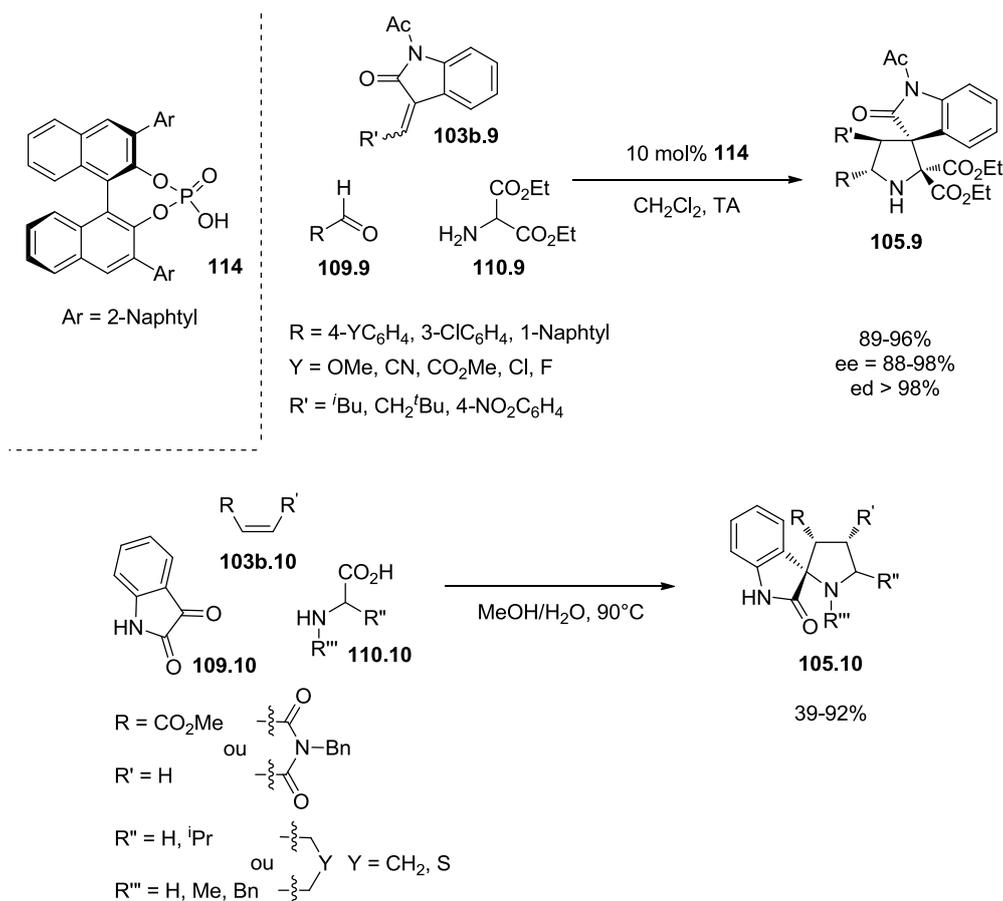


Schéma 34 : Exemple de synthèse de spirooxindoles par réaction de cycloaddition

- Cyclisation intramolécule en milieu réducteur

Le Schéma 35 présente une des grandes méthodes de synthèse « mono-pot » commune aux motifs désirés. Celle-ci fait intervenir une cyclisation intramolécule en milieu réducteur de composés carbonylés **115** (aldéhydes, cétones ou esters) possédant une fonction amine masquée (nitro, azide ou nitrile).⁵⁴⁻⁵⁵ Cette voie de synthèse débute par la réduction de la fonction précurseur de la fonction amine, par contre la suite du mécanisme diffère légèrement en fonction du motif désiré. Ainsi dans le cas des pyrrolidines **117**, l'amine primaire générée lors de la première étape va réagir sur la fonction carbonylée (aldéhyde ou cétone) pour former un intermédiaire imine **116** qui sera ensuite réduit pour donner la pyrrolidine correspondante **117**. A l'inverse l'accès aux γ - et δ -lactames **118** nécessite la présence d'une fonction carbonylée de type ester sur laquelle l'amine générée lors de la première étape pourra réaliser une réaction d'addition/élimination formant ainsi le motif lactamique **118**.

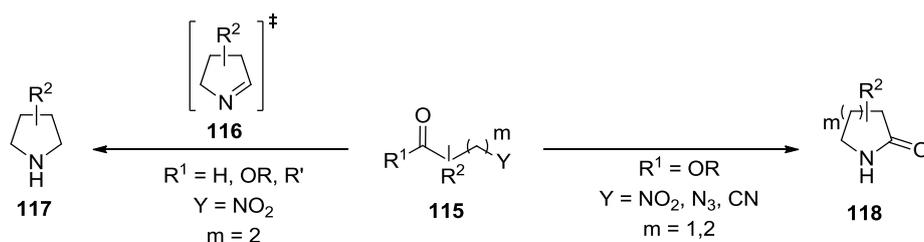


Schéma 35 : Accès aux motifs désirés par cyclisation intramoléculaire en milieu réducteur

Le Schéma 36 illustre l'accès au motif pyrrolidinique par réaction de réduction/amination réductrice de nitroaldéhydes ($R^1 = H$) et nitrocétones ($R^1 = R$).⁵⁴ Le premier exemple (en haut à gauche), tiré de travaux du groupe de Barbas, présente une synthèse en deux étapes de la pyrrolidine **117.1**.^{54a} Dans un premier temps, la structure pyrrolidinique est obtenue par cyclisation intramoléculaire *via* une réduction de la fonction **nitro** du substrat **115a.1** par le couple catalyseur de Pearlman ($Pd(OH)_2$)/hydrogène, puis il s'en suit une seconde étape de protection de l'azote pour donner la pyrrolidine tosylée **117.1** avec un bon rendement global. Il est intéressant de noter que les réactions de cyclisation et de tosylation n'ont aucunement altérées l'information chirale portée par le précurseur **115a.1**. Badía et coll. ont, quant à eux, optés pour une catalyse au zinc/acide acétique (en haut à droite).^{54b} L'utilisation de ce tandem réducteur suivie par une phase de neutralisation en milieu basique leur a ainsi permis d'accéder à un certain nombre de pyrrolidines **117.2** avec, en général, de bons rendements et toujours un très bon stéréocontrôle. Il est néanmoins intéressant de noter qu'une épimérisation partielle a été observée dans le cas du composé méthylé ($R = Me$) entraînant ainsi une diminution de l'excès diastéréoisomérique ($ed = 60\%$). Un abaissement de la température de réaction à $-15^\circ C$ leur a permis de palier à ce problème et d'obtenir la pyrrolidine correspondante sous la forme d'un seul diastéréomère ($ed \geq 90\%$). Enfin, le plus faible rendement obtenu dans le cas du substrat méthylé ne semble pas dû à une réactivité différente de celle des autres composés de la série mais plutôt à la grande volatilité de la pyrrolidine correspondante. Le troisième exemple illustre toujours l'utilisation du couple zinc/acide acétique mais, cette fois, pour la cyclisation du composé nitroester **115a.3**.^{54c} L'utilisation d'ester implique, contrairement à leurs analogues aldéhydes, la

⁵⁴ Accès aux pyrrolidines par cyclisation intramoléculaire en milieu réducteur : (a) Betancort, J. M.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737; (b) Ruiz, N.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Uria, U. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9357; (c) Ma, H.; Liu, K.; Zhang, F.-G.; Zhu, C.-L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1402; (d) Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036; (e) Sugiyama, M.; Hong, Z.; Liang, P.-H.; Dean, S. M.; Whalen, L. J.; Greenberg, W. A.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14811; (f) Singh, A.; Roth, G. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2118.

formation d'un nouveau centre asymétrique en α de l'azote qu'il est parfois difficile à contrôler. Dans le cas de cet exemple, les auteurs n'ont pas souhaité traiter le problème de la sélectivité lors de l'étape de cyclisation et ont séparé les diastéréomères au cours de l'étape suivante. Une autre possibilité aurait consisté à réaliser une épimérisation de ce centre stéréogène à l'issue de la réaction de cyclisation afin de générer l'isomère le plus stable.^{54d}

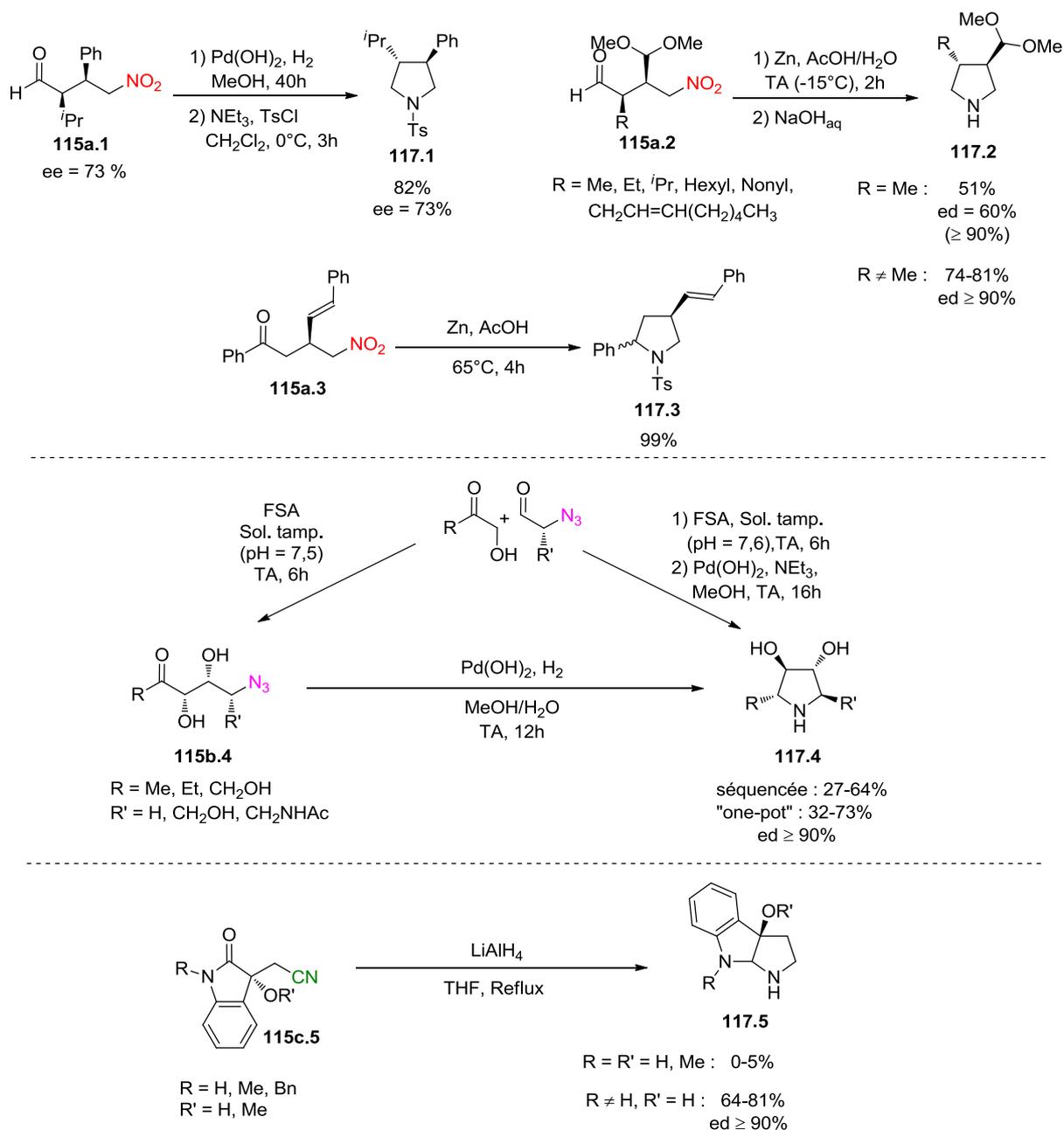


Schéma 36 : Exemples de synthèses de pyrrolidines par réduction/amination réductrice

L'exemple suivant illustre l'accès au motif pyrrolidinique par réduction de dérivés d'**azide**.^{54e} Wong *et al.* ont ainsi réalisé la synthèse de nombreuses pyrrolidines **117.4** et pipéridines par réduction de leurs précurseurs cétoazotures **115b.4**. Cette étude a, en outre, porté sur l'utilisation de la FSA (D-fructose 6-phosphate aldolase) pour réaliser la synthèse des précurseurs **115b.4** par voie enzymatique. Fort des bons résultats obtenus, ils ont décidé de mettre au point une séquence réactionnelle « mono-pot » faisant intervenir l'étape de réduction/cyclisation directement sur le filtrat (enzyme séparée au préalable par centrifugation) issue de l'étape d'aldolisation. En comparant les deux méthodes (séquencée et « mono-pot ») on s'aperçoit que la seconde donne des résultats légèrement supérieurs ce qui valide cette approche à tous points de vue (efficacité, économie, etc.).

Enfin le dernier exemple présente l'utilisation de précurseurs **nitrés** **115c.5** pour l'accès aux pyrrolidines tricycliques **117.5**.^{54f} Au cours de cette étude, réalisée par Roth et Sigh, ils se sont aperçus que l'utilisation du réducteur fort qu'est l'hydrure d'aluminium et de lithium (LiAlH₄) impose un choix judicieux des substituants R et R' afin d'éviter la dégradation des substrats au cours de la réaction. Ainsi si l'azote de la fonction amide n'est pas protégé (R = R' = H) ou que l'oxygène du substituant de jonction de cycle est alkylé (R = R' = Me), il se produit des réactions secondaires ne permettant pas d'obtenir le produit désiré. Grâce à ces observations, ils ont ainsi pu obtenir avec de bons rendements et une très bonne diastéréosélectivité, quelques pyrrolidines **117.5** en faisant varier le groupement protecteur de l'azote.

Synthèse de γ - et δ -lactames par cyclisation en milieu réducteur

Tout comme pour les pyrrolidines, les γ - et δ -lactames sont eux aussi accessibles *via* cette méthode de cyclisation intramoléculaire en milieu réducteur. Néanmoins et comme il a été présenté dans le Schéma 35, Il existe une différence notable puisque seuls des dérivés de cétones permettront d'accéder motifs lactamiques. Le Schéma 37 présente quelques réactions partant de substrats **nitro** (**105a.6** et **105a.7**), **azide** (**105b.8** et **105b.9**) ou encore **nitrile** (**105c.10** et **105c.11**).⁵⁵ Le premier exemple, tiré d'un travail de Duschmalé et

⁵⁵ **Accès aux γ - et δ -lactames par cyclisation intramoléculaire en milieu réducteur** : (a) Duschmalé, J.; Wennemers, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1111; (b) Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4724; (c) Khoukhi, N.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1811; (d) Lenda, F.; Guenoun, F.; Tazi, B.; Ben larbi, N.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8905. (e) Reddy, P. A.; Hsiang, B. C. H.; Latifi, T. N.; Hill, M. W.; Woodward, K. E.; Rothman, S. M.; Ferrendelli, J. A.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1898; (f) Vink, M.

Wennemers, illustre la réduction des composés nitroesters **105a.6** au moyen du couple Zinc/Acide acétique.^{55a} Ils se sont ainsi rendu compte que l'encombrement de l'ester influençait grandement sur l'étape de cyclisation puisque le nitroester méthylé (R = Me) cyclise spontanément après réduction alors que le *tert*-butylé (R = *t*Bu) reste sous sa forme réduite non cyclique. Wolf et coll. ont, quant à eux, montré qu'il était possible de transformer efficacement le (S)-méthyl 4-hydroxy-5-nitropentanoate **105a.7** en la (S)-5-hydroxypipéridin-2-one **118.7** *via* une réduction par le tandem palladium sur charbon (Pd/C)/hydrogène (H₂).^{55b}

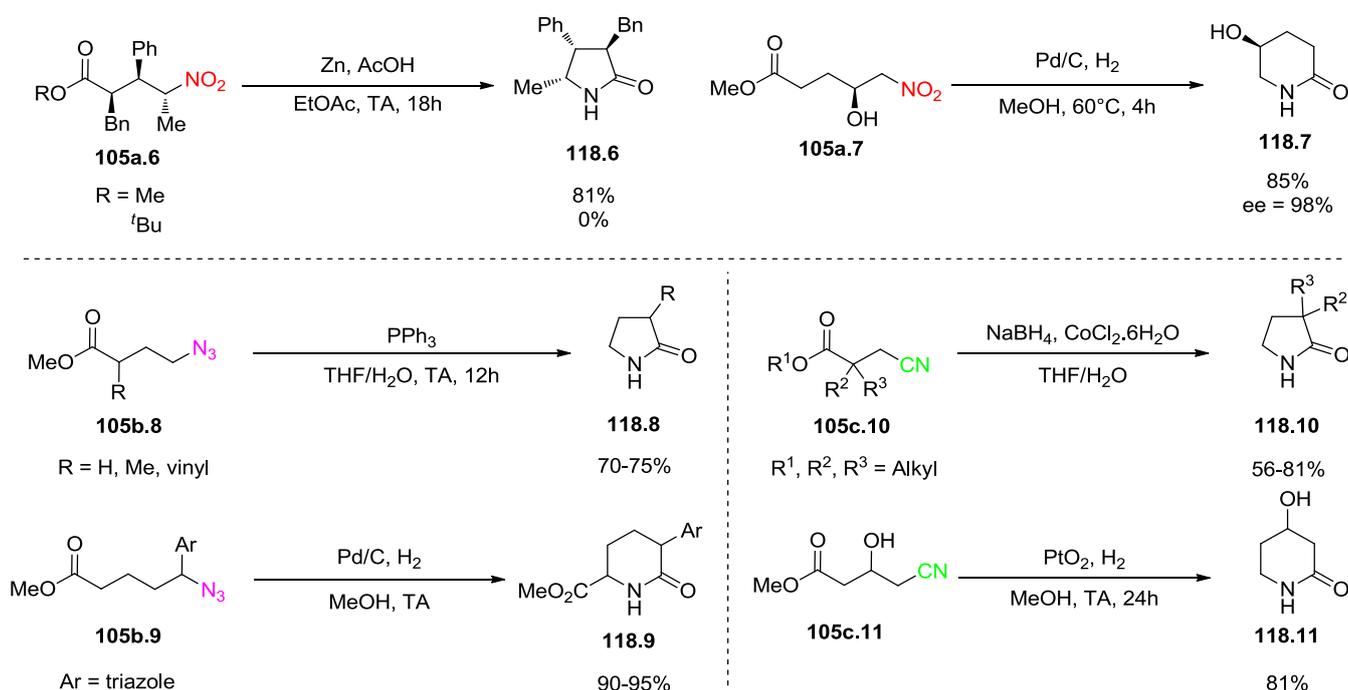


Schéma 37 : Synthèse des motifs γ et δ -lactamiques par cyclisation en milieu réducteur

L'utilisation de dérivés cétoazotures permet, elle aussi, d'accéder rapidement aux motifs γ - et δ -lactamiques. Carrié *et al.* ont ainsi développé une voie de synthèse aux γ -lactames **118.8** à partir de leurs précurseurs ε -cétoazotures **105b.8**.^{55c} La première étape de ce processus domino est la réduction de la fonction azide *via* une réaction de Staudinger puis le motif γ -lactamique est ensuite obtenu par cyclisation intramoléculaire. Le second exemple, tiré de travaux réalisés par Lamaty et coll., montre l'obtention d'un certain nombre de dérivés δ -lactamiques disubstitués **118.9** par réduction des composés cétoazotures **105b.9**.^{55d} En dernier lieu, les γ - et δ -lactames peuvent être aussi obtenus par réduction de composés

K. S.; Schortinghuis, C. A.; Luten, J.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. The *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869.

cétonitriles. Covey *et al.* ont, par exemple, synthétisé *via* cette méthode des γ -lactames **118.10** possédants un centre quaternaire en α de la fonction amide.^{55e} Pour cela, ils ont choisi le tandem $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ et ont obtenu les produits désirés avec des rendements corrects à bons. Il est néanmoins regrettable que l'aspect de la stéréosélectivité n'est pas été abordé dans le cas des carbones quaternaires asymétriques d'autant que ces composés lactamiques ont ensuite été testés biologiquement. Rutjes et coll. ont, quant à eux, réalisé la réduction du précurseur **105c.11** en son δ -lactame correspondant **118.11** *via* une catalyse au dioxyde de platine (PtO_2) sous pression d'hydrogène.^{55f} Le composé est obtenu avec un bon rendement de 81% et sans contrôle de l'énantiosélectivité. Afin d'accéder à la version énantiomériquement enrichie de ce composé, une seconde réaction de réduction a été réalisée mais en partant cette fois de son précurseur nitré énantiomériquement enrichi et en utilisant le même système catalytique que Covey *et al.* Cela leur a ainsi permis d'accéder au δ -lactame désiré **118.11** avec un rendement comparable (79%) mais dans sa version énantiomériquement enrichie (ee = 96% identique au précurseur utilisé).

• Cyclisation intramoléculaire par processus radicalaire

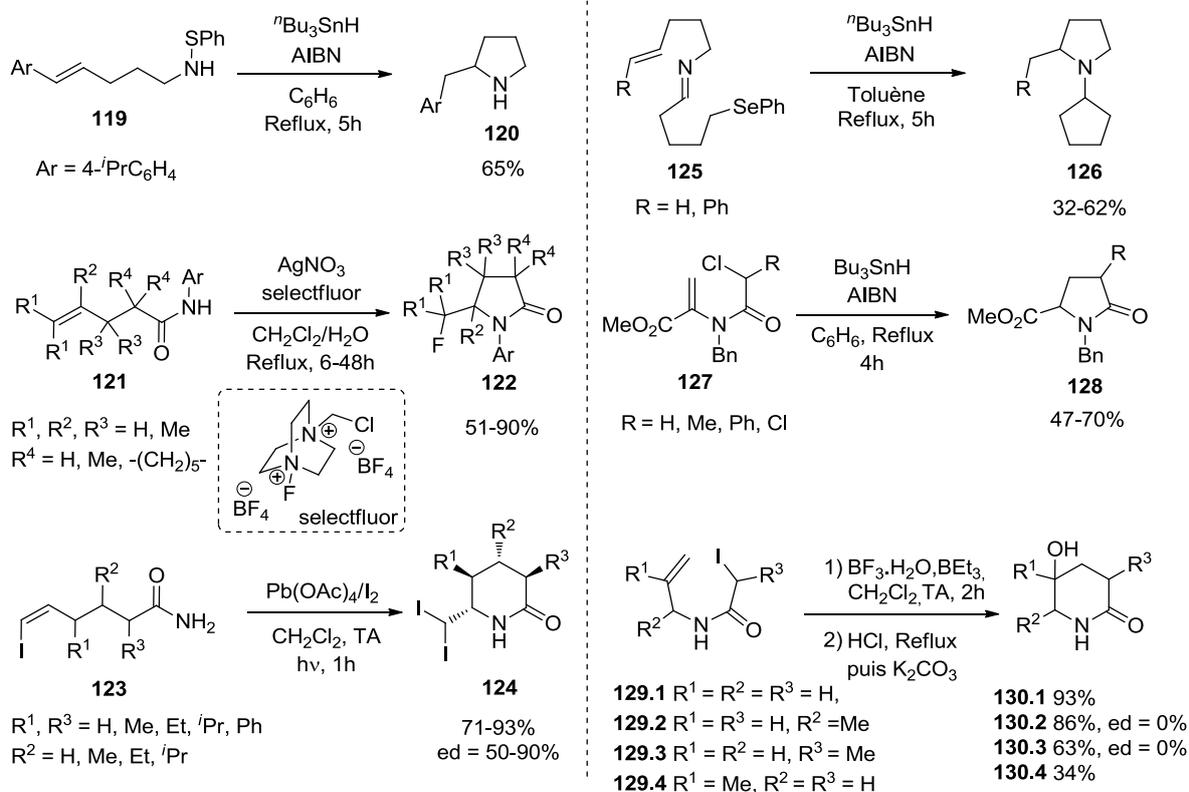


Schéma 38 : Exemples de formations de pyrrolidines, γ - et δ -lactames par cyclisation radicalaire

Les cyclisations radicalaires⁵⁶ permettant d'accéder aux motifs désirés sont scindables en deux catégories en fonction de la partie où est généré le radical responsable de la cyclisation (Schéma 38). Les exemples de gauche représentent ainsi la première catégorie dans laquelle le radical est généré sur l'atome d'azote^{56,57} tandis que ceux de droite illustrent le principe de la seconde catégorie qui utilise la rupture homolytique d'une liaison C-X pour former le radical.^{56,58}

La partie gauche du Schéma 38 présente ainsi des exemples de la première catégorie parmi lesquels ceux de Bowman et coll. qui réalisent, entre autre, la synthèse de la pyrrolidine **120** à partir de son précurseur **119**.^{56b} L'action du couple hydrure de tributylétain (^tBu₃SnH)/Azobisisobutyronitrile (AIBN) permet de générer le radical sur l'atome d'azote qui réagira ensuite avec l'insaturation pour former le cycle pyrrolidinique avec un bon rendement. Li *et al.* ont, quant à eux, développé une méthode d'aminofluorination d'alcènes catalysée par le nitrate d'argent (AgNO₃) en présence de l'agent de fluoration selectfluor.^{57a} Cette voie de synthèse leur a permis d'accéder rapidement à un certain nombre de γ -lactames diversement substitués **122** avec des rendements de bon à très bons. Enfin le dernier exemple, toujours tiré de travaux réalisés par Li, illustre cette fois la synthèse de δ -lactames **124**.^{57b} Contrairement à l'exemple précédant, celui-ci fait intervenir un autre système catalytique composé de palladium acétate (Pd(OAc)₃) et d'iode ainsi qu'une initiation par rayonnement UV. Une grande partie de ce travail a porté sur l'étude de la sélectivité de cette réaction. Les auteurs ont en conséquence synthétisé des composés δ -lactamiques portant uniquement un seul groupement R à la fois afin que la diastéréosélectivité ne soit influencée que par son effet. Il est très intéressant d'observer que dans le cas de R¹ et R³ les δ -lactames formés possèdent une géométrie *trans* avec un contrôle beaucoup plus important dans le cas du R¹. A l'inverse, dans le cas des R², cette géométrie est cette fois purement *cis*. L'utilisation de calculs théoriques leur a permis de démontrer que la sélectivité de cette réaction était due à la différence énergétique entre les deux états de transition *cis* et *trans*. En outre, ils se sont aperçus que la géométrie de la

⁵⁶ **Revue sur la cyclisation radicalaire avec accès aux motifs ciblés** : (a) Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10377; (b) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543.

⁵⁷ **Radical généré au pied de l'atome d'azote** : (a) Li, Z.; Song, L.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4640; (b) Zhuang, S.; Liu, K.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8100.

⁵⁸ **Radical généré par rupture homolytique d'une liaison C-X** : (a) Goodall, K.; Parsons, A. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3257; (b) Liu, L.; Wang, X.; Li, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 361.

double liaison influençait aussi grandement la stéréosélectivité de cette réaction avec un excès diastéréoisomérique nul pour l'alcène *E* contre un excès de 50% pour le *Z* ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Me$).

La seconde catégorie de cyclisation radicalaire est, quant à elle, présentée sur la partie de droite.^{56,58} Cette fois le radical n'est pas créé au niveau de l'azote mais sur un carbone par rupture homolytique d'une liaison C-X. Le premier exemple, tiré de travaux de Bowman *et al.*, illustre l'utilisation d'une telle méthode pour la formation des pyrrolidines **126**.^{56b} Cette synthèse, initiée par le couple ⁿBuSnH/AIBN, implique ainsi la formation concomitante des deux cycles via une cascade de réactions radicalaires. Il est intéressant de noter que le substituant R présent sur l'insaturation influence grandement la réactivité et donc le rendement de cette réaction. Le second exemple présente, au travers de travaux réalisés par Parsons *et coll.*, l'accès aux γ -lactames **128**.^{58a} L'utilisation du tandem Bu₃SnH/AIBN permet la cyclisation radicalaire des amides α,β -insaturés **127** avec des rendements moyens à bons. Le dernier exemple, tiré cette fois de travaux de Li, présente une voie d'accès dérivée aux δ -lactames **130**.^{58b} Comme souvent en recherche les plus grandes découvertes sont le fruit du hasard et cette méthode ne fait pas exception. Li *et al.* étudiaient initialement la synthèse d'oligomères ($n = 1$ à 4) de *N*-allyl iodoacétamides *via* une réaction de polymérisation radicalaire quand ils se sont aperçus qu'en faisant une hydrolyse acide puis un traitement basique du mélange d'oligomères obtenu, ils accédaient proprement à des hydroxylactames. Ils se sont rendu compte que le rendement de cette synthèse était hautement influencé par l'étape d'oligomérisation, elle-même substrat dépendante. Le fait de substituer l'alcène (R^1) et dans une moindre mesure la position au pied de l'iode (R^3) générait un encombrement stérique gênant le processus de polymérisation et entraînant ainsi une baisse des rendements. Concernant la stéréosélectivité de la réaction, ils observent un mélange équimolaire des deux diastéréomères pour **130.2** et **130.3**.

Le Schéma 39 présente deux synthèses par voie radicalaire de composés spirooxindoliques précurseurs d'un alcaloïde naturel, la Horsfiline **7**.⁵⁹ La première, tirée d'une publication de Jones et Wilkinson, fait intervenir le couple hydrure de tributylétain (Bu₃SnH)/AIBN pour permettre la formation du cycle amide du spirooxindole **132**. Celui-ci est ensuite déprotégé

⁵⁹ Formation de spirooxindoles par cyclisation radicalaire intramoléculaire : Marti, C.; Carreira, Erick M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *12*, 2209.

puis sélectivement méthylé pour donner la (\pm)-Horsfiline **7**. La seconde méthode de synthèse, développée par Murphy, nécessite le couple TTMSS/AIBN et consiste en la formation consécutive des deux azacycles puis en une réaction tandem déprotection/méthylation donnant ainsi accès à **134**.

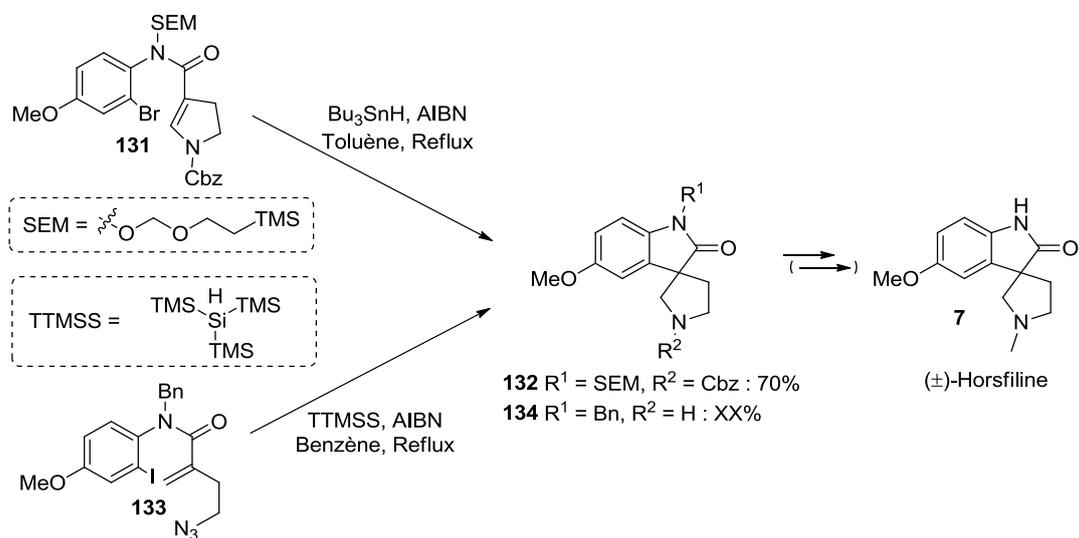


Schéma 39 : Exemples de formations de spirooxindoles par cyclisation radicalaire

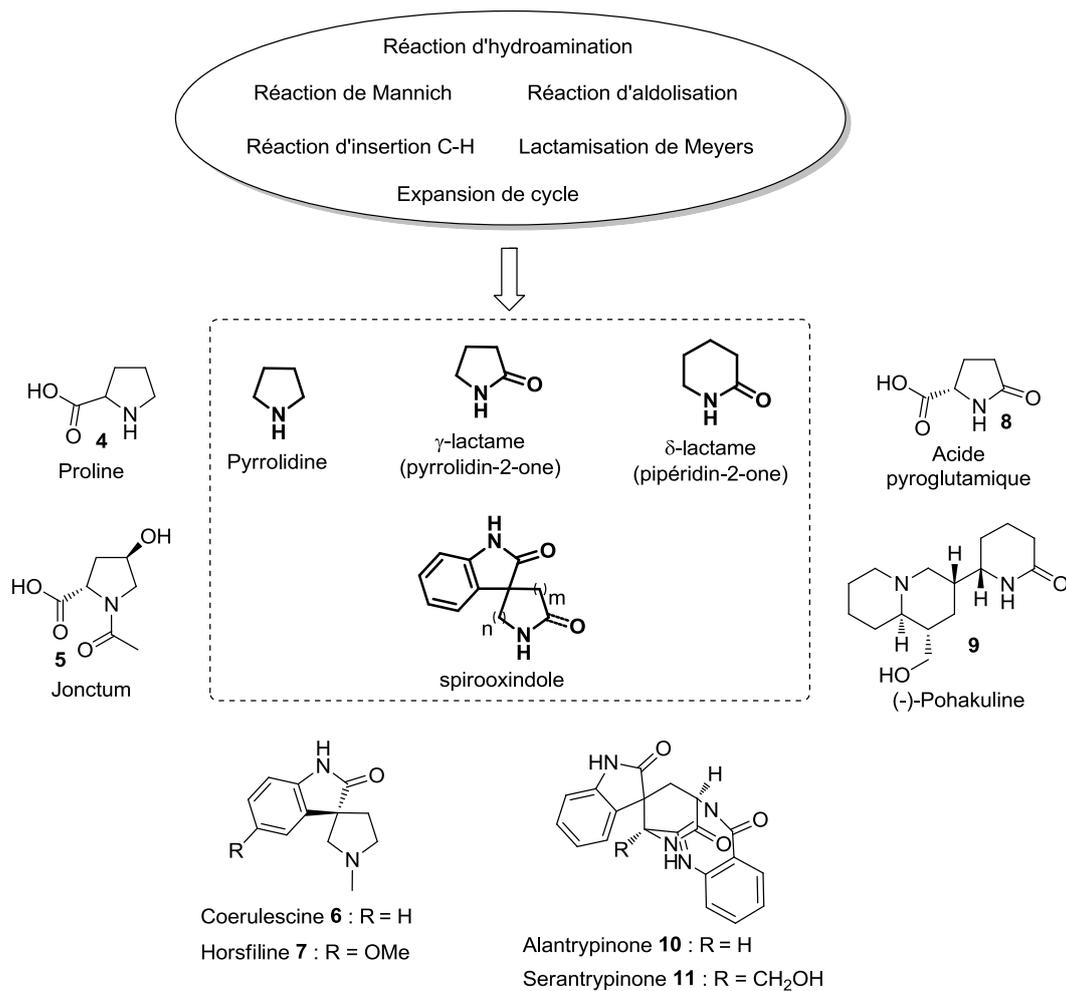


Figure 16 : Motifs ciblés et principales voies d'accès

En conclusion, l'ensemble des motifs ciblés (pyrrolidines, γ -, δ -lactames et spirooxindoles) ont été présentés et leurs principales voies d'accès ont été décrites (Figure 16).

Chapitre 2 : Synthèse et utilisations des produits de départ

Chapitre 2 : Synthèse et utilisations des produits de départ

Ce chapitre portera sur la présentation puis la synthèse et l'utilisation des produits de départ ayant été utilisés dans les réactions tandem d'aza-MIRC et domino d'oxa-Michael/aza-MIRC. Ceux-ci seront séparés en deux grandes familles, avec d'un côté les accepteurs de Michael diactivés et de l'autre les dérivés aminés (Figure 17).

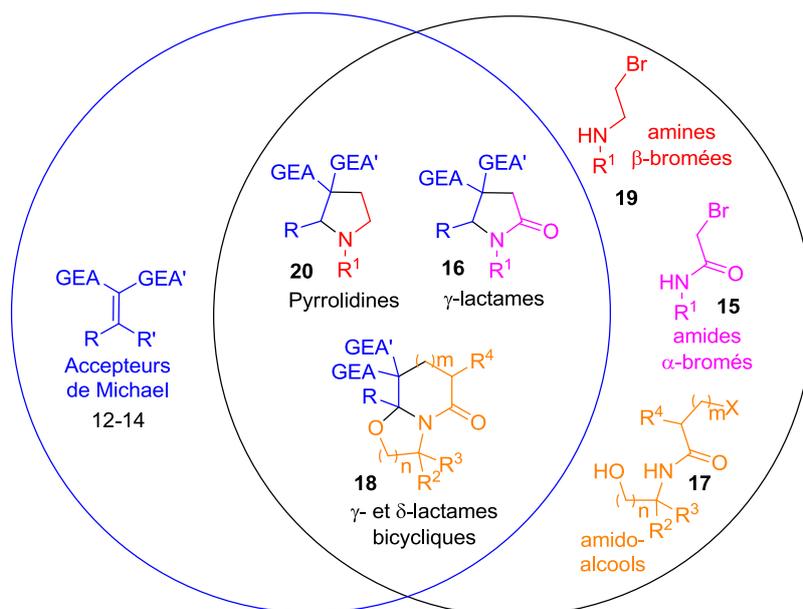


Figure 17 : Présentation des produits de départ employés

I. Les accepteurs de Michael diactivés

Le terme général d'accepteur de Michael se réfère à un alcène appauvris en électrons possédant sur une extrémité un ou deux groupements électroattracteurs (GEA), tels que des dérivés carbonylés, nitro, nitrile, etc. permettant l'activation de la double liaison par une délocalisation de la charge négative. De part leur structure, et suivant la nature du nucléophile employé, deux réactions d'addition sont envisageables sur ce type de substrats (Schéma 40). Dans le cas de nucléophiles « **durs** » (*i.e.* hydrures, organolithiens, réactifs de Grignard, etc.) l'addition 1,2, soit sur le carbone de la fonction carbonyle, se fera préférentiellement. A l'inverse, les nucléophiles « **mous** » (*i. e.* alcools, amines, thioles, etc.) réaliserons des réactions d'addition de type Michael (ou réactions d'addition 1,4). C'est d'ailleurs cette réactivité qui les a fait connaître et leur a valu le nom d'accepteurs de

Michael. Dans le cadre de ma thèse, seuls des nucléophiles « **mous** » ont été employés et c'est pourquoi nous nous intéresserons uniquement à ce second type de réactivité.

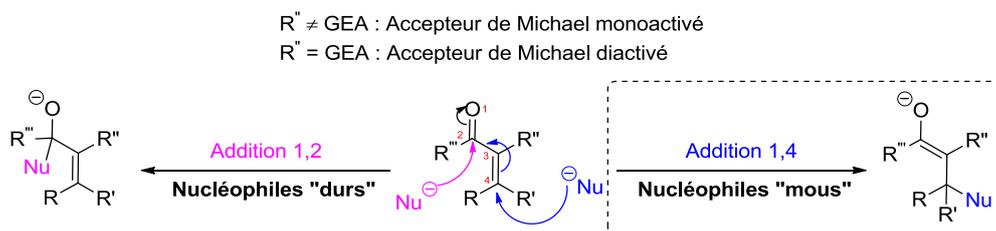


Schéma 40 : Réactions d'addition 1,2 et 1,4 sur un accepteur de Michael carbonyle

Enfin, la dénomination « monoactivé » ou « diactivé » de ces composés est relative au nombre de groupements électroattracteurs (GEA), un ou deux, présents sur le carbone 3 de l'insaturation. Les réactions tandem et domino étudiées ne faisant appel qu'aux « diactivés », je n'aborderai donc pas les « monoactivés ».

1) Synthèse des accepteurs de Michael diactivés

Parmi cette famille de composés il existe trois catégories de structures, les disubstitués ($R = R' = H$) que nous ne traiterons pas, les trisubstitués ($R' = H$) et les tétrasubstitués ($R' \neq H$). Un certain nombre d'accepteurs trisubstitués sont d'ores et déjà disponibles commercialement auprès des fournisseurs « classiques » (Sigma-aldrich®, Alfa aesar®, Across®, etc.). Pour ceux qui ne le sont pas ainsi que pour la majorité des tétrasubstitués, il existe des méthodes simples, qui sont toutes centrées sur l'utilisation des méthylènes actifs **A** portant les deux groupes électroattracteurs désirés (Schéma 41). Dans cette partie, nous aborderons donc la synthèse des différents types d'accepteurs de Michael présentés ci-dessous et tout particulièrement ceux ayant été utilisés au cours des études portant sur les réactions tandem et domino développées au laboratoire. Comme le montre ce schéma, les accepteurs tri- et tétrasubstitués ont en commun une grande partie des voies de synthèse. Afin de simplifier la compréhension de cette partie, ces deux types d'accepteurs seront donc traités en même temps quand cela sera possible.

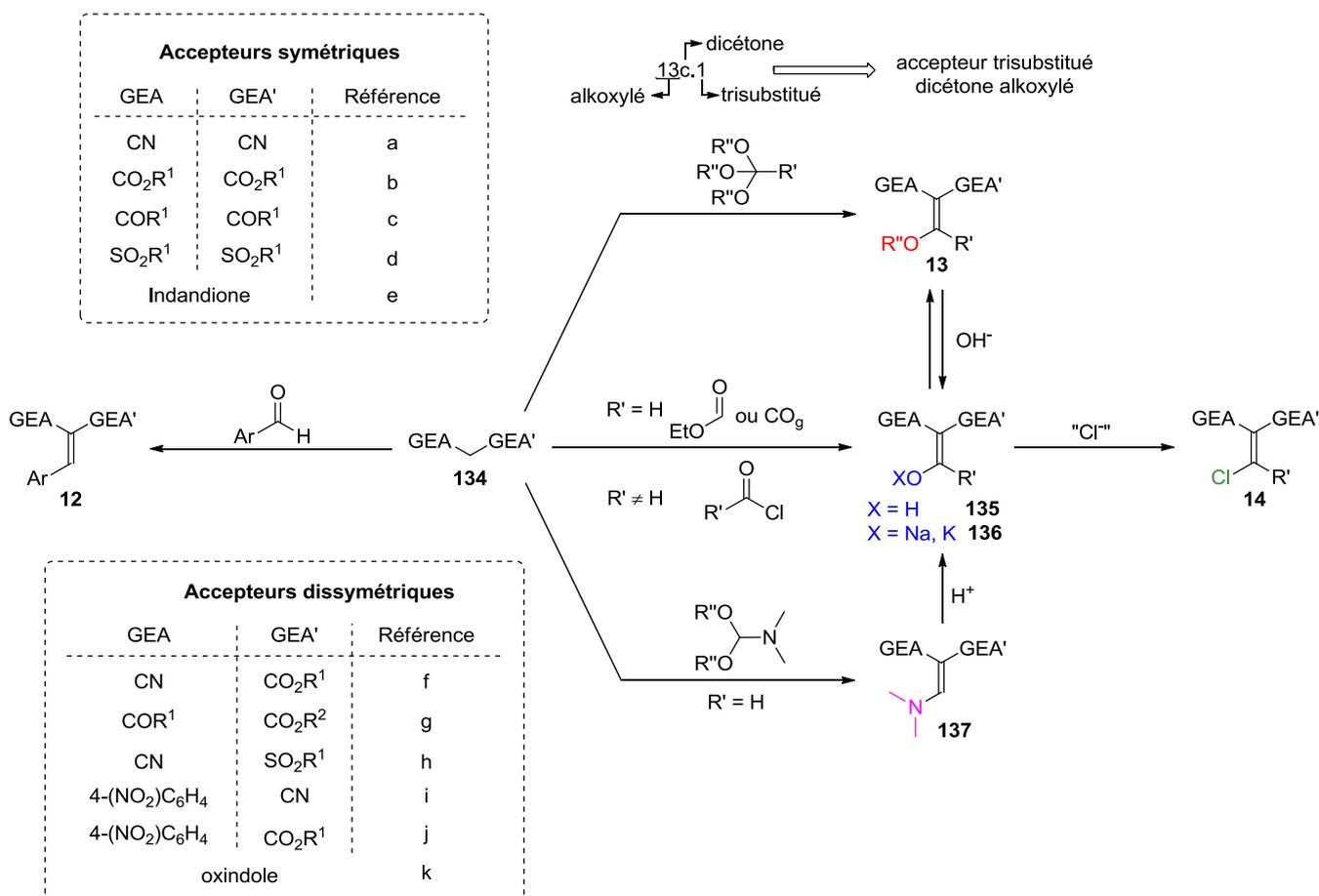


Schéma 41 : Méthodes de synthèse des accepteurs de Michael diactifs tri- et tétrasubstitués

a. Synthèse des accepteurs de Michael trisubstitués aromatiques **12**

Ils sont communément obtenus par une réaction de condensation entre un méthylène actif **134** portant les groupements électroattracteurs (GEA et GEA') désirés et un aldéhyde aromatique **138** (Schéma 42).

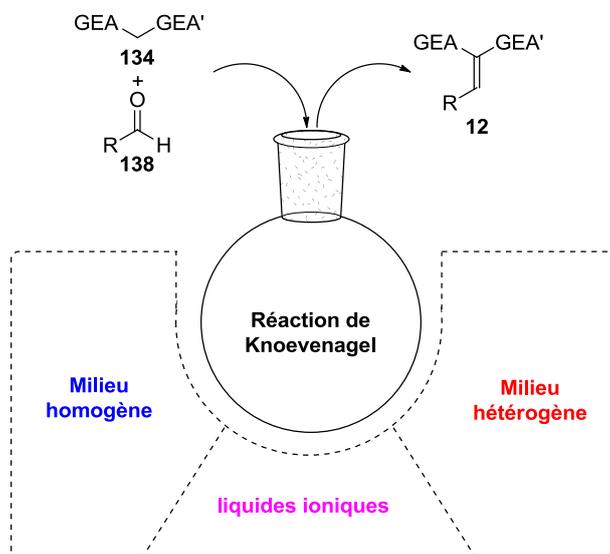


Schéma 42 : Présentation générale de la condensation de Knoevenagel

Depuis sa découverte au 19^{ème} siècle par E. Knoevenagel, cette réaction a été intensivement étudiée et de très nombreuses conditions réactionnelles ont été développées. Dans sa forme la plus classique, cette réaction est réalisée en milieu homogène soit par simple chauffage, soit par catalyse par une base faible (pipéridine, éthylènediamine, etc.) ou un acide aminé (glycine, proline, etc.). Par la suite de nombreuses méthodes utilisant des catalyseurs hétérogènes ou des liquides ioniques ont été développées.

Le Schéma 43 présente quelques exemples représentatifs des différentes conditions présentées précédemment et portant sur la synthèse d'accepteurs de Michael aromatiques *via* cette réaction de condensation de Knoevenagel.⁶⁰ Le premier, tiré de travaux de Kaupp *et al.*, illustre la possibilité de réaliser la synthèse sans solvants de quelques accepteurs dinitrile (GEA = GEA' = CN) et nitrile/ester (GEA = CN, GEA' = CO₂Me) **12.1**.^{60a} En portant simplement à reflux le mélange stœchiométrique des deux réactifs **134** et **138**, ils obtiennent les produits désirés de manière quantitative sans avoir à les purifier faisant de cette méthode une voie de synthèse facile à mettre en œuvre et économiquement très intéressante. Sturz et Nollet ont, quant à eux, opté pour une catalyse à la pipéridine ce qui leur a permis de synthétiser un grand nombre d'accepteurs **12.2 dinitrile** avec des rendements moyens à très bons en fonction de la partie aromatique (résultats en rouge).^{60b} En utilisant les mêmes conditions, Lui et coll. ont pu accéder à un certain nombre d'accepteurs **12.2 diester** (GEA = GEA' = CO₂Et) possédant des cycles benzéniques diversement substitués ainsi que des hétérocycles tels que le furane ou le thiophène (résultats en bleu).^{60c} Yadav *et al.* ont, de leur côté, opté pour une réaction sans solvant catalysée par un acide de Lewis, le triphénylphosphane (TPP).^{60d} De plus, ils ont mis au point deux conditions expérimentales faisant appel soit à un chauffage « classique » soit aux micro-ondes et ont obtenus de très bons résultats dans les deux cas. Cette méthode leur a permis de synthétiser rapidement et de manière efficace un très grand nombre d'accepteur dinitrile (GEA = GEA' = CN) et nitrile/ester (GEA = CN, GEA' = CO₂Et) **12.3**. Néanmoins, la réaction de Knoevenagel ne se cantonne pas seulement à des synthèses en milieu homogène et de nombreux chercheurs explorent encore maintenant la voie de la catalyse hétérogène.

⁶⁰ Synthèse des accepteurs trisubstitués aromatiques : (a) Kaupp, G.; Reza Naimi-Jamal, M.; Schmeyers, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3753; (b) Sturz, H. G.; Noller, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2949; (c) Wang, J.; Zhou, Y.; Zhang, L.; Li, Z.; Chen, X.; Liu, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1508 (d) Yadav, Jhillu S.; Reddy, Basi V. S.; Basak, Ashok K.; Visali, B.; Narsaiah, Akkirala V.; Nagaiah, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 546; (e) Mase, N.; Horibe, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1854; (f) Gopalakrishna Panicker, R. K.; Krishnapillai, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2352.

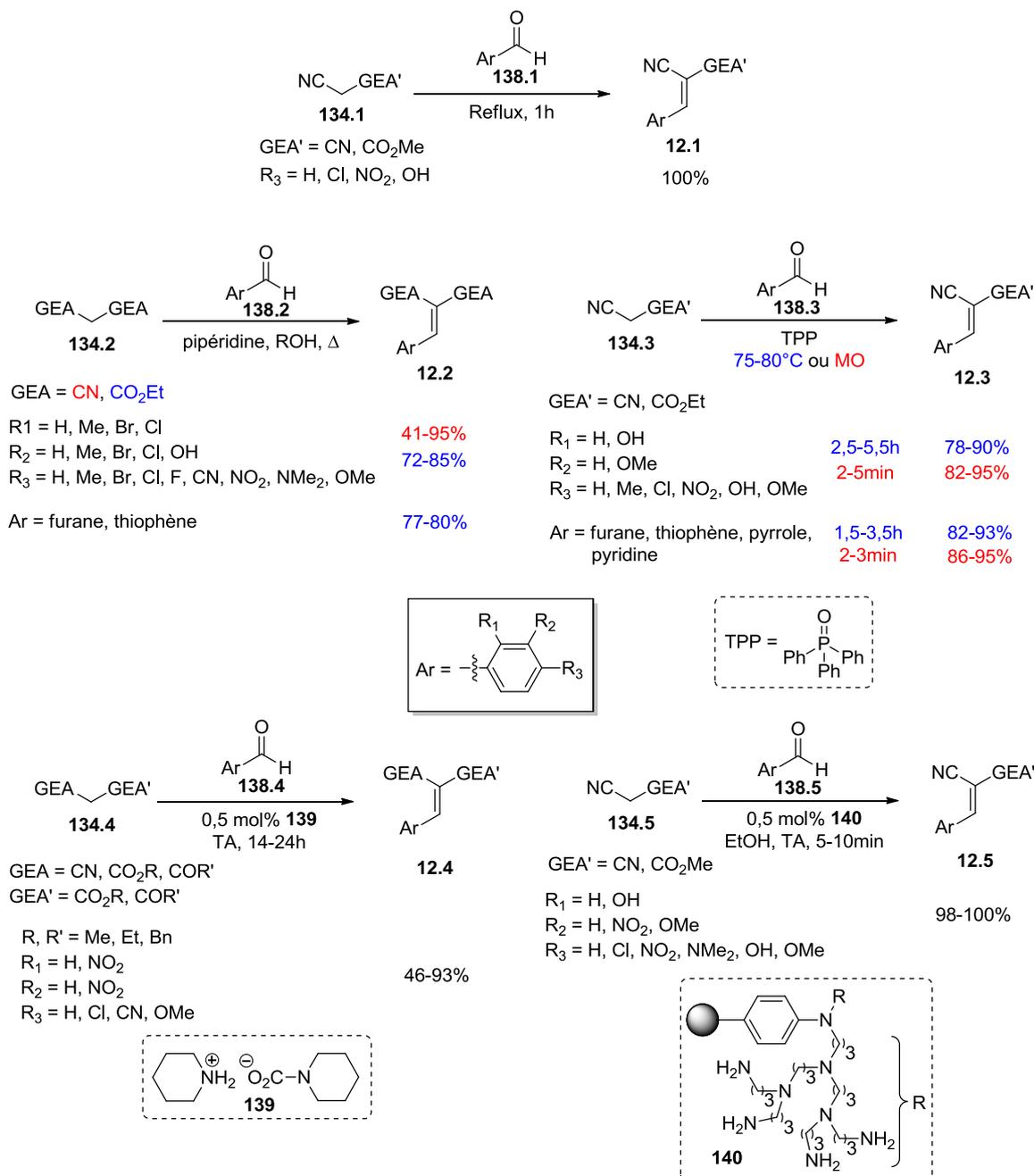


Schéma 43 : Formation des accepteurs de Michael trisubstitués aromatiques 12

Mase et Horibe, par exemple, ont découvert que le diméthylammonium diméthylcarbamate **139** (DIMCARB), qui est un sel de carbamate commercial, permettait de catalyser efficacement la réaction de Knoevenagel. Ils ont ainsi mis au point des conditions douces et sans solvant qui leurs ont permis de réaliser la condensation d'un grand nombre de méthylènes actifs diesters (GEA = GEA' = CO₂R), dicétone (GEA = GEA' = COR'), nitrile/ester (GEA = CN, GEA' = CO₂Et) et céto/ester (GEA = COMe, GEA' = CO₂Et) sur divers aldéhydes aromatiques **138.4**.^{60e} Outre les rendements qui s'avèrent être dans la moyenne de ceux obtenus par les autres équipes, la capacité qu'à le DIMCARB à se dissocier en pipéridine et

dioxyde de carbone offre la possibilité de l'éliminer facilement et d'isoler directement les composés **12** désirés. Enfin, Krishnapillai et Panicker ont développé une nouvelle méthode catalysée par une résine possédant des fonctions aminées **140**, leur permettant d'accéder en un temps record et avec d'excellents rendements à plusieurs accepteurs de Michael dinitrile (GEA = GEA' = CN) et nitrile/ester (GEA = CN, GEA' = CO₂Me) **12.5**.^{60f}

b. Accès aux accepteurs de Michael alkoxylés **13**

La méthode classique de synthèse des accepteurs de alkoxylés **C** consiste à les former thermiquement par réaction entre le méthylène actif **134** et le dérivé trialkoxylé **141** (R'C(OR'')₃) possédant les groupements R' et R'' désirés (Schéma 44).⁶¹

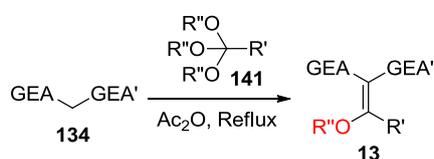


Schéma 44 : Formation des accepteurs de Michael alkoxylés **13**

Le Schéma 45 rassemble quelques exemples, tirés de la littérature, de synthèses d'accepteurs de Michael alkoxylés **13**. Ainsi l'accepteur trisubstitué dinitrile éthoxylé **13.1** (GEA = GEA' = CN, R' = H, R'' = Et), qui est par ailleurs commercial, peut être obtenu de manière quasi-quantitative *via* la **méthode** décrite précédemment.^{61a} Dernièrement, Loupy

⁶¹ **Synthèse des accepteurs alkoxylés** : (a) Rallis India LTD, WO2014002109, **2014**; (b) Cernuchová, P.; Vo-Thanh, G.; Milata, V.; Loupy, A. *Heterocycles* **2014**, *64*, 177; (c) Markwalder, J. A.; Arnone, M. R.; Benfield, P. A.; Boisclair, M.; Burton, C. R.; Chang, C.-H.; Cox, S. S.; Czerniak, P. M.; Dean, C. L.; Doleniak, D.; Grafstrom, R.; Harrison, B. A.; Kaltenbach, R. F.; Nugiel, D. A.; Rossi, K. A.; Sherk, S. R.; Sisk, L. M.; Stouten, P.; Trainor, G. L.; Worland, P.; Seitz, S. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5894; (d) Shkooor, M.; Riahi, A.; Fatunsin, O.; Hussain, I.; Yawer, M. A.; Lubbe, M.; Reim, S.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2182; (e) Schering Corp, WO2005007608, **2005**; (f) Höglund, I. P. J.; Silver, S.; Engström, M. T.; Salo, H.; Tauber, A.; Kyrrönen, H.-K.; Saarenketo, P.; Hoffrén, A.-M.; Kokko, K.; Pohjanoksa, K.; Sallinen, J.; Savola, J.-M.; Wurster, S.; Kallatsa, O. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6351; (g) Wang, J.-H.; Shen, Y.-Q.; Yu, C.-X.; Si, J.-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1455; (h) Naito, H.; Sugimori, M.; Mitsui, I.; Nakamura, Y.; Iwahana, M.; Ishii, M.; Hirotsu, K.; Kumazawa, E.; Ejima, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1679; (i) Kumiai Chemical Industry Co, WO0117975, **2002**; (j) Schmidt, H.-W.; Kores, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *1988*, 1001; (k) Ladzik, S.; Lubbe, M.; Kelzhanova, N. K.; Abilov, Z. A.; Feist, H.; Langer, P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 38; (l) Bazavova, I. M.; Esipenko, A. N.; Neplyuev, V. M.; Lozinskii, M. O. *J. Org. Chem. USSR* 1989, *25*, 991; (m) Bazavova, I. M.; Esipenko, A. N.; Neplyuev, V. M.; Lozinskii, M. O. *J. Org. Chem. USSR* 1994, *30*, 207; (n) Hanack, M.; Hackenberg, J.; Menke, O.; Subramanian, L. R.; Schlichenmaier, R. *Synthesis* **1994**, 249; (o) Fujifilm Corp, WO2010104210, **2010**; (p) Hoffman-Laroche Inc, WO2006002626, **2006**; (q) Huppertz, J. L.; Phillips, J. N.; Rattigan, B. M. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 2769; (r) Palanki, M. S. S.; Erdman, P. E.; Gayo-Fung, L. M.; Shevlin, G. I.; Sullivan, R. W.; Goldman, M. E.; Ransone, L. J.; Bennett, B. L.; Manning, A. M.; Suto, M. J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3995; (s) Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Shaw, T.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4222; (t) Bamoharram, F. F.; Roshani, M.; Heravi, M. M.; Mahdavi, M.; Javid, A.; Emampour, J. S. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 974; (u) Solay, WO2012025469, **2012**; (v) Kowa Co, WO2009133692, **2009**; (w) Stephens, C. E.; Price, M. B.; Sowell, J. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 659.

et al. ont démontré qu'il était possible de raccourcir significativement le temps de réaction (0,25h vs. 4-5h) par l'utilisation de micro-ondes sans pour autant entraîner une baisse de rendement trop importante.^{61b} Markwalder *et al.* se sont intéressés à la synthèse des accepteurs tétrasubstitués dinitrile éthoxylés **13.2** ($R' = {}^n\text{Bu}, \text{Ph}$) et les ont obtenu avec de bons rendements.^{61c} Pour ce qui est des accepteurs diester éthoxylés ($\text{GEA} = \text{CO}_2\text{R}^1$, $\text{GEA}' = \text{CO}_2\text{R}^2$), Langer *et coll.* en ont synthétisé quelques trisubstitués symétriques et dissymétriques **13.3**^{61d} ($R' = \text{H}$), tandis que les groupes de Wurster^{61e} et de la société Schering^{61f} ont porté leur attention sur les tétrasubstitués **13.4** ($R' = \text{Me}, \text{Et}$). Il est intéressant d'observer que ces deux groupes ont utilisé des conditions réactionnelles différentes. Alors que celui de Schering Corp a opté pour l'utilisation de quantités catalytiques de base, pour faciliter l'addition du malonate, et d'acide, pour activer le triméthylthioacétate; celui de Wurster a choisi d'utiliser l'acide de Lewis ZnCl_2 . En effet, bien que les solutions d'anhydride acétique contiennent bien souvent une petite quantité d'acide acétique qui suffit généralement à catalyser la réaction, dans le cas de composés moins réactifs, l'ajout d'une espèce catalytique acide est souvent réalisé afin de faciliter la réaction. Les synthèses des accepteurs trisubstitués dicétone éthoxylés **13.5** ($\text{GEA} = \text{COR}^1$, $\text{GEA}' = \text{COR}^2$, $R'' = \text{Et}$, $R' = \text{H}$) ont été rapportées par plusieurs groupes et montrent une forte disparité dans les rendements obtenus.^{61g-k} La différence de réactivité des méthylènes actifs utilisés ainsi que les méthodes de purification employées (distillation fractionnée, purification sur colonne de silice, ...) par ces groupes sont autant de raisons pouvant expliquer cet écart entre les résultats. Les accepteurs disulfones éthoxylés **13.6** ($\text{GEA} = \text{SO}_2\text{R}^1$, $\text{GEA}' = \text{SO}_2\text{R}^2$, $R'' = \text{Et}$, $R' = \text{H}$) sont obtenus, quant à eux, avec des rendements bons à très bons.^{61l-o} Il est intéressant de noter que pour deux d'entre eux (exemples où $R^1 = R^2$), une catalyse au chlorure de zinc a été utilisée afin de faciliter la réaction.

Les accepteurs trisubstitués nitrile/ester éthoxylés **13.7** ($\text{GEA} = \text{CN}$, $\text{GEA}' = \text{CO}_2\text{R}^1$, $R' = \text{H}$) souffrent du même problème que les dicétones **13.8** avec toujours cette forte disparité entre les résultats des différents groupes.^{61p-r} Notons néanmoins qu'ils présentent tous la même diastéréosélectivité avec le groupement alkoxy situé du même côté que le nitrile. Les groupes de Gademann et Bamoharram ont, de leurs côtés, rapporté la synthèse des accepteurs tétrasubstitués **13.9** ($R' = \text{Me}, \text{Et}$) avec des rendements moyens à bons.^{61s,t} Les accepteurs trisubstitués ester/cétone éthoxylés **Ca.6** ($\text{GEA} = \text{CO}_2\text{Et}$, $\text{GEA}' = \text{COR}^1$, $R' = \text{H}$, $R'' =$

Et) sont tous obtenus avec de bons rendements.^{61u,v} Enfin, Sowell *et al.* ont publié la synthèse, avec de très bons rendements, de deux accepteurs trisubstitués nitrile/sulfone éthoxylés **13.10** (GEA = CN, GEA' = SO₂Ar, R' = H, R'' = Et).^{61w} Tout comme pour les accepteurs disulfones **13.6**, nous observons que du chlorure de zinc a été ajouté au milieu réactionnel.

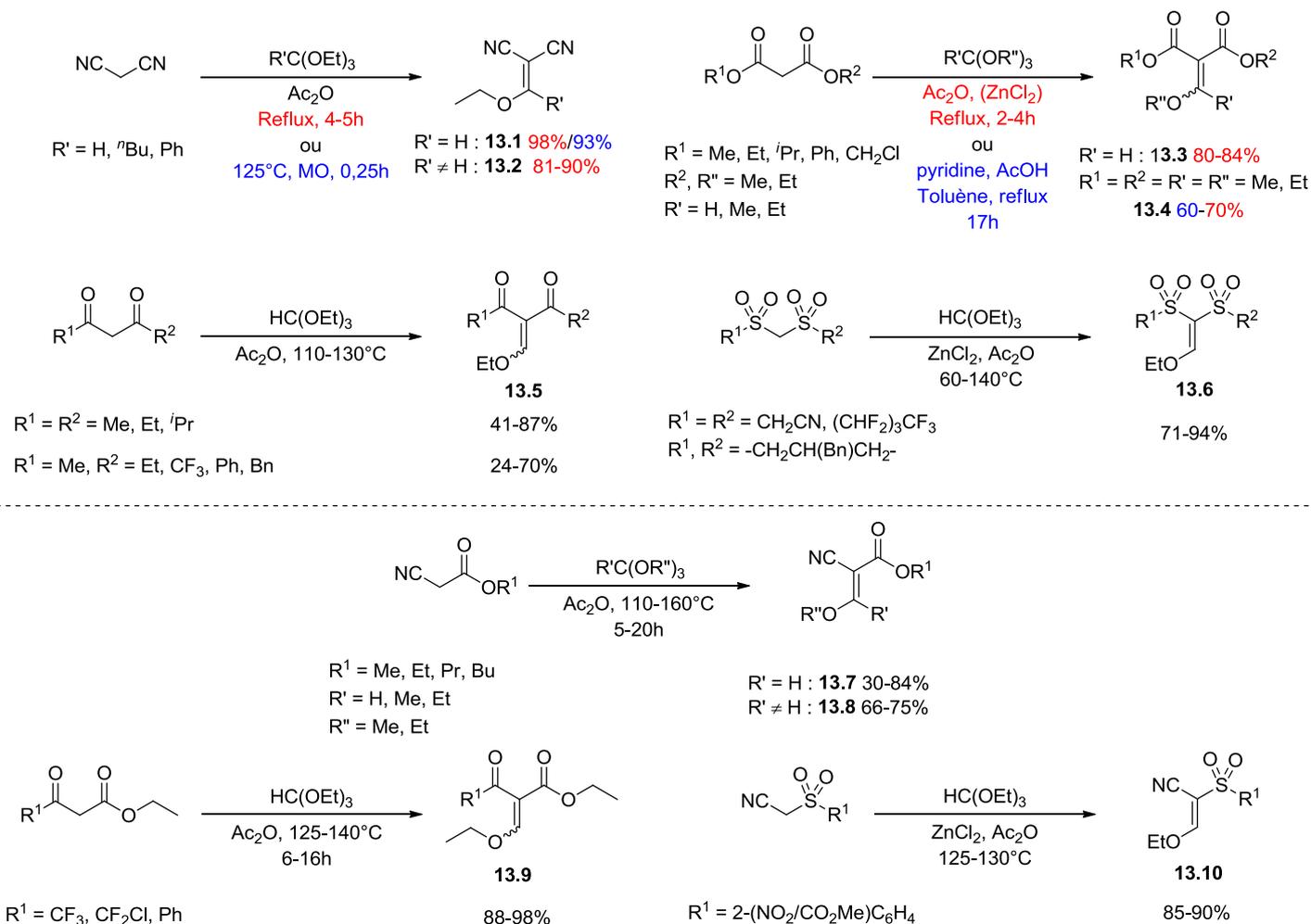


Schéma 45 : Exemples de synthèses des accepteurs de Michael alkoxylés **13**

c. Synthèses des accepteurs chlorés **14**

Les accepteurs chlorés **14**, qu'ils soient tri- ou tétrasubstitués sont obtenus par chloration des accepteurs hydroxylés **135** ou énoles **136** correspondants (Schéma 46). Il existe néanmoins plusieurs voies d'accès à ces derniers et certaines sont spécifiques à l'un des deux types d'accepteurs. Ainsi, les composés hydroxylés **135** peuvent être obtenus en deux étapes à partir de leurs homologues alkoxylés **13** ou aminés **137** (Voie A), ou encore directement à partir des méthylènes actifs **134** portant les groupements électroattracteurs désirés **A** (Voie B). On notera, tout de même, que la synthèse des accepteurs aminés **137** est

réservée uniquement aux accepteurs trisubstitués ($R' = H$) et que l'accès aux accepteurs tétrasubstitués hydroxy **135** ($R' \neq H$) se fera donc uniquement *via* leurs analogues alkoxylés **13**.

En partant des accepteurs alkoxylés **13** ou aminés **137** (Voie A), l'accès aux composés hydroxylés **135** se fera par hydrolyse (basique pour **13** et acide pour **137**), puis ceux-ci seront transformés en accepteurs chlorés **14** par l'action d'un agent de chloration. La seconde voie d'accès (Voie B) consiste, quant à elle, à former directement la forme énoilate ou énoil **136** ($X = H, Na, K$) de l'accepteur de Michael puis en sa transformation en **14** au moyen d'un agent de chloration.

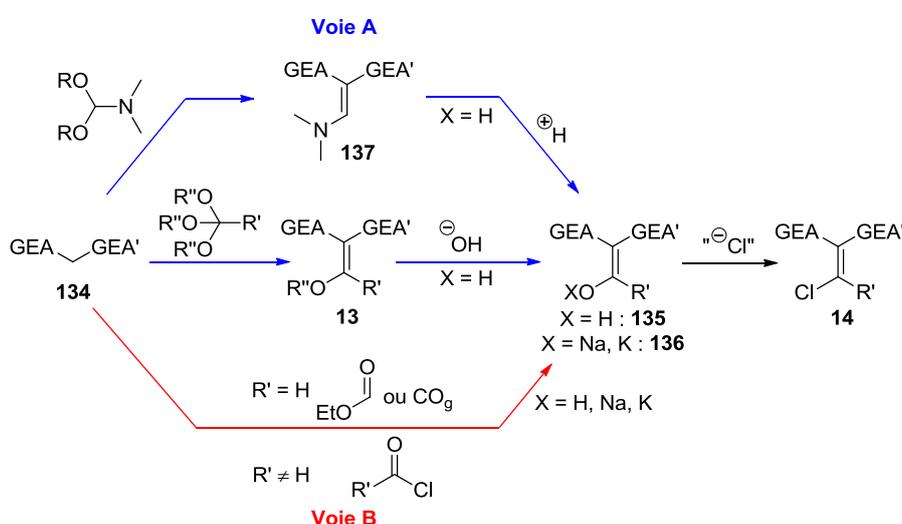


Schéma 46 : Formation des accepteurs de Michael chlorés **14**

- Accès aux accepteurs hydroxylés **136** par la **voie A**

Comme le montre le Schéma 47, cette voie débute par la synthèse des accepteurs alkoxylés **13** ou aminés **137**. Le cas des alkoxylés ayant déjà été traité auparavant, seul l'accès aux aminés sera illustré dans cette partie. Nous nous intéresserons ensuite à l'hydrolyse des deux types d'accepteurs (**13** et **137**) puis à l'étape de chloration.

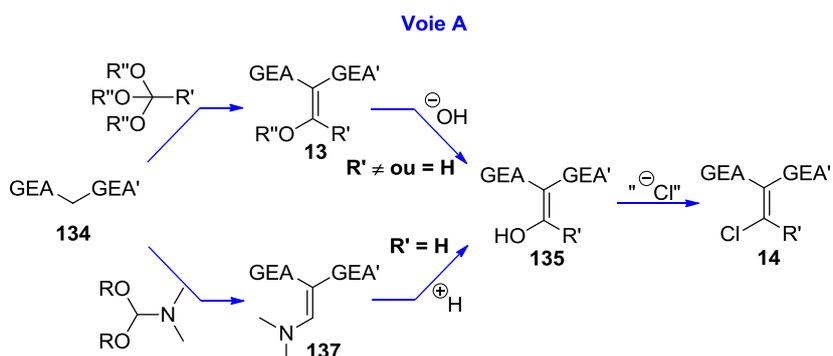


Schéma 47 : Formation des accepteurs de Michael chlorés **G** par la voie A

Le Schéma 48 présente quelques exemples de synthèse d'accepteurs trisubstitués aminés **137**.⁶² L'accepteur diester **137.1** (GEA = GEA' = CO₂Me) a ainsi été obtenu par la société Bayer avec un très bon rendement à partir du malonate de diméthyle et de la 1,1-diméthoxy-*N,N*-diméthylméthanamine **142.1** en présence d'une base (NEt₃).^{62a} L'utilisation du méthylène actif nitrile/sulfone (GEA = CN, GEA' = SO₂Me) plus réactif que son homologue diester n'a donc pas nécessité l'ajout d'une base et a permis d'accéder à l'accepteur correspondant **137.2** avec un très bon rendement.^{62b}

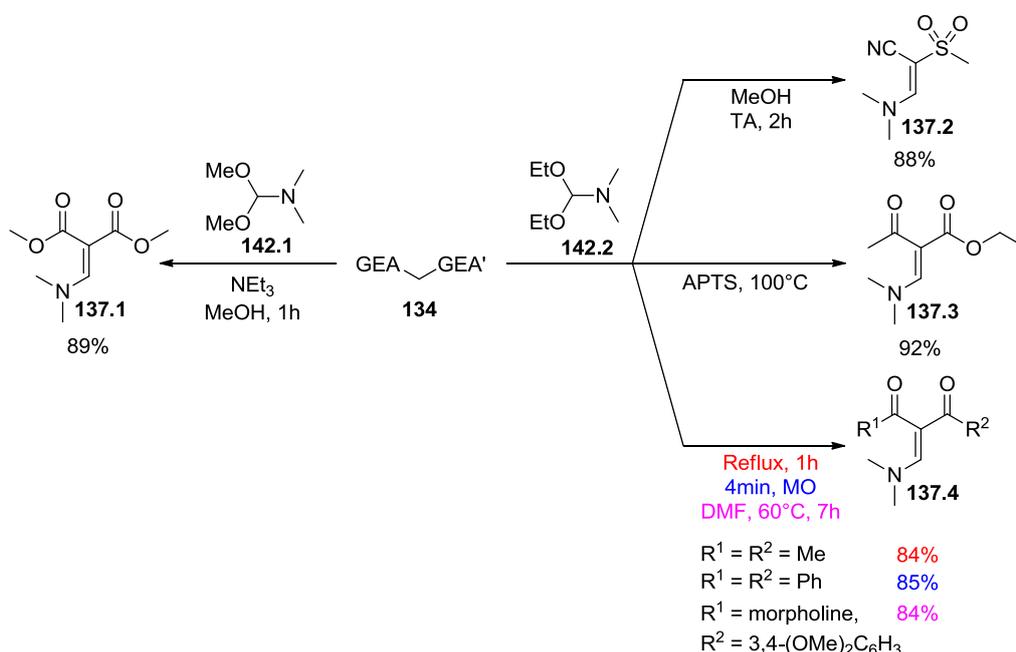


Schéma 48 : Formation des accepteurs de Michael trisubstitués aminés **137**

Total et Chen ont, de leur côté, réalisé la synthèse sans solvant de l'accepteur céto/ester **137.3** (GEA = COMe, GEA' = CO₂Et) qu'ils ont obtenu avec un très bon rendement.^{62c} Néanmoins, la plus faible réactivité du substrat de départ les a obligés à ajouter une espèce permettant de faciliter la réaction. Contrairement à l'exemple du diester **137.1** où une base avait été employée, Total *et al.* ont opté pour une activation de la 1,1-diéthoxy-*N,N*-diméthylméthanamine **142.2** par un acide (acide *para*-toluène sulfonique). Enfin, plusieurs groupes se sont intéressés à la synthèse d'accepteurs dicétones **137.4**.^{62d-f} Il est intéressant d'observer que chacune de ces équipes a utilisé des conditions réactionnelles différentes

⁶² Synthèse des accepteurs trisubstitués aminés : (a) Bayer Ag, US5401869, 1995; (b) Takahashi, M.; Mamiya, T.; Wakao, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 77; (c) Total, N. I.; Chen, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 213; (d) Li, G.; Watson, K.; Buckheit, R. W.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2043; (e) Al-Shiekh, M. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 223; (f) Rhone-Poulenc Agrochimie, US5342835, 1994.

mais qu'elles ont toutes obtenu les produits désirés avec de très bon rendements. Zhang et coll.^{62d} ainsi que Al-Shiekh^{62e} ont ainsi réalisé leurs synthèses sans solvant en se plaçant soit à reflux des produits de départ (**Reflux, 1h**) soit en utilisant une activation par des micro-ondes (**MO, 4min**). La société Rhone-Poulenc^{62f} a, pour sa part, opté pour une synthèse à chaud dans le diméthylformamide (**DMF, 60°C, 7h**).

Comme nous l'avons indiqué précédemment, les accepteurs de Michael alkoxylés **13** et aminés **137** sont ensuite hydrolysés pour donner leurs homologues hydroxylés **135** (Schéma 47).^{62c,63} Ces réactions d'hydrolyse, ou du moins l'activation des fonctions énols (pour **13.11**) ou énamines (pour **137.5**) puis l'attaque d'un ion alcoolate, font bien souvent partie intégrante de réactions séquencées et donc peu de références se rapportent uniquement à elles (Schéma 49). Parmi celles-ci se trouve la synthèse de l'accepteur trisubstitué diester hydroxylé **135.1** (GEA = GEA' = CO₂Me) tirée d'un travail de Sera et coll.⁶³ L'hydrolyse de son homologue méthoxylé **13.11** est réalisée par une solution de soude à basse température et donne **135.1** avec un très bon rendement. Totah et Chen ont, quant à eux, synthétisé le composé céto/ester **135.2** de manière quasi-quantitative *via* l'hydrolyse, cette fois acide, de l'accepteur animé correspondant **137.5**.^{62c}

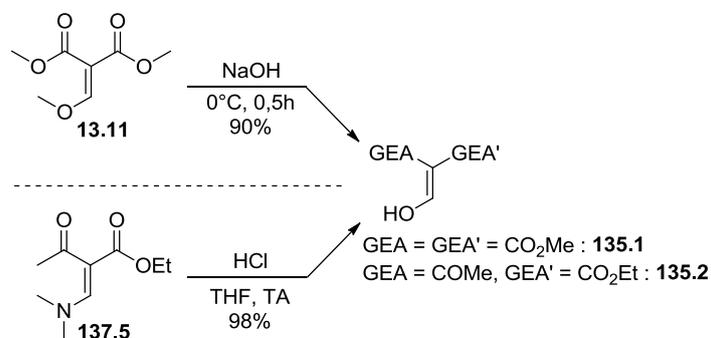


Schéma 49 : Formation des accepteurs de Michael hydroxylés **135**

Les accepteurs hydroxylés **135**, dont nous venons de voir la formation à partir des composés alkoxylés **13** ou aminés **137**, ne sont pas uniquement réservés à la formation d'accepteurs chlorés **14**. En effet, ceux-ci peuvent être utilisés tel quel pour former d'autres types de structures, comme nous le verrons par la suite dans la partie relative aux utilisations des accepteurs de Michael, ou encore pour former des accepteurs alkoxylés **13**. C'est cette dernière réaction, qui est l'inverse de celle étudiée précédemment, qui va nous intéresser

⁶³ **Hydrolyse des accepteurs alkoxylés et aminés** : Katagiri, N.; Akatsuka, H.; Haneda, T.; Kaneko, C.; Sera, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5464.

(Schéma 50).⁶⁴ Ainsi la société Dynamit Nobel illustre ce principe avec la formation de l'accepteur trisubstitué ($R' = H$) diester (GEA = GEA' = CO_2Me) **13.12** grâce à l'utilisation d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique (**HCl gazeux dissout dans le méthanol**).^{64a} Nicolaou *et al.* ont, de leur côté, synthétisé l'accepteur tétrasubstitué ($R' = Me$) diester **13.13**.^{64b} Pour ce faire ils ont utilisé le sulfate de méthyle (Me_2SO_4) comme agent alkylant et ont obtenu le produit désiré avec un rendement moyen de 54%. D'autres conditions ont été utilisées par Fang et coll. en vue d'accéder, cette fois, à des accepteur tétrasubstitués nitrile/ester **13.14** (GEA = CN, GEA' = CO_2R^1).^{64c} Ils ont ainsi opté pour l'utilisation du diazométhane (CH_2N_2) et ont obtenu de nombreux accepteurs de Michael avec, à priori, de bons rendements bien que ceux-ci ne soient pas renseignés dans la publication. Enfin Xia *et al.* ont, quant à eux, obtenu l'accepteur tétrasubstitué éthoxylé ($R'' = Et$) **13.15** avec un rendement moyen *via* une synthèse en deux étapes et dont l'étape d'alkylation fait intervenir le iodoéthane (**EtI**).^{64d}

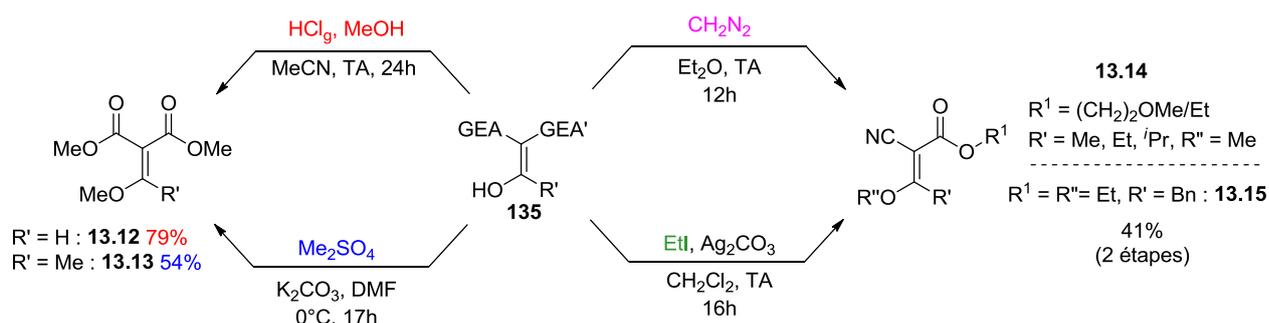


Schéma 50 : Seconde voie d'accès aux accepteurs de Michael alkoxylés **13**

- Accès aux accepteurs hydroxylés **135** et énolates **136** par la **voie B**

Comme nous l'avons vu précédemment, la **voie B** permet de passer directement des méthylènes actifs **134** aux accepteurs hydroxylés **135** ($X = H$) ou énolates **136** ($X = Na, K$).⁶⁵

En outre, de par la nature des substrats utilisés pour réaliser les réactions de cette voie, les

⁶⁴ **Accès aux accepteurs alkoxylés à partir des hydroxylés** : (a) Dynamit Nobel Ag, US4665218, **1987**; (b) Nicolaou, K. C.; Nilewski, C.; Hale, C. R. H.; Ioannidou, H. A.; ElMarrouni, A.; Koch, L. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *52*, 8736; (c) Wang, T.; Bing, G.; Zhang, X.; Qin, Z.; Yu, H.; Qin, X.; Dai, H.; Miao, W.; Wu, S.; Fang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3348; (d) Xia, Y.; Chackalamannil, S.; Czarniecki, M.; Tsai, H.; Vaccaro, H.; Clevon, R.; Cook, J.; Fawzi, A.; Watkins, R.; Zhang, H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4372.

⁶⁵ **Accès aux accepteurs hydroxylés et énolates** : (a) GPC Biothec Inc, US2004266854, **2004**; (b) Bayer Cropscience Ag, WO2011130282, **2011**; (c) Sterling Winthrop Inc, US5294612, **1994**; (d) Institut Médical W&E Hall, WO201203544, **2012**; (e) Centorus Biopharma Co, WO2014082598, **2014**; (f) More, S. S.; Mohan, T. K.; Kumar, Y. S.; Kumar, U. K. S.; Patel, N. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 831; (g) Alembic Ltd, WO2009147624, **2009**; (h) Jalander, L. F. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2293; (i) Rappoport, Z.; Avramovitch, B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1397; (j) Ciba Sc, WO2005012235, **2005**; (k) Eisai R&D, WO200615548, **2006**; (l) Lonza Ltd, WO2012007142, **2012**.

accepteurs tétrasubstitués seront uniquement obtenus en version hydroxylés **135** tandis que les trisubstitués le seront en énolates **136**.

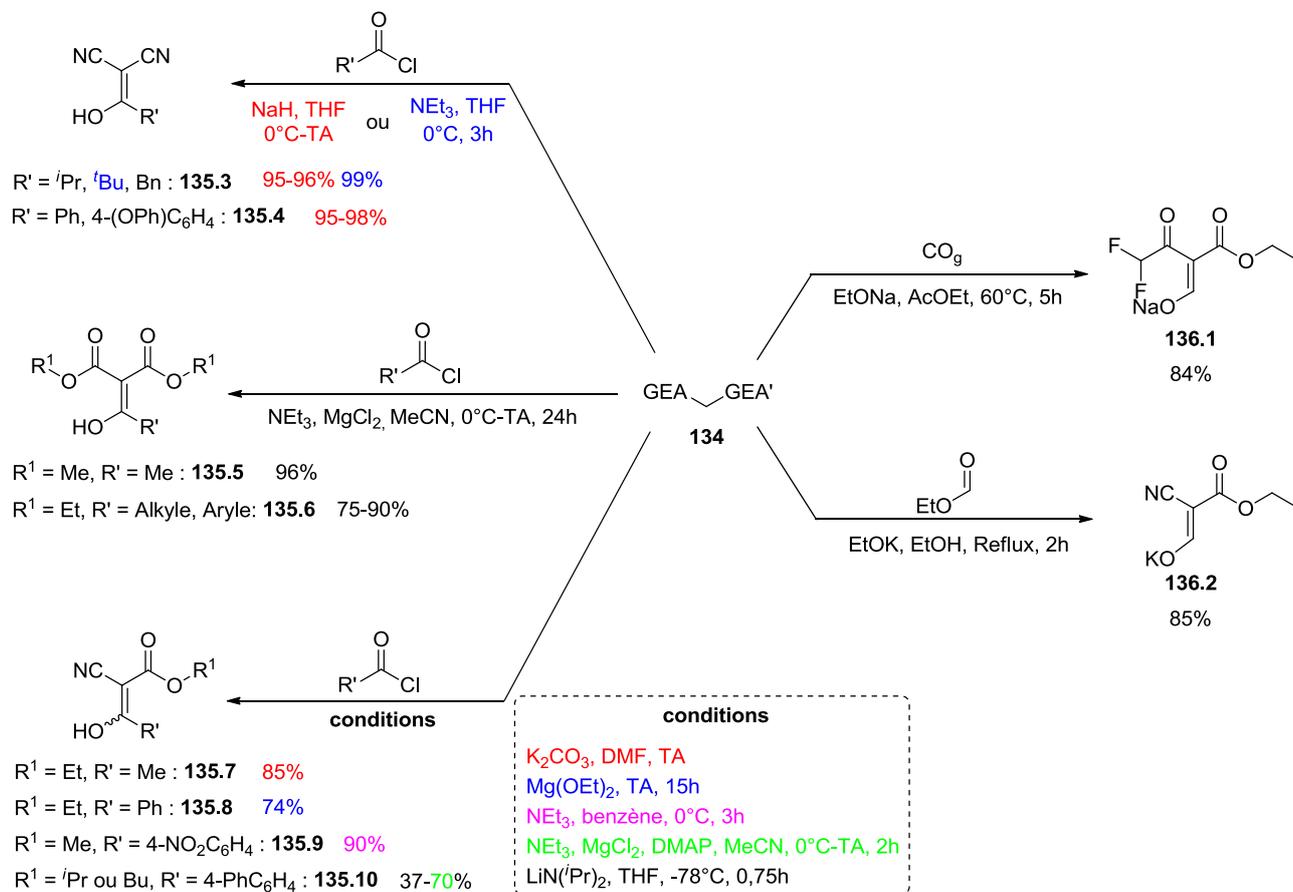


Schéma 51 : Formation des accepteurs de Michael hydroxylés **135** et énolates **136**

L'accès aux accepteurs tétrasubstitués hydroxylés **135** se fait par réaction, en milieu basique, entre le méthylène actif **134** possédant les groupements électroattracteurs désirés (GEA et GEA') et le chlorure d'acyle (R'COCl) portant le groupement R' voulu. Intéressons-nous, tout d'abord, aux accepteurs tétrasubstitués hydroxylés dinitriles (GEA = GEA' = CN) avec ces quelques exemples tirés de brevets industriels.^{65a-e} Ceux-ci rapportent la synthèse de composés possédant des groupements R' alkyles **135.3** (R' = *i*Pr, *t*Bu, Bn) et aryles **135.4** (R' = Ph, 4-(OPh)C₆H₄) avec toujours d'excellents rendements quelle que soit la base utilisée (NaH ou NEt₃). Nicolaou *et al.*, dont nous avons déjà discuté des travaux avec l'alkylation de l'accepteur hydroxylé **135.5** (GEA = GEA' = CO₂Me, R' = Me) sont, cette fois, cités pour en présenter la synthèse.^{64b} A titre informatif, d'autres parties de ce travail seront présentées ultérieurement notamment dans la partie relative aux utilisations des accepteurs de Michael avec la synthèse d'isoxazoles (*cf.* Chapitre 2-I-2). More et coll. se sont, de leur côté,

intéressés à la synthèse d'un grand nombre d'accepteurs diester éthyliques (GEA = GEA' = CO₂Et) hydroxylés **135.6** possédant une large variété de groupements R'.^{65f} Ceux-ci sont obtenus dans les mêmes conditions réactionnelles que pour Nicolaou *et al.* et toujours avec de bons rendements. En outre, il est intéressant de noter l'utilisation, dans ces exemples, d'une base (NEt₃) et d'un acide de Lewis (MgCl₂) afin, sans doute, de pallier à la plus faible réactivité des malonates (GEA = GEA' = CO₂R¹). Enfin nous retrouvons un certain nombre d'exemples d'accepteurs dissymétriques nitrile/ester **135.7** à **135.10** (GEA = CN, GEA' = CO₂R¹).^{65g-j} Le groupe Alembic^{65g} a ainsi synthétisé l'accepteur alkylé **135.7** (R' = Me), tandis que Jalander,^{65h} Rappoport⁶⁵ⁱ et la société Ciba^{65j} se sont, eux, concentrés sur l'accès aux accepteurs aryles **135.8**, **135.9** et **135.10** respectivement. Bien que chacun de ces groupes ait développé et utilisé des conditions réactionnelles qui lui sont propres, les composés désirés sont obtenus avec globalement de bons rendements, exception faite de l'ester isopropylique (R¹ = *i*Pr, rdt = 37%).

Les exemples de synthèses d'accepteurs trisubstitués énoles **136** sont beaucoup moins nombreux que leurs homologues hydroxylés et, à notre connaissance, aucune méthode générale ne semble exister. Le groupe Eisai^{65k} a, par exemple, synthétisé l'accepteur céto/ester **136.1** (GEA = COCHF₂, GEA' = CO₂Et) en autoclave sous pression de monoxyde de carbone (CO_g), tandis que le groupe Lonza^{65l} a opté pour l'utilisation du formate d'éthyle (EtOCHO) pour accéder au composé nitrile/ester **136.2** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et). Il est intéressant d'observer que les produits désirés sont obtenus avec de très bons rendements quel que soit les conditions employées.

Avant de passer à la chloration des substrats hydroxylés, je souhaite faire un aparté pour présenter une autre méthode d'accès aux accepteurs tétrasubstitués hydroxylés.⁶⁶ Contrairement à celle utilisée précédemment, celle-ci ne fait intervenir que des méthylènes actifs possédant au moins une fonction ester (Schéma 52). Ainsi Crombie et coll. ont publié la synthèse avec un bon rendement de l'accepteur tétrasubstitué **135.11** par condensation entre deux équivalents du 2-cyanoacétate de méthyle (R¹ = Me).^{66a} Bakeer a, de son côté, obtenu le composé **135.12** par réaction entre le 2-cyanoacétate d'éthyle (R¹ = Et) et un céto/ester malonique.^{66b}

⁶⁶ Méthode alternative d'accès aux accepteurs de Michael tétrasubstitués hydroxylés : (a) Baker, S. R.; Crombie, L.; Edwards, D. A. V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 445; (b) Bakeer J. *Indian Chem. Soc.* **1992**, 69, 314.

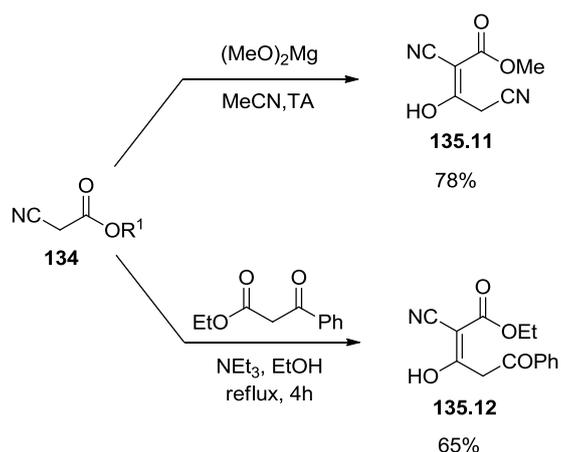


Schéma 52 : Seconde voie d'accès aux accepteurs de Michael tétrasubstitués hydroxylés **135**

- Accès aux accepteurs chlorés **14**

Enfin la dernière étape de cette synthèse est le passage des accepteurs hydroxylés **135** ou énolates **136** à leurs homologues chlorés **14** par action d'un agent de chloration (Schéma 53).^{65k,67} Ainsi les accepteurs trisubstitués chlorés **14** peuvent être synthétisés soit à partir des composés hydroxylés **135** (X = H) obtenus par la voie A soit grâce aux énolates **136** (X = Na, K) issus de la voie B (Schéma 53 - partie de gauche). Poppe *et al.* ont par exemple formé, avec un bon rendement, l'accepteur trisubstitué diester chloré **14.1** (GEA = GEA' = CO₂Et) par action du chlorure de thionyle (SOCl₂) sur le composé hydroxylé correspondant.^{67a} Les équipes de Rappoport et de la société Eisai ont, elles, travaillé sur la chloration des énolates et ont obtenu les accepteurs diesters **14.2** (GEA = GEA' = CO₂Me) et **14.3** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et) par réaction avec le pentachlorure de phosphore (PCl₅).^{65k,67b}

⁶⁷ Chloration des accepteurs hydroxylés et énolates : (a) Egri, G.; Fogassy, E.; Novák, L.; Poppe, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 547; (b) Rappoport, Z.; Topol, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 1823; (c) GPC Biotech Inc, WO2004062139, **2004**; (d) Shi, S.; Wudl, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5379; (e) Abbott Laboratories, US2004014756, **2004**; (f) UCB Pharma SA, WO2013024290, **2013**; (g) Milite, C.; Castellano, S.; Benedetti, R.; Tosco, A.; Ciliberti, C.; Vicidomini, C.; Bouilly, L.; Franci, G.; Altucci, L.; Mai, A.; Sbardella, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3690; (h) Kasum, B.; Prager, R. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1455; (i) Avramovitch, B.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 911; (j) Intermune Inc, US2014200215, **2014**.

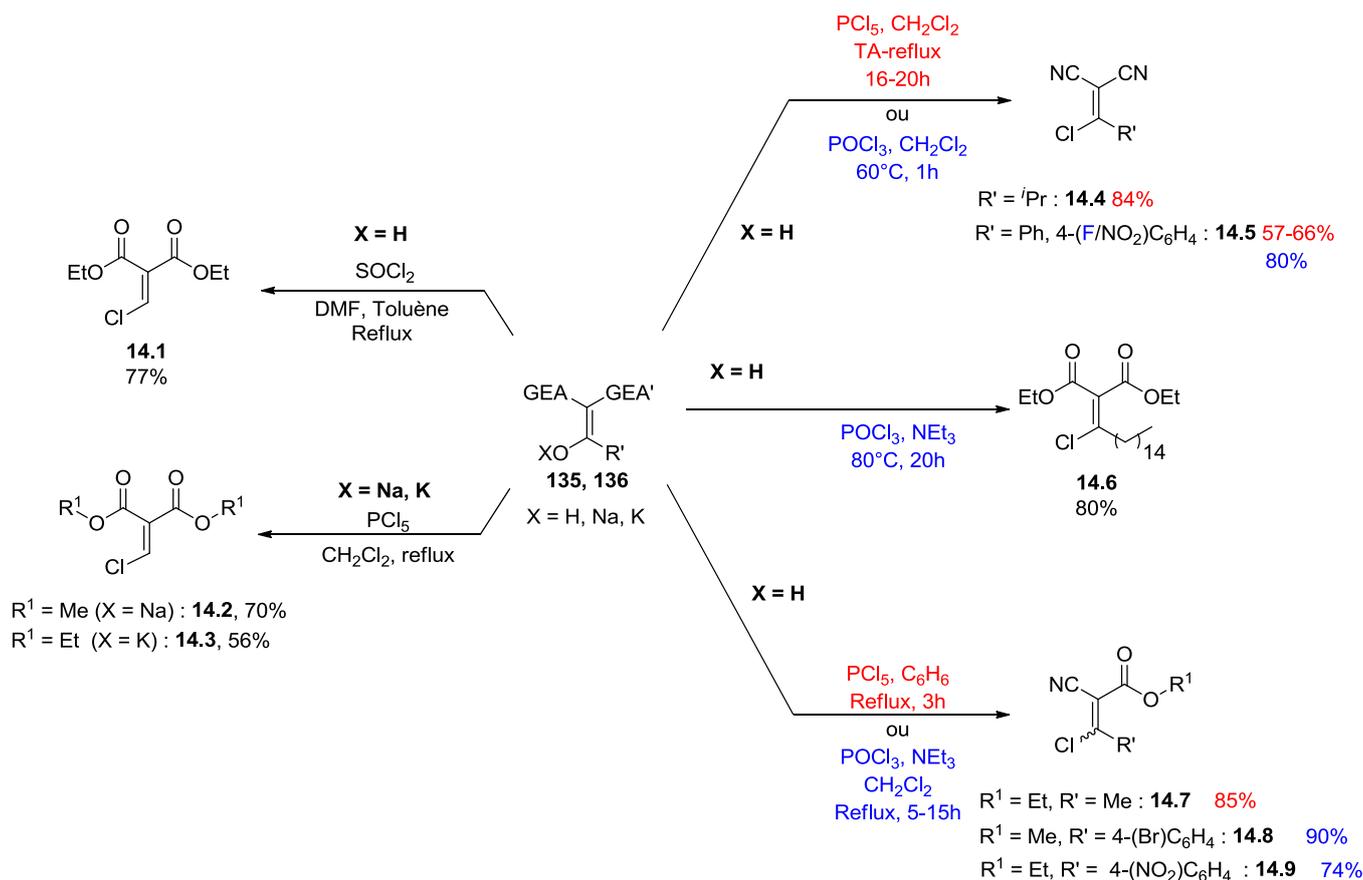


Schéma 53 : Formation des accepteurs de Michael chlorés **G**

Comme vue précédemment, seule la version hydroxylée **135** (X = H) des accepteurs tétrasubstitués est accessible et c'est donc à partir d'elle que sera réalisée l'étape de chloration (Schéma 53 - partie de droite). Voici, dans premier temps, quelques exemples de synthèse d'accepteurs tétrasubstitués dinitrile **14.4** et **14.5** (GEA = GEA' = CN).^{67c-f} Ceux-ci ont été obtenus grâce à l'utilisation de deux agents de chloration différents, le pentachlorure de phosphore (PCl₅) ou le trichlorure de phosphore (POCl₃). Ainsi, l'utilisation du premier (PCl₅) a permis à la société GPC Biothech d'obtenir l'accepteur alkyle **14.4** (R' = ⁱPr),^{67c} et aux groupes de Wudl et d'Abbott Laboratories d'accéder aux accepteurs aryles **14.5**^{67d,67e} (R' = Ph, 4-(NO₂)C₆H₄). Le groupe UCB Pharma a, pour sa part, opté pour l'utilisation du second agent de chloration (POCl₃) pour former l'accepteur de Michael aryle **14.6** (R' = 4-(F/NO₂)C₆H₄).^{67f} L'accès aux accepteurs diesters (GEA = GEA' = CO₂R¹) est illustré par le travail de Mai *et al.*, qui, contrairement aux synthèses précédentes, utilise le trichlorure de phosphore (POCl₃) couplé à la triéthylamine (NEt₃).^{67g} L'emploi de cette base a sans doute dû être nécessaire du fait de la plus faible réactivité du substrat hydroxylé de départ. Enfin, nous retrouvons quelques exemples d'accepteurs nitrile/ester (GEA = CN, GEA' = CO₂R¹).^{67h-j}

Kasum et Prager se sont intéressés à la synthèse de l'accepteur alkyle **14.7** ($R' = \text{Me}$),^{67h} tandis que Avramovitch et Rappoport ainsi que la société Intermune Inc illustrent, quant à eux, l'accès aux accepteurs nitrile/ester aryle **14.8**⁶⁷ⁱ et **14.9**^{67j} ($R' = 4\text{-(Br/NO}_2\text{)-C}_6\text{H}_4$).

2) Utilisations des accepteurs de Michael diactivés

Bien que moins employés que leurs homologues monoactivés, il existe un certain nombre de synthèses impliquant les accepteurs de Michael diactivés. Parmi celles-ci nous en avons choisi quelques-unes donnant accès à des cycles à 6 chaînons *via*, entre autre, des réactions de Michael (addition 1,4) puis d'autres, plus proches de ce sujet de thèse, centrées sur des oxa- et aza-Michael et formant des cycles à 5 (Schéma 54). Les structures sélectionnées sont les dihydropyranes **143**, les hydroxybenzodioates **144**, les pyridones **145** et les pyridines **146** pour les cycles à 6 et les pyrazoles **147**, les pyrazolones **148**, les isoxazoles **149** et les dihydropyrroles **150** pour ceux à 5 chaînons.

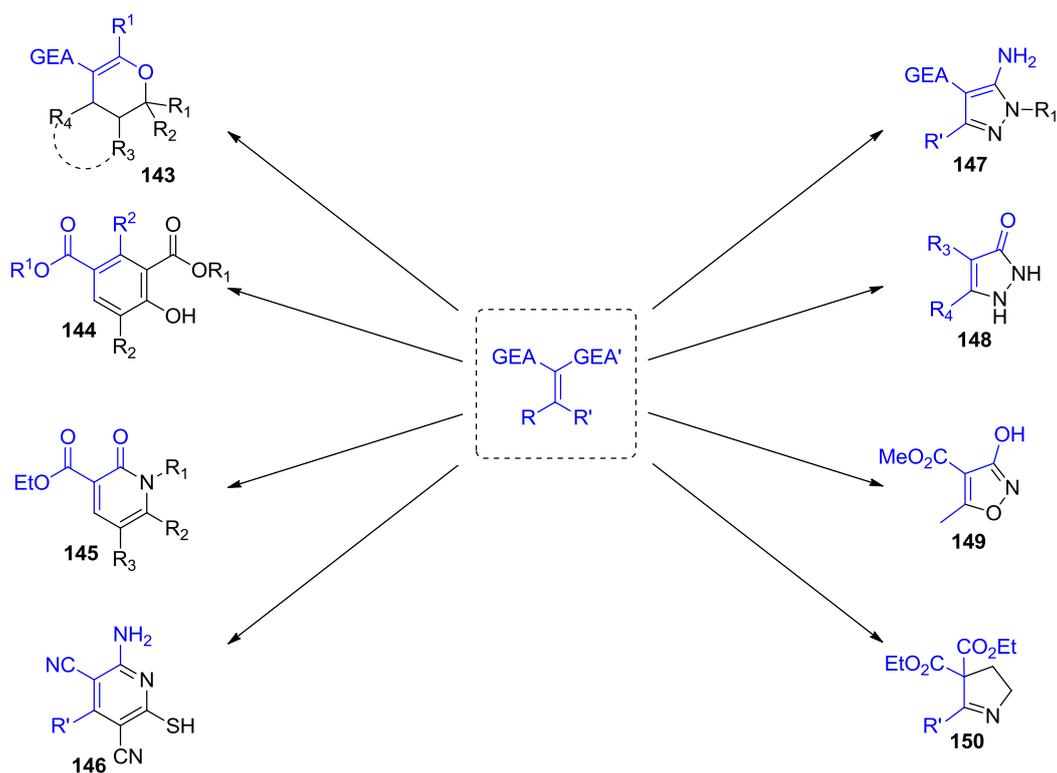


Schéma 54 : Exemples d'utilisations d'accepteurs de Michael diactivés

a. Utilisation des accepteurs de Michael diactivés : accès aux cycles à 6 chaînons

Parmi les exemples de molécules hétérocycliques à 6 chaînons sélectionnées se trouvent les dihydropyranes **143**.^{68a,b} Ceux-ci sont facilement accessibles par une réaction d'hétéro Diels-Alder entre des accepteurs de Michael et des alcènes (Schéma 55). Cette voie d'accès est illustrée par un travail de Schmidt et Maier dans lequel ils obtiennent les composés **143.1** et **143.2** à partir des alcènes correspondants **151.1** et **151.2**.^{68a} Il est utile de noter que ces composés sont obtenus avec des rendements bons à très bons mais avec une très faible diastéréosélectivité. En utilisant la même réaction mais cette fois en intramoléculaire, Wada *et al.* ont synthétisé plusieurs dihydropyranes bicycliques **143.3**.^{68b} La séquence réactionnelle consiste donc en l'addition 1,4/élimination de l'alcool ϵ -alcénique **151.3** puis en la réaction d'hétéro Diels-Alder à proprement parlé. Les produits désirés sont toujours obtenus avec de bons rendements mais, contrairement à l'exemple précédant, avec une excellente diastéréosélectivité.

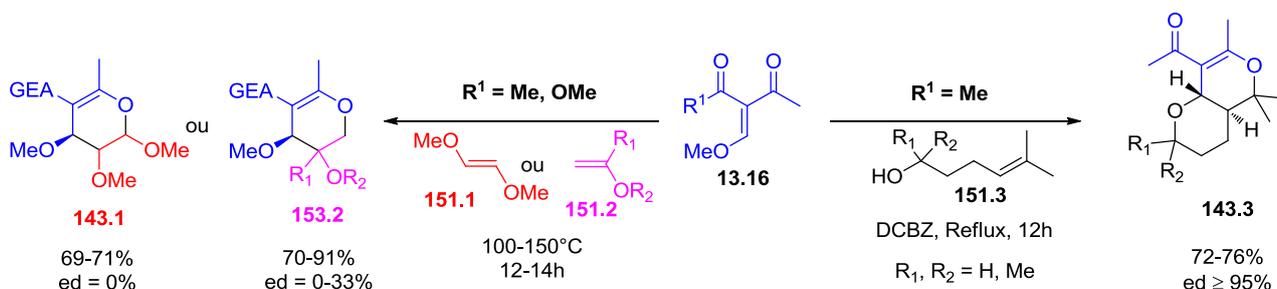


Schéma 55 : Accès aux dihydropyranes **143**

Langer et coll. ont, quant à eux, développé une méthode d'accès aux hydroxybenzodioates **144** par condensation entre des accepteurs de Michael diactifés céto/esters **13.17** (GEA = CO₂R¹, GEA' = COR²) et les éthers d'énols silylés extrêmement étudiés par cette équipe **152** (Schéma 56).^{68c} Cette voie de synthèse leur a ainsi permis d'accéder à une large gamme de composés avec des rendements de moyens à bons. Le mécanisme, postulé par les auteurs de ce travail, débute par l'activation de la fonction cétone de l'accepteur **13.17** par action du tétrachlorure de titane (TiCl₄). L'éther d'énol silylé **152** obtenu est ensuite impliqué dans une addition de Michael sur l'accepteur activé I formant ainsi l'intermédiaire II et du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl). Ce dernier va venir assister le départ du groupe partant alkoxy OR''

⁶⁸ Accès aux motifs à 6 chaînons à partir des accepteurs de Michael diactifés : (a) Schmidt, R. R.; Maier, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1789; (b) Wada, E.; Kumaran, G.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 73; (c) Shkooor, M.; Riahi, A.; Fatunsin, O.; Hussain, I.; Yawer, M. A.; Lubbe, M.; Reim, S.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2182; (d) Odan, M.; Ishizuka, N.; Hiramatsu, Y.; Inagaki, M.; Hashizume, H.; Fujii, Y.; Mitsumori, S.; Morioka, Y.; Soga, M.; Deguchi, M.; Yasui, K.; Arimura, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2803; (e) Ibrahim, D. A.; Ismail, N. S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5825.

donnant l'intermédiaire **III** qui présente de nouveau la double liaison. L'énol silylé restant va ensuite s'additionner sur la fonction carbonyle toujours activée par le complexe de titane. Enfin le départ de l'hydroxyde de titane (TiCl_3OH) suit d'une réaromatisation donne l'hydroxybenzodioate **144**.

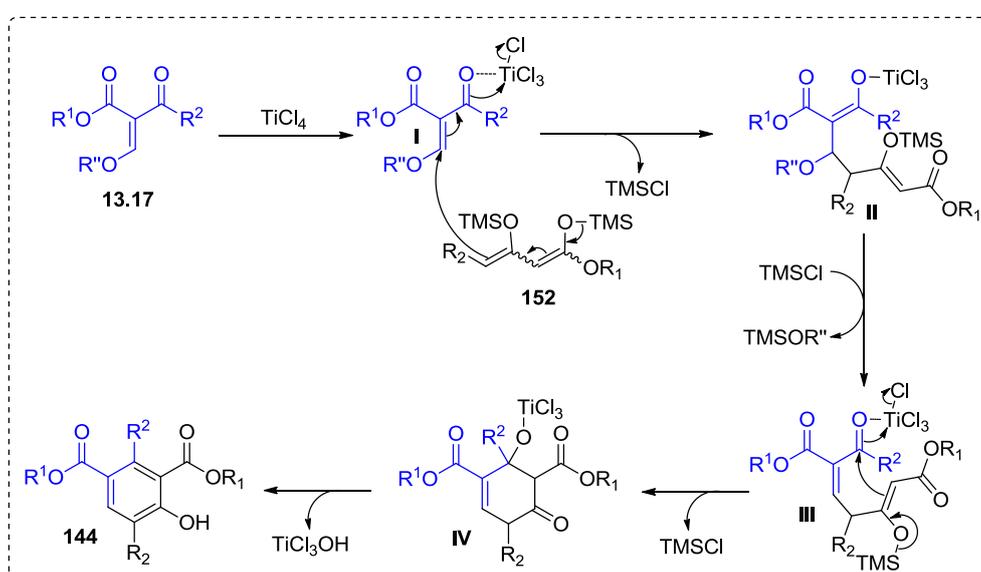
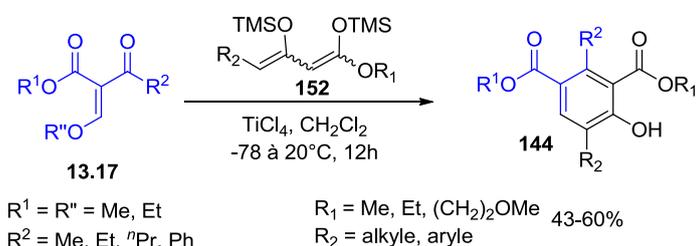


Schéma 56 : Accès aux hydroxybenzodioates **144**

Le Schéma 57 présente des travaux réalisés par les équipes d'Odan, Ibrahim et traitant, respectivement, de la synthèse des azacycles pyridones **145** et les pyridines **146**.^{68d,e} Odan *et al.* ont ainsi démontré qu'il était possible d'accéder à une large variété de pyridones **145** par réaction entre un accepteur de Michael trisubstitué **13.18** dérivé du malonate d'éthyle ($\text{GEA} = \text{GEA}' = \text{CO}_2\text{Et}$) et des imines **153** formées *in situ* à partir des amines et cétones correspondantes.^{68d} Une fois l'imine **153** formée, sa forme énamine **153bis** réalise une réaction d'addition 1,4/élimination sur l'accepteur de Michael **13.18** formant ainsi l'intermédiaire **I**. L'azote de la fonction imine réalise à son tour une réaction d'addition/élimination mais, cette fois, sur l'une des fonctions ester. L'intermédiaire iminium **II** est ensuite piégé par l'éthanolate (EtO^-) libéré lors de l'étape précédente, pour former la pyridone **145**. Enfin, Ibrahim et Ismail ont développé une voie d'accès efficace aux pyridines

146 par réaction entre des accepteurs de Michael dinitrile (GEA = GEA' = CN) et la thioamide α -nitrée **154**.^{68e} La première étape de leur séquence réactionnelle consiste en la déprotonation du carbone en α des groupements nitrile et thioamide de **154** pour former l'espèce active **154bis** qui va ensuite réaliser la réaction d'addition 1,4/élimination sur l'accepteur de Michael. L'amine de la fonction thioamide va ensuite s'ajouter sur l'un des groupements nitriles porté initialement par l'accepteur formant ainsi l'intermédiaire **IV** qui se réarrange ensuite en la pyridine **146**.

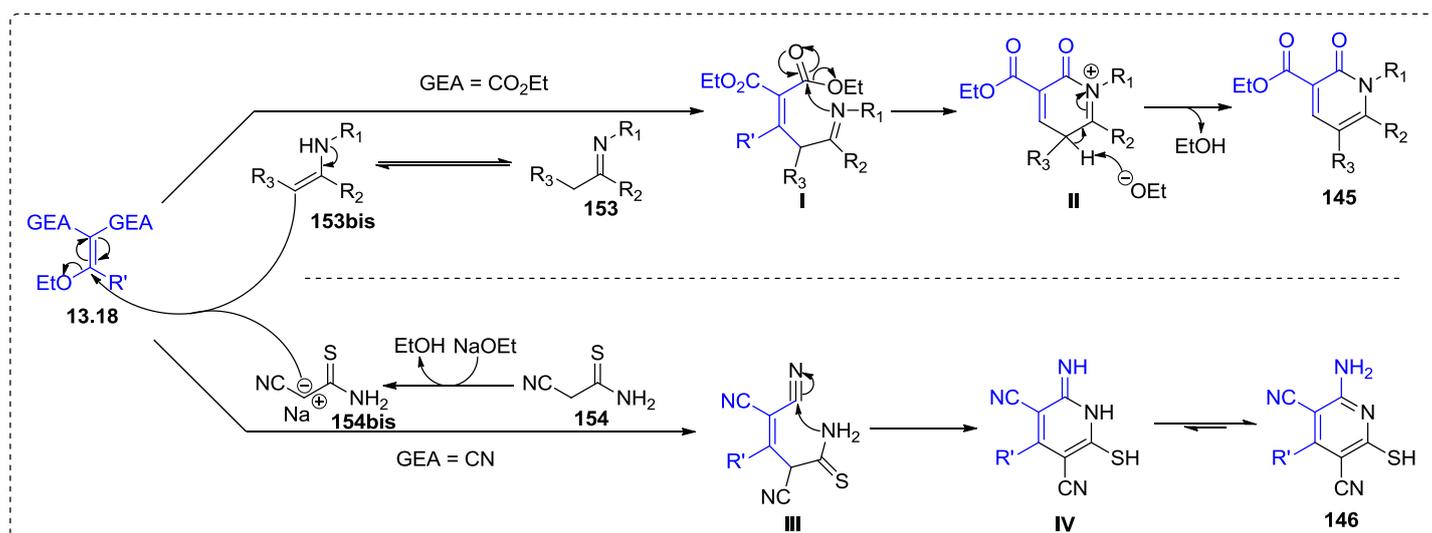
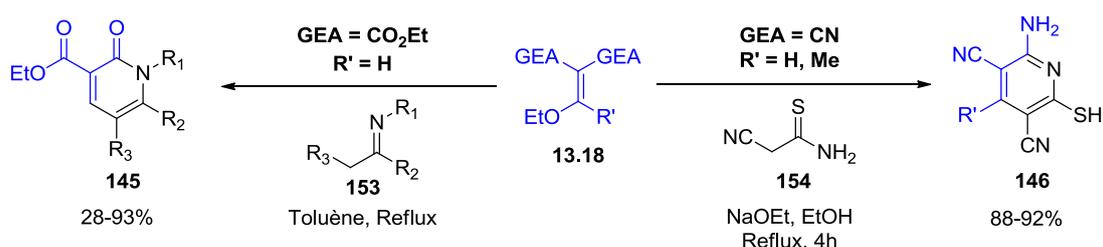


Schéma 57 : Accès aux pyridones **145** et pyridines **146**

b. Utilisation des accepteurs de Michael diactivés : accès aux cycles à 5 chaînons

Il est donc possible d'accéder à divers hétérocycles à 5 chaînons *via* l'utilisation d'accepteurs de Michael diactivés tri- et tétrasubstitués.⁶⁹ Le schéma 58 présente les synthèses des pyrazoles **147** et pyrazolones **148** et **148'**.^{64d, 69a,b} Les groupes de Xia et Markwalder ont ainsi obtenu quelques pyrazoles **147** en faisant réagir des accepteurs tétrasubstitués dinitriles

⁶⁹ Accès aux motifs à 5 chaînons à partir des accepteurs de Michael diactivés : (a) Markwalder, J. A.; Arnone, M. R.; Benfield, P. A.; Boisclair, M.; Burton, C. R.; Chang, C.-H.; Cox, S. S.; Czerniak, P. M.; Dean, C. L.; Doleniak, D.; Grafstrom, R.; Harrison, B. A.; Kaltenbach, R. F.; Nugiel, D. A.; Rossi, K. A.; Sherk, S. R.; Sisk, L. M.; Stouten, P.; Trainor, G. L.; Worland, P.; Seitz, S. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5894; (b) Jung, J.-C.; Watkins, E. B.; Avery, M. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3639; (c) More, S. S.; Mohan, T. K.; Kumar, Y. S.; Kumar, U. K. S.; Patel, N. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 831.

(GEA = GEA' = CN) ou nitrile/ester (GEA = CO₂Et, GEA' = CN) éthoxylés **13.19** (R = OEt) ou chlorés **14.10** (R = Cl) avec des hydrazines **155.1** possédant divers groupements R₁.^{64d, 69a} Le mécanisme de cette réaction, qui est décrit dans la partie inférieure du même schéma, fait intervenir, tout d'abord, l'addition 1,4 de l'hydrazine **155.1** sur l'accepteur de Michael **13.19** ou **14.10** menant ainsi l'intermédiaire **I**. La double liaison est ensuite reformée grâce à l'élimination du groupe partant R (R = OEt ou Cl). Enfin le cycle pyrazolique est formé par addition de la fonction amine placée en α du groupement R¹ sur le carbone de la fonction nitrile formant par la même le composé **III** qui se réarrange en **147**.

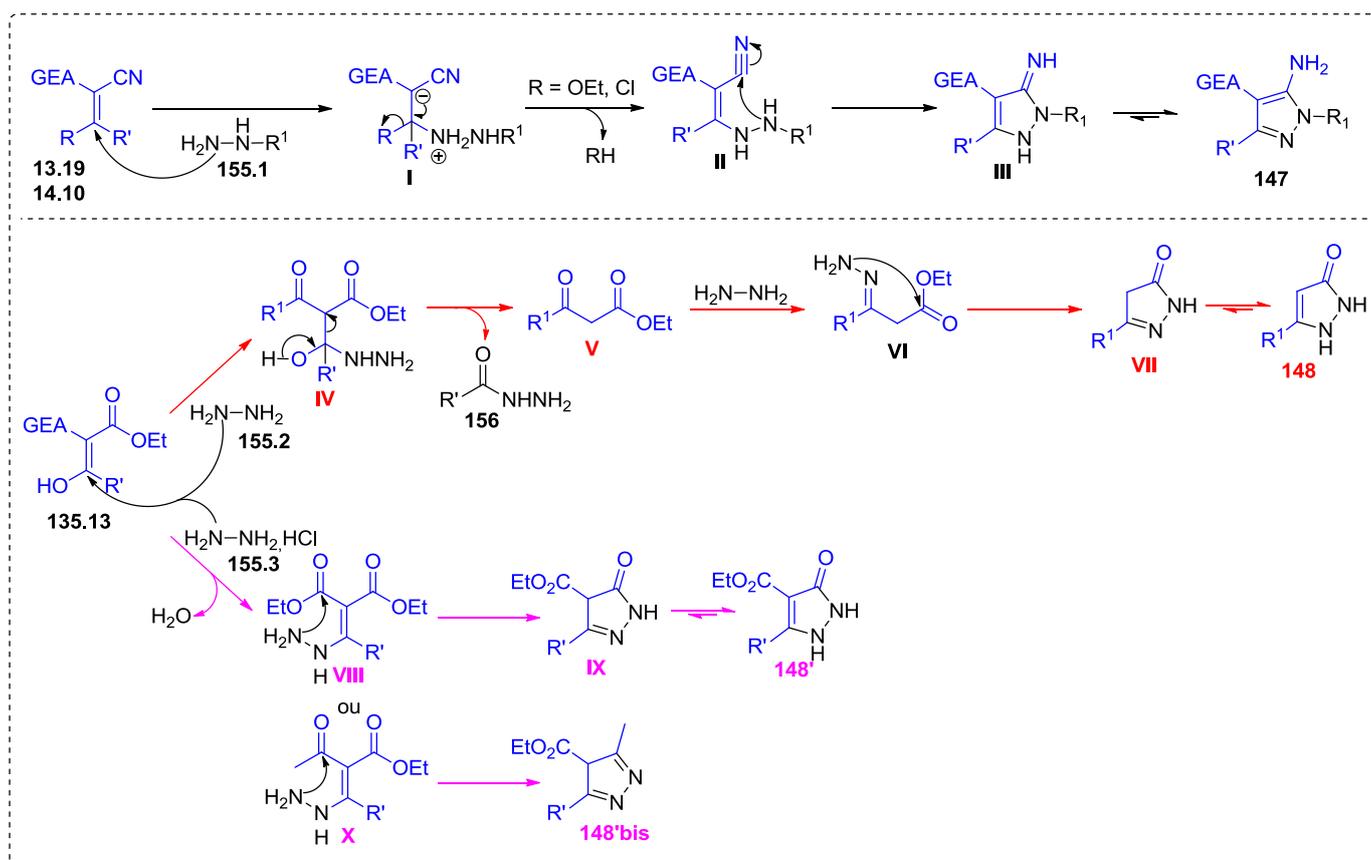
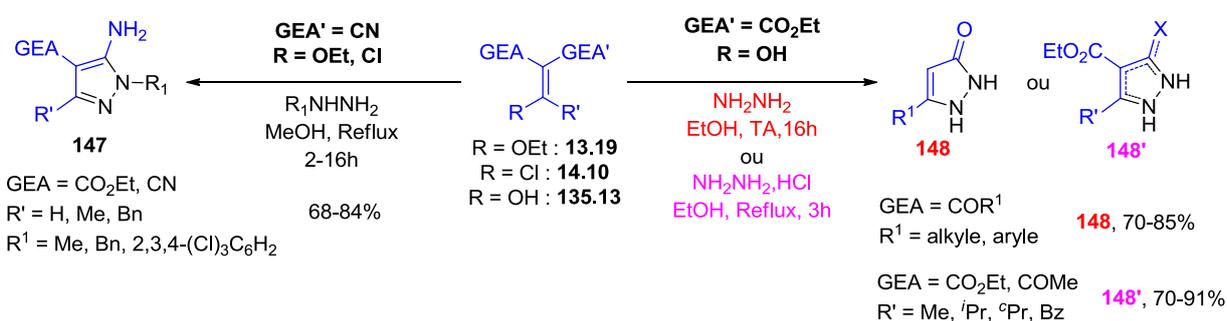


Schéma 58 : Accès aux pyrazoles **147** et pyrazolones **148**

Avery *et al.* ont développé une voie d'accès aux pyrazolones **148** par réaction entre des accepteurs de Michael tétrasubstitués hydroxylés **135.13** (R = OH) et l'hydrazine **155**.^{69b} Au cours de leurs recherches, ils ont découvert qu'il était possible d'accéder à plusieurs structures pyrazoloniques en faisant varier les groupements électroattracteurs portés par les accepteurs de Michael et les conditions réactionnelles. Ils ont ainsi réalisé deux séries en formant d'une part les pyrazolones **148** à partir d'accepteurs céto/ester (GEA = COR¹, GEA' = CO₂Et) et de l'hydrazine pure **155.2** (NH₂NH₂), et de l'autre les pyrazolones **148'** via l'utilisation de composés diester (GEA = GEA' = CO₂Et) ou céto/ester (GEA = COR¹, GEA' = CO₂Et) et du sel hydrochlorique de cette même hydrazine **155.3** (NH₂NH₂,HCl). Afin d'expliquer ces résultats, les auteurs de ce travail ont proposé deux mécanismes réactionnels différents menant aux structures obtenues (Schéma 58 - partie inférieure). Intéressons-nous, tout d'abord, à la voie d'accès menant aux pyrazolones **148**. Celle-ci débute par l'addition de Michael de l'hydrazine **155.2** sur l'accepteur **135.13**. Il s'en suit la formation du dérivé malonique **V** par départ de toute la partie inférieure de l'intermédiaire **156**. Un second équivalent d'hydrazine **155.2** s'additionne alors sur la fonction cétone du composé **V** formant ainsi l'imine **VI**. Enfin une réaction d'addition/élimination entre les fonctions amine primaire et ester va permettre la formation du cycle pyrazolonique qui se réarrange pour donner le composé final **148**. En ce qui concerne les pyrazolones **148'**, la principale différence se situe lors de la première étape. En effet, l'utilisation du sel hydrochloré de l'hydrazine **155.3** va entraîner, suite à l'addition de cette dernière sur l'accepteur de Michael **135.13**, le départ de la fonction hydroxy (R = OH) menant ainsi aux intermédiaires **VIII** ou **IX** suivant la structure de l'accepteur. Ensuite l'addition de la fonction amine primaire sur la fonction ester (GEA = CO₂Et) ou cétone (GEA = COMe) donnera respectivement les composés finaux **148'** ou **148'bis**.

Le schéma 59 illustre l'accès aux isoxazoles **149** et dihydropyrroles **150** à partir d'accepteurs de Michael tétrasubstitués diéthylester.^{64b, 69c}

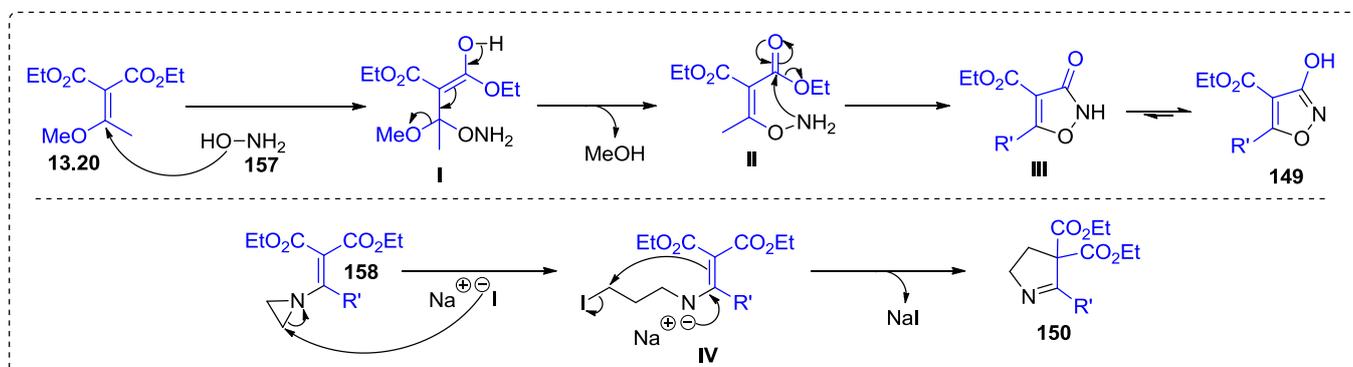
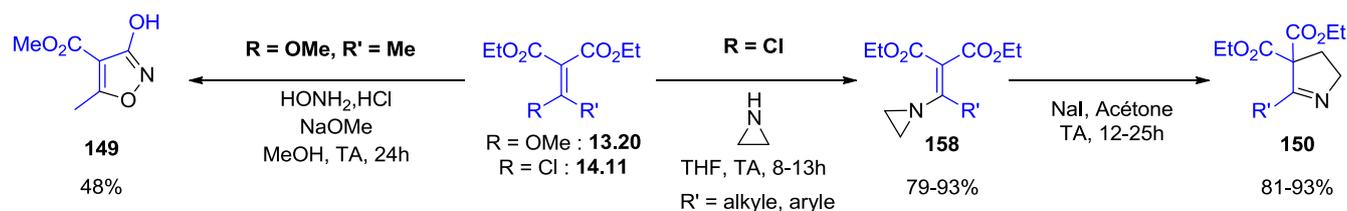


Schéma 59 : Accès aux isoxazoles **149** et dihydropyrroles **150**

Nicolaou et coll. dont nous avons déjà discuté la synthèse de l'accepteur tétrasubstitué diester méthoxylé **13.20** utilise ce dernier pour accéder à l'isoxazole **149**.^{64b} Cette synthèse se base sur le même principe que celles vues précédemment mais en remplaçant, cette fois, l'hydrazine **155** ($\text{NH}_2\text{NHR}'$) par l'hydroxylamine **157** (HONH_2). Cette réaction débute par l'addition 1,4 de la partie alcool de l'hydroxylamine **157** sur l'accepteur de Michael **13.20**. Puis la double liaison est reformée par le départ du groupement méthoxy ($\text{R} = \text{OMe}$) formant ainsi l'intermédiaire **II**. Enfin la partie amine réalise une réaction d'addition/élimination sur une des fonctions ester menant, après réarrangement, au produit final **149**. Les dihydropyrroles **150** sont, quant à elles, obtenues en deux étapes à partir des accepteurs tétrasubstitués diester chlorés **14.11**.^{69c} La première étape consiste en la formation des accepteurs tétrasubstitués possédant le groupement aziridine **158** puis ceux-ci sont mis en présence d'ion iodure et forment les dihydropyrroles **150** par expansion de cycle. Le mécanisme de la dernière étape fait intervenir tout d'abord l'ouverture de l'aziridine par un ion iodure formant ainsi l'intermédiaire **IV**. La formation de l'imine à partir de l'anion **IV** va ensuite entrainer la cyclisation intramoléculaire donnant la dihydropyrrole **150**.

II. Les dérivés aminés

1) Les amines β -bromées **19**

a. Accès aux amines β -bromées **19**

Il existe trois voies principales permettant d'accéder aux amines β -bromées **19** (Schéma 60). La première, voie A, consiste en la bromation du dérivé alkoxy **159a** ($R \neq H$) ou hydroxy **159b** ($R = H$) qui possède déjà le groupement R^1 désiré. La seconde, voie B, implique, quant à elle, la « protection » de la 2-bromoéthanamine **160** par un dérivé de R^1 en vue d'obtenir la structure choisie. Enfin la dernière voie (voie C) consiste en l'addition d'un nucléophile sur le 1-bromo-2-isocyanatoéthane **161**. Il est important de noter que cette dernière voie d'accès reste, de par son principe, limitée à des structures possédant une fonction carbonyle en α de l'azote.

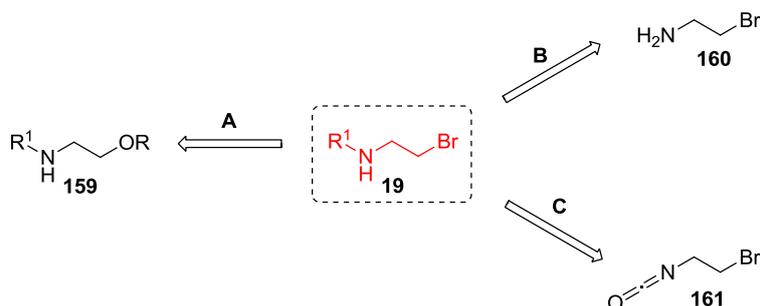


Schéma 60 : Principales voies d'accès aux amines β -bromées **19**

- Synthèse des amines β -bromées **19** par la voie A

Le Schéma 61 présente quelques exemples de synthèse d'amines β -bromées **19** *via* la voie A.⁷⁰ Cortese a ainsi préparé quelques amines β -bromées **19.1** à partir d'aminoalcools **159b.1** ($R = H$) en utilisant une solution aqueuse d'acide bromidrique.^{70a} Les équipes du Commissariat à l'Énergie Atomique et de Lautens ont, de leurs côtés, opté pour l'utilisation du couple tétrabromométhane (CBr_4)/triphénylphosphine (PPh_3) et ont obtenues les produits désirés **19.2** avec des rendements moyens à excellents.^{70b,c}

Néanmoins, cette réaction ne se cantonne pas à l'utilisation d'aminoalcools ($R = H$) et est aussi réalisable avec des amino-sulfones ($R = SO_2R^2$). Cahier, Lautens et leurs collaborateurs ainsi que le groupe Axys Pharmaceuticals sont, dans leurs cas, partis d'amines sulfonées **159a.1** et **159a.2** ($R = SO_2Me$) et ont obtenu les amines β -bromées correspondantes **19.3** et **19.4** avec de très bons rendements.^{70d,e}

⁷⁰ Accès aux amines β -bromées par la voie A : (a) Cortese, F. *Org. Synth.* **1938**, *18*, 13; (b) Commissariat à l'énergie atomique, WO2008146172, **2008**; (c) Thansandote, P.; Raemy, M.; Rudolph, A.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5255; (d) Cahiez, G.; Gager, O.; Moyeux, A.; Delacroix, T. *Adv. Syn. Catal.* **2012**, *354*, 1519; (e) Axys Pharmaceuticals Inc, US2001053779, **2001**.

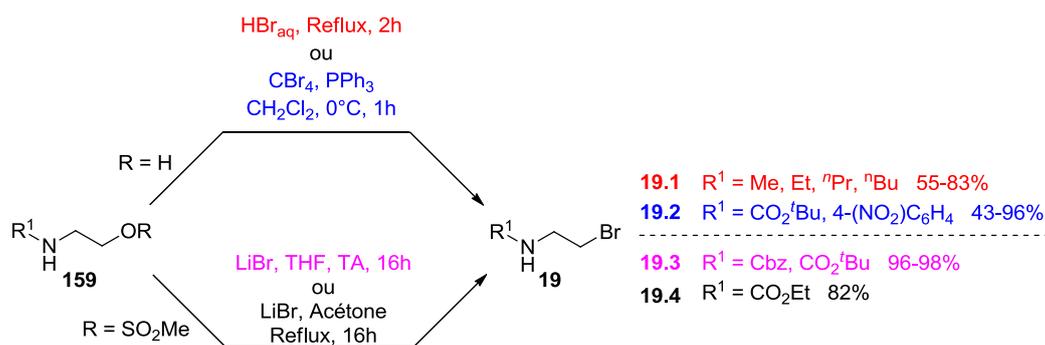


Schéma 61 : Accès aux amines β -bromées **19** par la voie **A**

- Synthèse des amines β -bromées **19** par la voie **B**

Comme pour la voie précédente, la voie B permet aussi d'accéder à des amines β -bromées **19** possédant ou non une fonction carbonyle en α de l'azote (Schéma 62).⁷¹

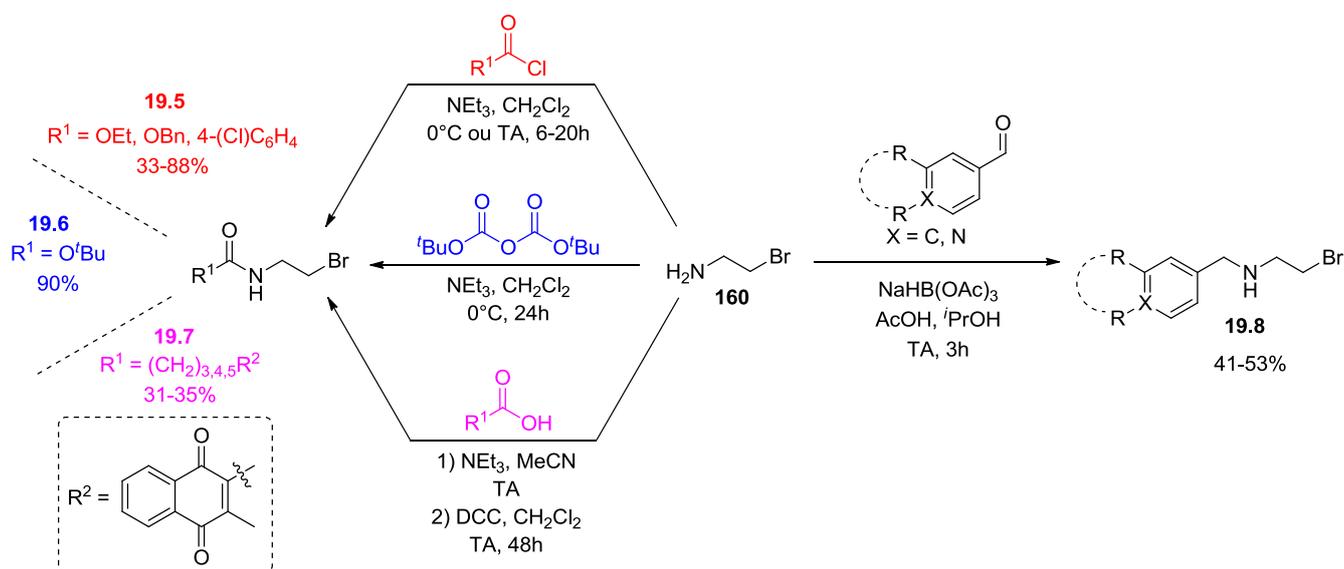


Schéma 62 : Accès aux amines β -bromées **19** par la voie **B**

Les composés carbonylés peuvent ainsi être formés en faisant réagir la 2-bromoéthamine **160** avec des chlorures d'acyles (R^1COCl), des anhydrides ($R^1CO_2COR^1$) ou encore des acides carboxyliques (R^1CO_2H).^{71a-e} Les groupes de Brooks, Glennon et de la société Asahi Chemical ont illustré l'utilisation des chlorures d'acyles et ont obtenu les composés **19.5** désirés avec

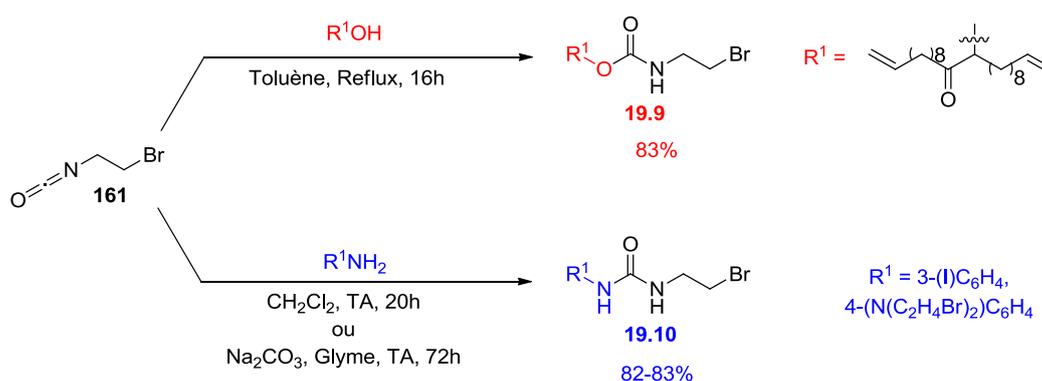
⁷¹ Accès aux amines β -bromées par la voie B : (a) Bhatia, P. A.; Brooks, C. D. W.; Basha, A.; Ratajczyk, J. D.; Gunn, B. P.; Bouska, J. B.; Lanni, C.; Young, P. R.; Bell, R. L.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3938; (b) Asahi Chemical Ind., US6037362, **2000**; (c) Dukat, M.; Abdel-Rahman, A. A.; Ismaiel, A. M.; Ingher, S.; Teitler, M.; Gyermek, L.; Glennon, R. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4017; (d) Avlonitis, N.; Debunne, M.; Aslam, T.; McDonald, N.; Haslett, C.; Dhaliwal, K.; Bradley, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4414; (e) Kažemėkaitė, M.; Bulovas, A.; Talaikytė, Z.; Railaitė, V.; Niaura, G.; Butkus, E.; Razumas, V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6212; (f) Gahman, T. C.; Herbert, M. R.; Lang, H.; Thayer, A.; Symons, K. T.; Nguyen, P. M.; Massari, M. E.; Dozier, S.; Zhang, Y.; Sablad, M.; Rao, T. S.; Noble, S. A.; Shiao, A. K.; Hassig, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6888.

des rendements faibles à très bons.^{71a-c} Bradley et al. ont, quant à eux, opté pour l'utilisation de le dicarbonate de di-*tert*-butyle ($t\text{BuOCO}_2\text{CO}_2t\text{Bu}$) et ont obtenu le carbamate **19.6** correspondant avec un très bon rendement.^{71d} Enfin Niaura et coll. ont employé des acides carboxyliques et ont donc réalisé une réaction de couplage peptidique pour accéder aux amines β -bromées correspondantes **19.7**.^{71e} Partant du sel hydrochlorique de la 2-bromoéthylamine **160**, ils commencent donc par libérer la fonction amine avec une base (NEt_3) puis ajoutent ensuite l'acide carboxylique au milieu réactionnel. Il se forme alors un second sel par réaction entre les fonctions amine et acide qui est filtré et utilisé directement pour l'étape de couplage (étape 2). Dans ce dernier cas, les rendements obtenus sont, néanmoins, globalement plus faibles que ceux des deux méthodes précédentes.

L'accès aux amines β -bromées non carbonylées **19.8** peut être réalisé, tel que présenté dans la partie droite du schéma, par réaction entre la 2-bromoéthylamine **160** et un aldéhyde en milieu réducteur.^{71f} Gahman et al. ont illustré ce principe en obtenant un certain nombre de dérivés aminés **19.8** avec de bons rendements.

- Synthèse des amines β -bromées **19** par la voie **C**

Comme nous l'avons vu précédemment, cette voie fait intervenir l'utilisation de l'isocyanate **161** et donne accès à des amides β -bromées **19** (Schéma 63).⁷²



Ainsi Stevens et al. ont pu synthétiser le carbamate **19.9** avec un bon rendement en faisant réagir le 1-bromo-2-isocyanatoéthane **161** avec l'alcool correspondant.^{72a} De leurs côtés, les sociétés Imotep et Tokuyama ont obtenu les urées **19.10** en utilisant cette fois le dérivé

⁷² Accès aux amines β -bromées par la voie **C** : (a) Van der Steen, M.; Vilums, M.; Stevens, C. V. *Arkivoc* **2011**, 9, 261; (b) Imotep Inc, WO2004106291, **2004**; (c) Tokuyama Soda KK, US4803223, **1989**.

aminé adéquate.^{72c,d} L'utilisation du carbonate de sodium (Na_2CO_3) dans la seconde condition réactionnelle est uniquement due au fait que le produit de départ a été utilisé sous la forme d'un sel d'ammonium nécessitant ainsi l'utilisation d'une base pour réagir avec l'isocyanate.

b. Utilisations des amines β -bromées

De par leurs structures, les amines β -bromées **19** peuvent réagir soit avec des **nucléophiles** (Nu) sur la partie bromée, soit avec des **électrophiles** (E) via la fonction amine (Schéma 64).

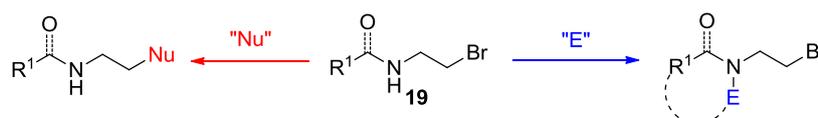


Schéma 64 : Réactivité des amines β -bromées **19**

- Réactions avec des nucléophiles

Le Schéma 65 présente quelques exemples de réactions entre des amides β -bromés **19** et divers nucléophiles.⁷³ Nous retrouvons des références à cette réaction dans des brevets des sociétés Fujisawa et Janssen où elles réalisent la substitution de l'atome de brome par des **dérivés du phénole**.^{73a,b} Elles obtiennent ainsi les amides *tert*-butylées ($\text{R}^1 = \text{tBu}$) correspondants **162** avec de très bons rendements. Il est aussi possible d'utiliser des nucléophiles azotés (R^1NH_2) tels que, par exemple, des amines primaires ou des imidazoles.^{73c-g} Les chercheurs de chez GSK ou encore de l'Imperial college ont ainsi employé des amines primaires et ont synthétisé les amides β -aminés **163.1** correspondants ($\text{R}^1 = \text{tBu}$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$) avec, encore une fois, des très bons rendements.^{73c,d} De leur côté, les équipes de Jeong, Sifferlen et du groupe Actelion ont utilisé des imidazoles polysubstitués leur permettant d'accéder aux imidazoles β -amides désirés **163.2** avec des rendements légèrement plus faibles.^{73e-g} Enfin, nous retrouvons un autre type de nucléophile aminé qui est l'azoture (N_3^-).^{73h} celui-ci fut employé par le groupe Hoffman La Roche leur permettant d'accéder au composé **164** avec un excellent rendement.

⁷³ Réactions entre amines β -bromées et nucléophiles : (a) Fujisawa Pharmaceutical Co, WO2004050632, **2004**; (b) Janssen Pharmaceutical, WO2007003525, **2007**; (c) Glaxosmithkline, WO2011041713, **2011**; (d) Imperial college, WO9745442, **1997**; (e) Hoigebazar, L.; Jeong, J. M.; Choi, S. Y.; Choi, J. Y.; Shetty, D.; Lee, Y.-S.; Lee, D. S.; Chung, J.-K.; Lee, M. C.; Chung, Y. K. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6378; (f) Sifferlen, T.; Koberstein, R.; Cottreel, E.; Boller, A.; Weller, T.; Gatfield, J.; Brisbare-Roch, C.; Jenck, F.; Boss, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3857; (g) Actelion Pharmaceutical Ltd, WO200915651, **2009**; (h) Hoffman La Roche, WO2014086664, **2014**.

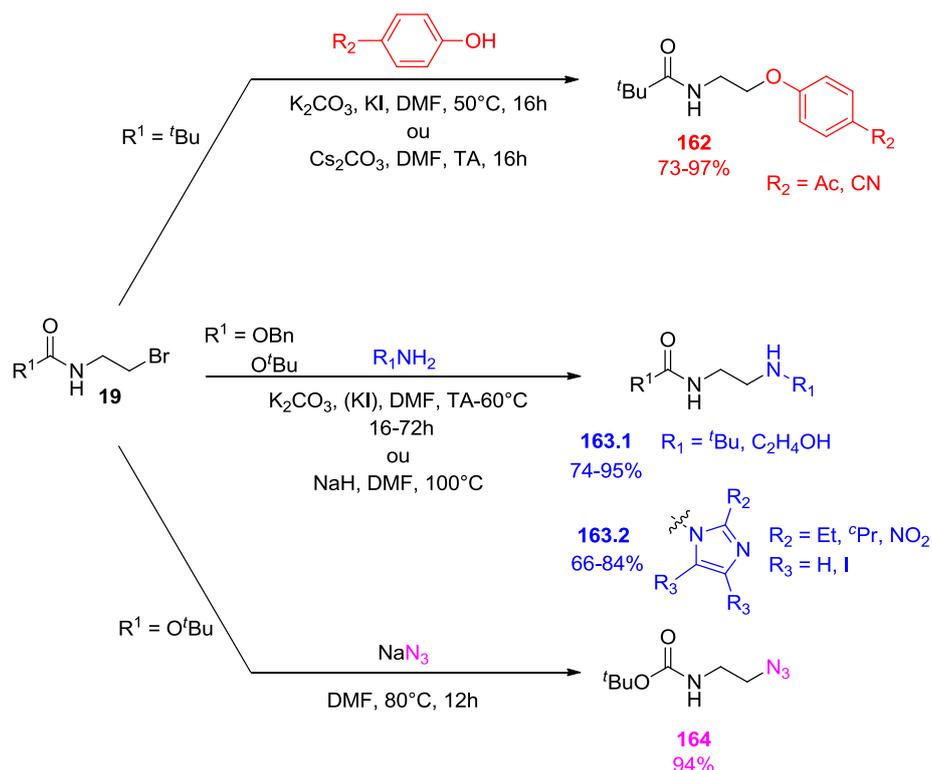


Schéma 65 : Réactions entre amines β -bromées et nucléophiles

- Réactions avec des électrophiles

De par la présence de la fonction amine, les amines β -bromées **19** peuvent aussi réagir avec des entités électrophiles externes ou internes (Schéma 66).⁷⁴ Il est, par exemple, possible de réaliser l'alkylation de la fonction amine tel qu'illustré par les groupes de Mills Randell et Zhu.^{74a,b} Les premiers ont ainsi méthylié ($R^1 = \text{Me}$) la fonction amine secondaire au moyen du bromure de méthyle (MeBr) tandis que les seconds l'ont éthylée ($R^1 = \text{Et}$) *via* l'utilisation du diéthylsulfate (Et_2SO_4). En outre, la fonction amine peut aussi réagir en intramoléculaire tel que le montre les exemples de droite. Le premier exemple, tiré de travaux de Nagao *et al.* illustre ce principe avec la synthèse du bicyclic **166** par réaction entre la fonction amine et la partie ester α,β -insaturée de la molécule.^{74c} Le mécanisme est celui d'une réaction de Michael avec l'addition de l'amidure, issu de la déprotonation par l'hydrure de sodium (NaH), sur le carbone en β de la fonction ester. Une hydrolyse acide donne ensuite accès à la forme énol **II** du produit final **166**. Enfin les groupes de Prabhakaran et Kagiya ont démontré

⁷⁴ Réactions entre amines β -bromées et électrophiles : (a) Mills Randell, US2005080260, **2005**; (b) Lin, Q.; Bao, C.; Fan, G.; Cheng, S.; Liu, H.; Liu, Z.; Zhu, L. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 6680; (c) Nagao, Y.; Dai, W. M.; Ochiai, M.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211; (d) Reddy, D. N.; Thirupathi, R.; Tumminakatti, S.; Prabhakaran, E. N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4413; (e) Nishimoto, S.-i.; Izukawa, T.; Kagiya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1484.

qu'il était aussi possible d'accéder, avec de bons rendements, au motif oxazolodinique **167** à partir d'amides β -bromés.^{74d,e} La base (NaH ou KOH) va, tout d'abord, déprotoner l'amide entraînant la formation d'un iminolite qui va alors cycliser par substitution de l'atome de brome. A titre informatif, ce même processus est fortement utilisé pour accéder à des composés bisoxazolodiniques symétriques **168** qui sont des ligands chiraux usuels.

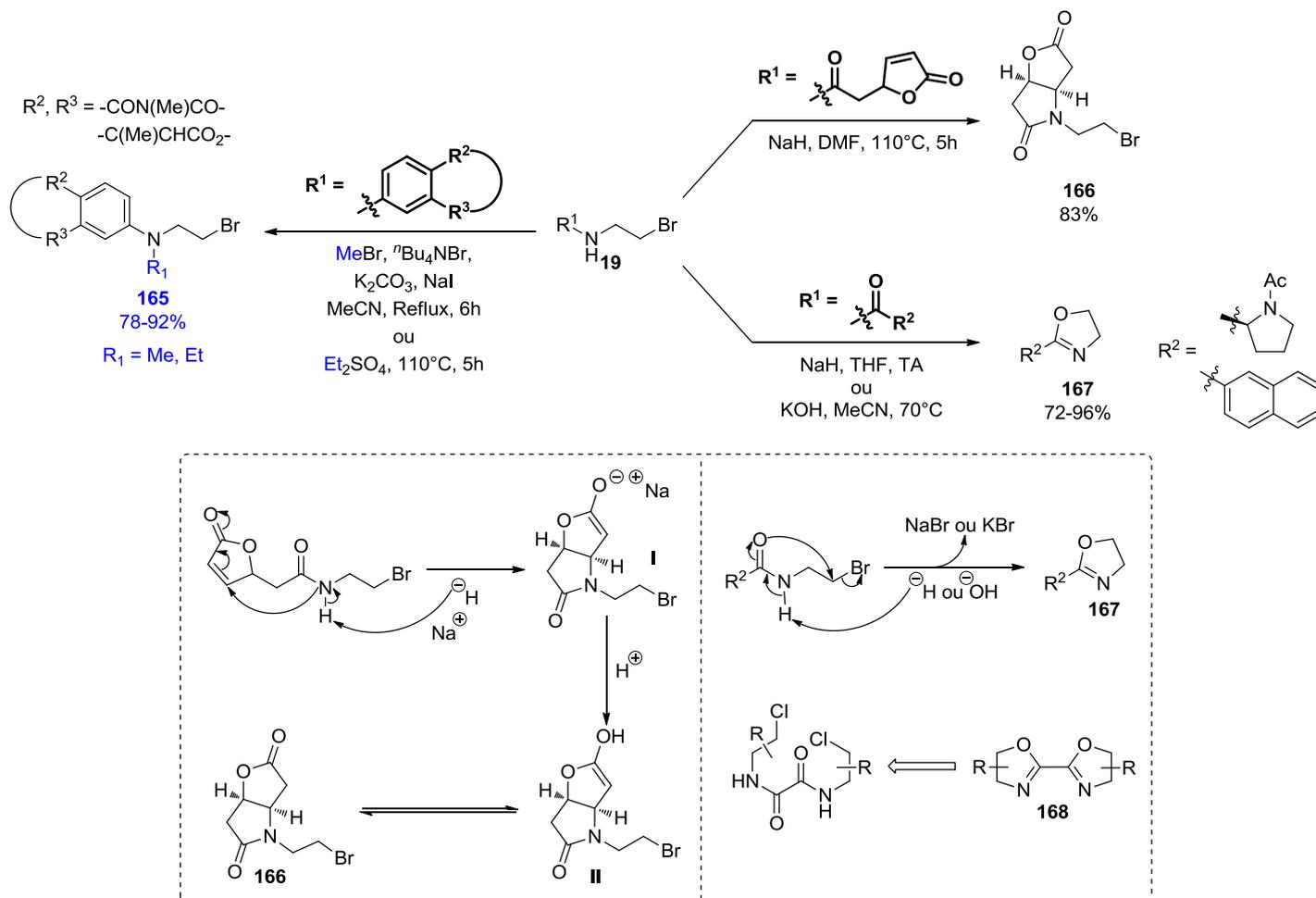


Schéma 66 : Réactions entre amines β -bromées et électrophiles

2) Les amides α -bromés **15**

a. Accès aux amides α -bromés **15**

La manière la plus conventionnelle de synthétiser les amides α -bromés **15** est de faire réagir le dérivé aminé **169** possédant le groupement R^1 désiré avec le bromure de bromoacétyle **170** en présence ou non d'une base (Schéma 67).⁷⁵ Nous observons que les amides α -

⁷⁵ **Accès aux amides α -bromés** : (a) Vasalatiy, O.; Zhao, P.; Woods, M.; Marconescu, A.; Castillo-Muzquiz, A.; Thorpe, P.; Kiefer, G. E.; Dean Sherry, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1106; (b) Hoque, J.; Akkapeddi, P.; Yarlagadda, V.; Uppu, D. S. S. M.; Kumar, P.; Haldar, J. *Langmuir* **2012**, *28*, 12225; (c) Kong, H. I.; Crichton, J. E.;

bromés sont généralement obtenus avec de très bons rendements quel que soit la nature (alkyle^{75a-d} ou aryle^{75e-i}) du groupement R¹.

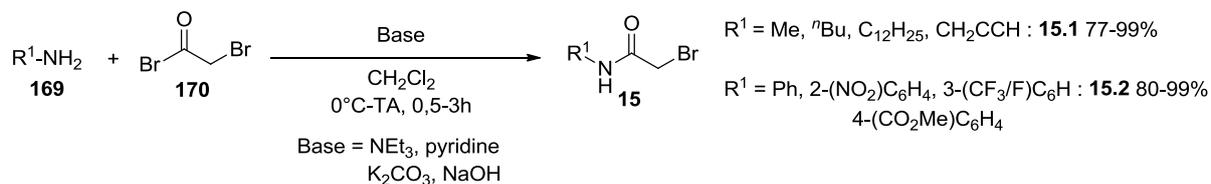


Schéma 67 : Accès aux amides α -bromés 15

b. Réactions avec les amides α -bromés

Comme nous l'avons vu précédemment avec les amines β -bromées **19**, la structure des amides α -bromés **15** leur permet d'interagir avec, à la fois, des nucléophiles *via* la partie bromée et des électrophiles avec l'azote de la fonction amide.

- Réactions avec des nucléophiles

Le Schéma 68 présente ainsi quelques exemples tirés de la littérature illustrant les réactions entre les amides α -bromés **15** et des nucléophiles.⁷⁶ La partie supérieure gauche du schéma illustre l'attaque de nucléophiles alcooliques (R₁OH). Les premiers exemples, tirés de travaux des groupes de Zhou et de la société Hoffman La Roche, présentent l'utilisation d'une chaîne R¹ possédant déjà la partie nucléophile alcool ou acide carboxylique.^{76a,b} Cela leur a permis de réaliser cette réaction en intramoléculaire et leur a fourni les composés bicycliques **171** avec des rendements de bons à très bons. Les exemples suivants illustrent, quant à eux, la version intermoléculaire de cette réaction. Ainsi, les équipes de Wang, et des sociétés Amgen, Orchid et Janssen ont synthétisé un certain nombre d'amides α -phénolés **172** avec

Manthorpe, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3714; (d) Do-Thanh, C.-L.; Rowland, M. M.; Best, M. D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3803; (e) Orchid Research Laboratory Ltd, WO2008087514, **2008**; (f) Boehringer Ingelheim Int, WO2004050643, **2004**; (g) Glaxo Group Ltd, WO2008092872, **2008**; (h) Astrazeneca, WO2004105764, **2004**; (i) Henderson, B. J.; Carper, D. J.; González-Cestari, T. F.; Yi, B.; Mahasanan, K.; Pavlovicz, R. E.; Dalefield, M. L.; Coleman, R. S.; Li, C.; McKay, D. B. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8681.

⁷⁶ Réactions entre amides α -bromés et nucléophiles : (a) Hoffman La Roche, WO2013045373, **2013**; (b) Liu, L.; Xu, S.; Zhou, H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8386; (c) Amgen Inc, US2006167263, **2006**; (d) Orchid Research Laboratory Ltd, WO2008087514, **2008**; (e) Janssen, WO2009016132, **2009**; (f) Li, S.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6226; (g) Fob Synthesis, WO2011160020, **2011**; (h) PTC Therapeutics Inc, WO2004009558, **2004**; (i) Matulenko, M. A.; Hakeem, A. A.; Kolasa, T.; Nakane, M.; Terranova, M. A.; Uchic, M. E.; Miller, L. N.; Chang, R.; Donnelly-Roberts, D. L.; Namovic, M. T.; Moreland, R. B.; Brioni, J. D.; Stewart, A. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3471; (j) Kowa, WO2004052861, **2004**; (k) University of Firenze, WO2011098603, **2011**; (l) Chen, X.; Wang, J.; Cui, J.; Xu, Z.; Peng, X. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4869; (m) Hoffman La Roche, WO2013030205, **2013**; (n) Boateng, C. A.; Eyunni, S. V. K.; Zhu, X. Y.; Etukala, J. R.; Bricker, B. A.; Ashfaq, M. K.; Jacob, M. R.; Khan, S. I.; Walker, L. A.; Ablordeppey, S. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 458.

toujours de très bons rendements.^{76c-f} Intéressons-nous maintenant aux nucléophiles aminés (R_1R_2NH - partie supérieure droite) avec, tout d'abord la synthèse de la société Fob Synthesis qui a, tout simplement, utilisé une solution d'ammoniaque et obtenu le produit correspondant **173** ($R_1 = R_2 = H$) avec un excellent rendement (rdt = 97%).^{76g} La société PTC Therapeutics est, quant à elle, partie d'un dérivé de l'aniline ($R_1 = 4\text{-}(i\text{Pr})\text{C}_6\text{H}_4$) et a synthétisé le composé correspondant avec un très bon rendement (rdt = 85%).^{76h} Enfin, les équipes de Matulenko et de la société Kowa ont fait réagir des amides α -bromés avec des pipérazines diversement substituées accédant ainsi aux composés désirés avec de très bons rendements (rdt = 77-99%).^{76i,j} Comme nous l'avons vu antérieurement, il est possible de substituer l'atome de brome par un azoture *via* l'utilisation de l'azoture de sodium (NaN_3).^{76k,l} Peng *et al.* ainsi qu'un groupe de l'université de Florence ont, d'ailleurs, mis à profit cette méthode pour accéder aux composés **174** correspondants avec de très bons rendements. Enfin, des thiophénols (R_1SH) ont aussi été utilisés permettant aux équipes d'Abiordepey et de la société Hoffman La Roche de synthétiser les composés **175** avec de très bons rendements.^{76m,n}

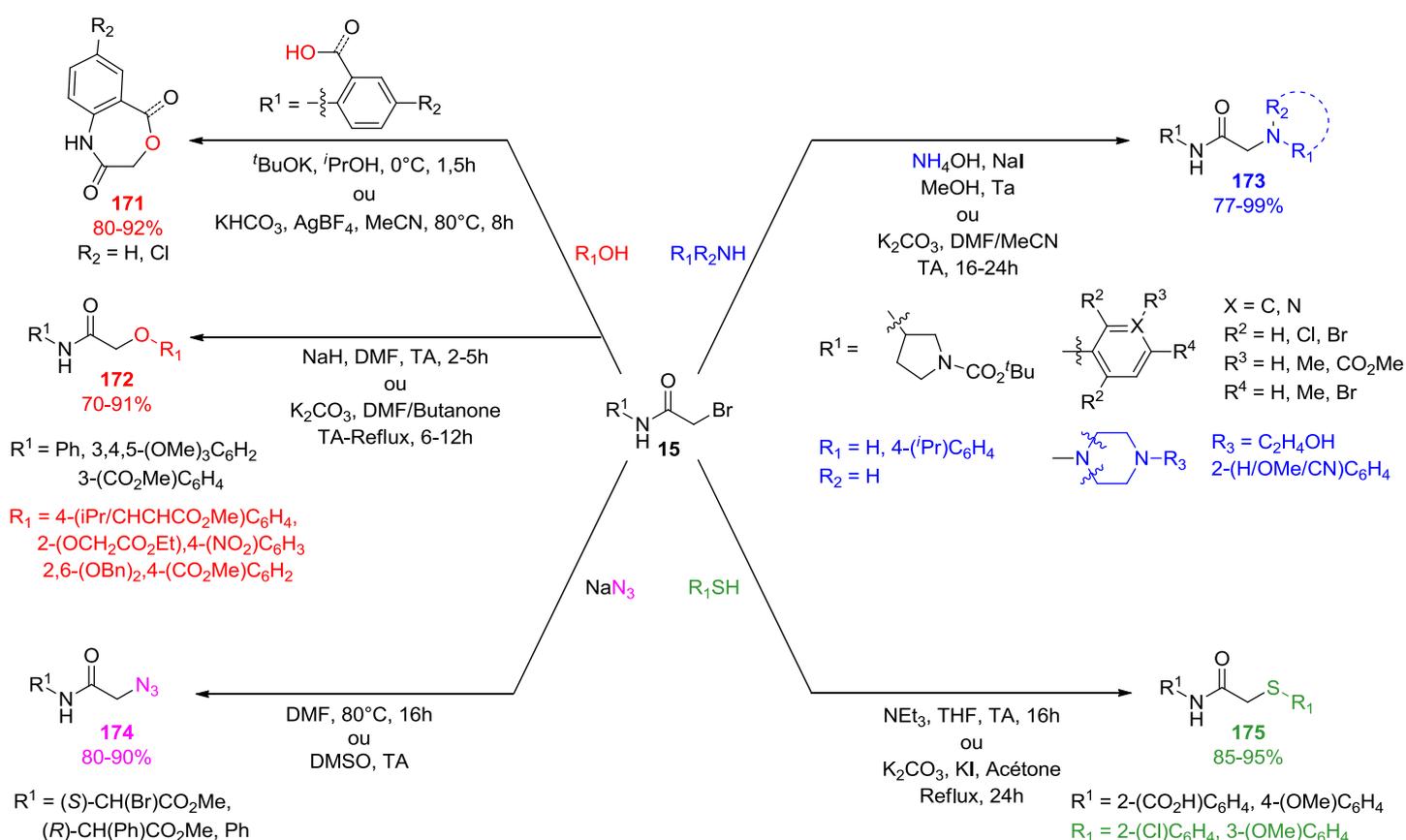


Schéma 68 : Réactions entre amides α -bromés et nucléophiles

Le Schéma 69 illustre les réactions entre des amides α -bromés et des électrophiles par un exemple tiré de la littérature.⁷⁷ Léonardi et al. ont réalisé la méthylation de l'atome d'azote de l'amide α -bromé **15.3** par réaction entre cette dernière et le iodométhane (MeI) en milieu basique. Ils ont ainsi obtenu le produit désiré **176** avec un rendement moyen.

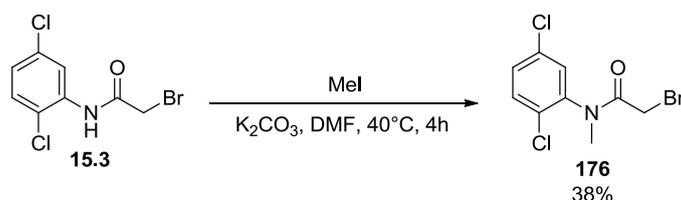


Schéma 69 : Exemple de réaction entre amides α -bromés et électrophiles

3) Les amidoalcools 17

a. Synthèses des amidoalcools **17**

Ce terme étant assez général, les structures s'y référant sont assez variées. Dans notre cas, il s'agit d'amides α -bromés ou β -chlorés possédant une chaîne éthanolique sur l'atome d'azote (Schéma 70).

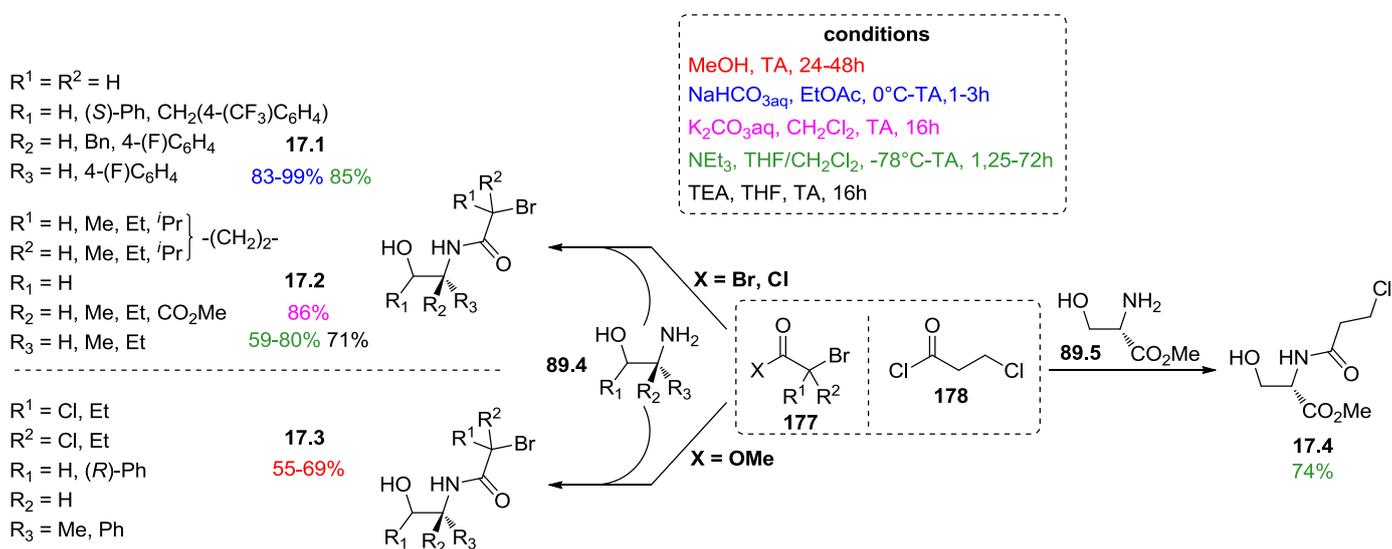


Schéma 70 : Exemples de synthèses d'amidoalcools **17**

⁷⁷ Réaction entre amide α -bromé et électrophile : Leonardi, A.; Barlocco, D.; Montesano, F.; Cignarella, G.; Motta, G.; Testa, R.; Poggesi, E.; Seeber, M.; De Benedetti, P. G.; Fanelli, F. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1900.

Afin d'accéder à de tels composés, la méthode de choix est celle consistant à condenser un aminoalcool **89** sur l'halogénure d'acyle correspondant **177** ou **178**.⁷⁸ Il existe un certain nombre de substrats de départ commerciaux et ceux qui ne le sont pas sont généralement facilement accessibles *via*, par exemple, la réduction d'acides aminés pour les aminoalcools ou encore la chloration d'acides carboxyliques α -bromés pour les halogénures d'acyles non commerciaux.

La synthèse des amidoalcools qui ne possèdent pas de substituants en α de la fonction carbonyle ($R^1 = R^2 = H$) est illustrée par des exemples tirés de brevets des sociétés Boehringer, Takeda et Agouron.^{78a-c} En partant d'aminoalcools **89.4** racémiques ou énantiomériques, ils ont obtenus les amidoalcools correspondants **17.1** avec de très bons voire même excellents rendements. Pour ce faire, ils ont réalisé cette réaction soit en milieu biphasique ($\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$, EtOAc) soit en milieu homogène *via* l'emploi d'une base organique (NEt_3). Les mêmes méthodes ont été utilisées pour accéder aux amidoalcools substitués **17.2** ($R^1, R^2 \neq H$).^{78d-g} Ainsi Steinmeyer *et al.* ont synthétisé le composé *gem*-diméthylé ($R_2 = R_3 = \text{Me}$) cyclopentyle ($R^1, R^2 = -(\text{CH}_2)_2-$) avec un très bon rendement en utilisant le mode opératoire biphasique mais en employant une base et un solvant organique différents ($\text{K}_2\text{CO}_{3\text{aq}}$, CH_2Cl_2).^{78d} Les équipes de Kozikowski et de la société E.I. du Pont de Nemours et d'Hydra Biosciences ont, de leurs côtés, opté pour des réactions en milieu homogène avec l'emploi soit de la triéthylamine (NEt_3)^{78e,f} soit de la triéthanolamine (TEA)^{78g} et ont obtenu les composés désirés avec de bons rendements. Pagnoni *et coll.* ont, quant à eux, fait le choix d'utiliser un ester α -bromé **177b** ($X = \text{OMe}$) plutôt que des halogénures d'acyle **177a** ($X = \text{Br}, \text{Cl}$).^{78h} L'emploi de cet autre substrat de départ, capable de libérer un anion éthanoate suite à l'addition de l'aminoalcool, leur a permis de réaliser cette réaction sans avoir à ajouter de base. Ces conditions leur ont ainsi permis d'accéder à plusieurs amidoalcools **17.3** possédant deux substituants R^1 et R^2 différents ($R^1, R^2 = \text{Cl}, \text{Et}$). Enfin Bedürftig et Wunsch illustrent l'accès aux amidoalcools β -chlorés avec la synthèse en condition homogène (NEt_3 , THF) du composé **17.4**.⁷⁸ⁱ

⁷⁸ Synthèse des amidoalcools : (a) Boehringer Ingelheim Int, WO2007070760, **2007**; (b) Takeda chemical Ind, WO02059077, **2002**; (c) Agouron Pharma, WO9817643, **1998**; (d) Steinmeyer Andreas *et al.*, US2002049344, **2002**; (e) Qiao, L.; Wang, S.; George, C.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Kozikowski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6629; (f) E. I. du Pont de Nemours, WO2012057372, **2012**; (g) Hydra Biosciences Inc, WO2014152287, **2014**; (h) Forti, L.; Ghelfi, F.; Grandi, R.; Libertini, E.; Pagnoni, U. M. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3517; (i) Bedürftig, S.; Wunsch, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 519.

b. Réactions faisant intervenir les amidoalcools

Les amidoalcools présentent, comme les dérivés aminés vus précédemment, une position nucléophile au niveau de l'halogène (brome ou chlore) ainsi qu'un azote potentiellement nucléophile. Néanmoins, la grande différence par rapport aux dérivés précédents se situe au niveau de la chaîne portée par l'azote dont l'extrémité alcool peut elle aussi jouer le rôle de nucléophile. Le Schéma 71 rassemble ainsi quelques exemples représentatifs des réactions impliquant les amidoalcools.⁷⁹

La partie supérieure gauche illustre l'attaque de nucléophiles azotés ou oxygénés sur les amidoalcools.^{79a-d} Les groupes de Jung et Sakaguchi se sont intéressés à la synthèse d'amidoalcools **179.1** portant un motif benzimidazole en α de la fonction carbonyle et ont obtenu un certain nombre de ces composés avec des rendements moyens à très bons.^{79a-c} Gelhaus et al. ont, quant à eux, substitué l'atome de brome par un phénol polysubstitué formant ainsi l'amidoalcool **179.2** avec un rendement moyen.^{79d} La partie supérieure droite présente la formation des oxazolidines **181.1** et **181.2** par réaction entre les deux fonctions nucléophiles de l'amidoalcool et, respectivement, un éther d'énol **180.1** et un émiacétal **180.2** issu de l'acétone.^{78e,79e} L'emploi du premier dérivé a permis à la société Agouron Pharma^{79e} d'accéder à l'oxazolidine **181.1** tandis que Kozikowski et coll.^{78e} ont opté pour le second et ont obtenu le composé désiré **181.2**. Du fait de la structure des amidoalcools la fonction alcool peut aussi réaliser des réactions intramoléculaires en s'additionnant, par exemple, sur le carbone portant l'atome de brome ou sur la fonction carbonyle menant respectivement à la formation de morpholinones **183** ou d'oxazolines **184** (Partie inférieure du Schéma 71).^{78a,790f-n} Les groupes de Tortorella, Wang et de la société Boehringer se sont ainsi intéressés à la synthèse des morpholinones **183.1** et y ont accéder en partant d'amidoalcools α -bromés **17** ne possédant pas de substituants au pied de l'atome de brome

⁷⁹ **Réactions avec amidoalcools** : (a) Sakaguchi, S.; Yoo, K. S.; O'Neill, J.; Lee, J. H.; Stewart, T.; Jung, K. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9326; (b) Harano, A.; Sakaguchi, S. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 61; (c) Yoshimura, M.; Shibata, N.; Kawakami, M.; Sakaguchi, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3512; (d) Dude, M.-A.; Kaepler, U.; Herb, M.; Schiller, M.; Schulz, F.; Vedder, B.; Heppner, S.; Pradel, G.; Gut, J.; Rosenthal, P.; Schirmeister, T.; Leippe, M.; Gelhaus, C. *Molecules* **2008**, *14*, 19; (e) Agouron Pharma, WO9817643, **1998**; (f) Bettoni, G.; Cellucci, C.; Ferorelli, S.; Perrone, R.; Tortorella, V. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2117; (g) Yang, H.; Goyal, N.; Ella-Menye, J. R.; Williams, K.; Wang, G. *Synthesis* **2012**, *2012*, 561; (h) Hedenström, M.; Holm, L.; Yuan, Z.; Emtenäs, H.; Kihlberg, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 841; (i) TenBrink, R. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 418; (j) Llinares, M.; Devin, C.; Azay, J.; Bergé, G.; Fehrentz, J. A.; Martinez, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 767; (k) Villeneuve, G.; DiMaio, J.; Drouin, M.; Michel, A. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1631; (l) Breton, P.; André-Barrès, C.; Langlois, Y. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2543; (m) Schrems, M. G.; Pfaltz, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6210; (n) Solvias Ag, US2011275826, **2011**.

($R^1 = R^2 = H$).^{78a,79f,g} Le grand nombre de conditions réactionnelles, toutes basiques, développées pour réaliser cette réaction peut expliquer, dans une certaine mesure, la variation importante de rendements obtenus dans ces différents exemples. Les équipes de Kihlberg, Tenbrick, Martinez et Villeneuve ont, en ce qui les concerne, travaillé à partir d'amidoalcools α -bromés possédant un substituant en α de la fonction carbonyle ($R^1 \neq H$) et ont obtenu les morpholinones correspondantes **183.2** avec des rendements moyens à très bons.^{79l-m} Pour ce qui est des oxazolines **184**, peu de synthèse à partir d'amidoalcools α -bromés ($m = 0$, $X = Br$) sont rapportées dans la littérature tandis que celles impliquant les β -chlorés ($m = 1$, $X = Cl$) le sont beaucoup plus. Ainsi, Langlois *et al.* ont formé avec un rendement moyen le composé **184.1** par réaction entre l'amidoalcool α -bromé *gem*-diméthylé ($m = 0$, $R_2 = R_3 = Me$) et le trichlorophosphate ($POCl_3$).^{79l} Les équipes de Pfaltz et de la société Solvias sont, de leur côté, parti d'amidoalcools β -chlorés ($m = 1$) et ont obtenu les composés correspondants **184.2** avec de très bons rendements.^{79n,m}

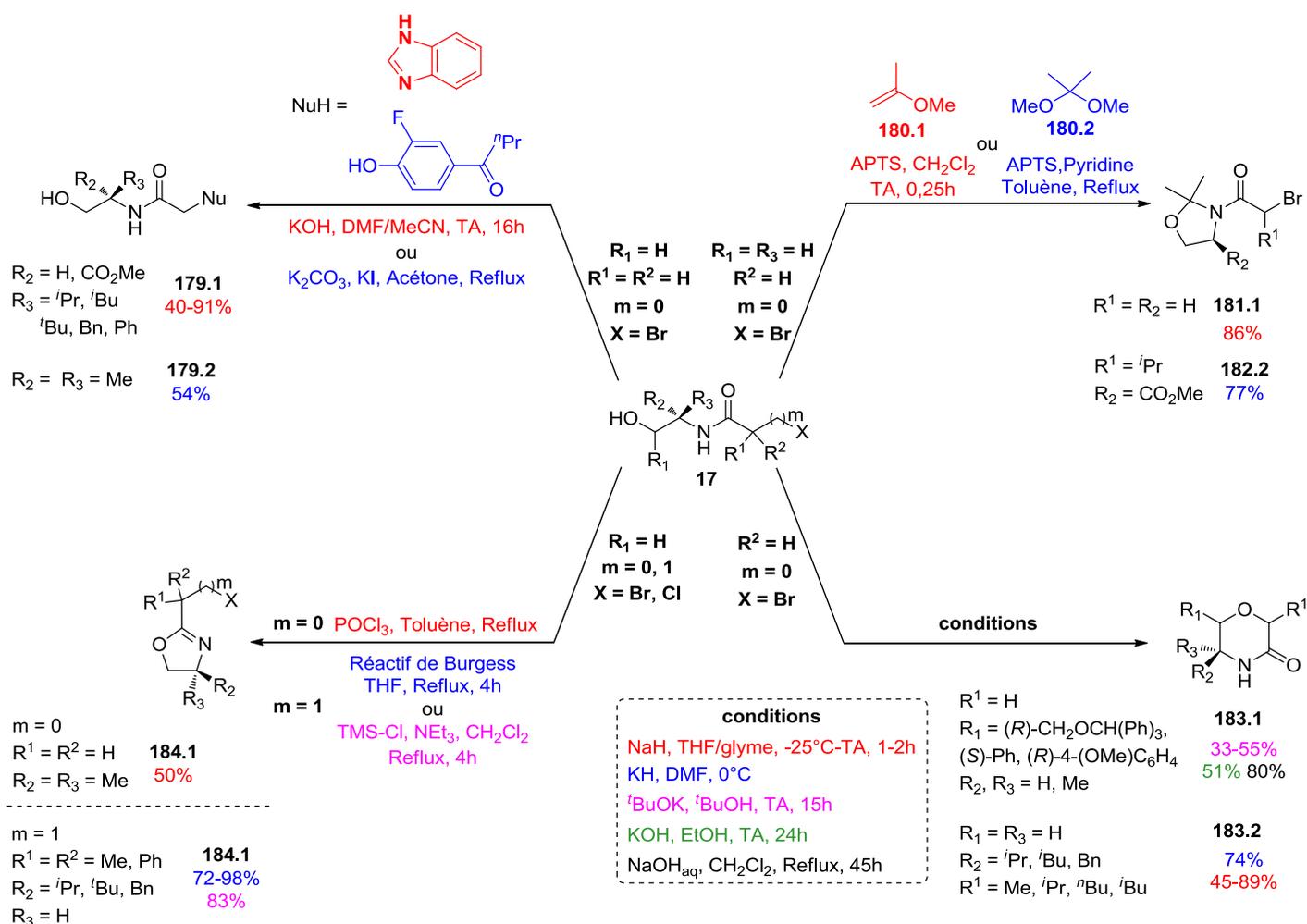


Schéma 71 : Réactions impliquant les amidoalcools

III. Synthèses des produits de départ utilisés au cours des réactions d'aza-MIRC et d'oxa-Michael/aza-MIRC

1) Synthèses des accepteurs de Michael

Le Schéma 72 rassemble l'ensemble des accepteurs de Michael mis en jeu dans nos réactions d'aza-Michael et d'oxa-Michael/aza-MIRC.

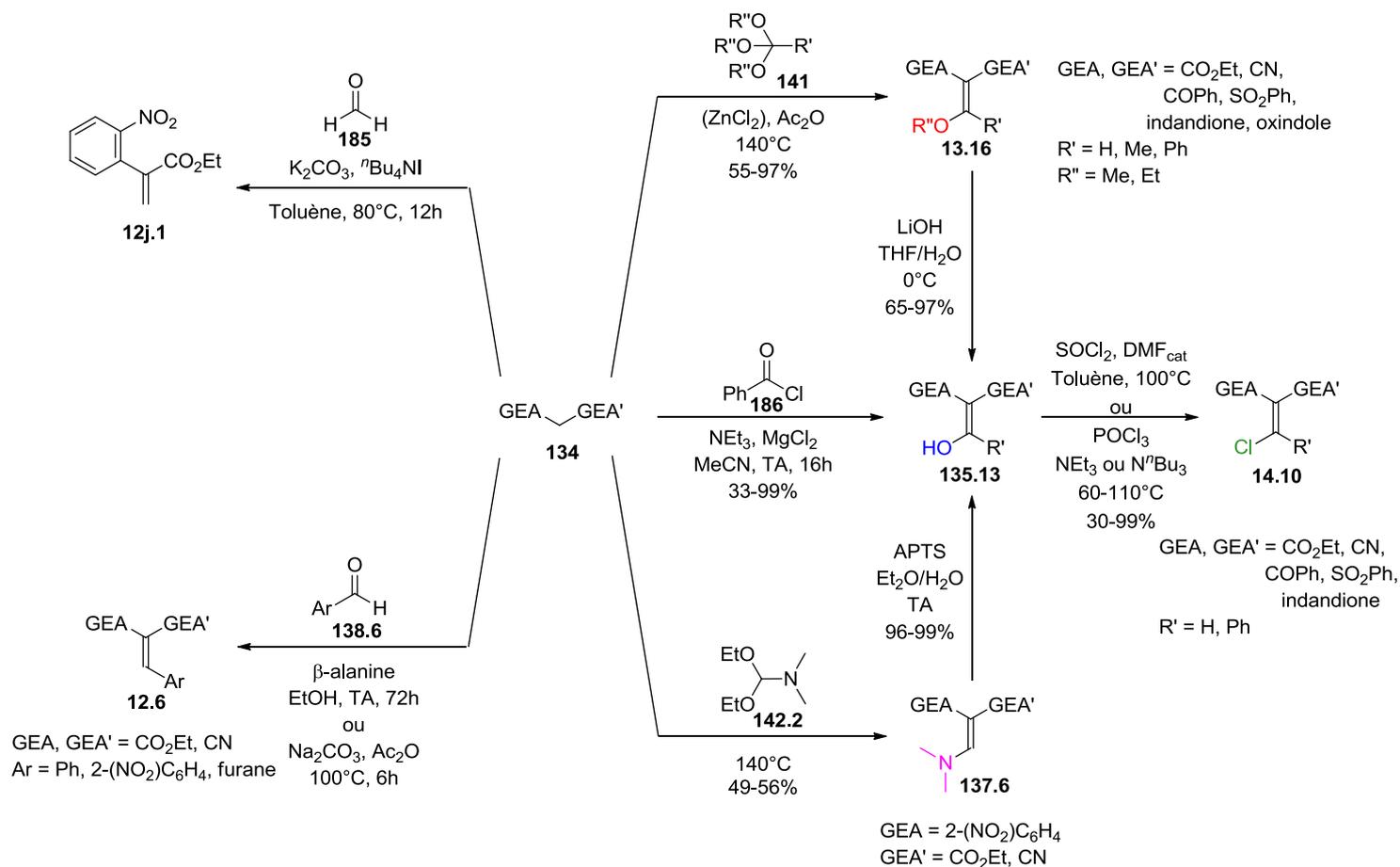


Schéma 72 : Synthèses des accepteurs de Michael diactivés

Parmi les substrats ayant déjà été synthétisés avant mon arrivée (partie de gauche du schéma) se trouve le disubstitué **12j.1** ($\text{R} = \text{R}' = \text{H}$) et les trisubstitués aromatiques **12.6** ($\text{R} = \text{Ar}$, $\text{R}' = \text{H}$). Ces deux types de composés ont été obtenus par réaction entre le méthylène actif **134** possédant les groupements électroattracteurs désirés et un aldéhyde (formaldéhyde pour **12j.1** et des benzaldéhydes ou furan-2-carbaldehyde pour **12.6**). La partie de droite illustre, quant à elle, les différents accepteurs ayant été synthétisés au cours de ma thèse. Parmi eux se trouvent les tri- ($\text{R}' = \text{H}$) et tétrasubstitués ($\text{R}' = \text{Me, Ph}$) alkoxyés **13.16** ($\text{R} = \text{OR}''$) qui ont été obtenus, avec des rendements bons à excellents, à partir des méthylènes actifs **134** et des dérivés trialkylés **141**. Deux accepteurs diméthylaminés **137.6** ($\text{R} = \text{NMe}_2$, $\text{R}' = \text{H}$) furent aussi synthétisés au moyen de la 1,1-diéthoxy-*N,N*-diméthylméthanamine **142.2**. Une grande partie des trisubstitués **13.16** ($\text{R}' = \text{H}$) et la totalité

des **137.6** ont ensuite été hydrolysés pour donner les composés hydroxylés correspondants **135.13** (R = OH, R' = H) avec des rendements bons à excellents. Comme cela a été présenté précédemment, les composés alkoxylés **13.16** ont nécessité une hydrolyse basique (LiOH, THF/H₂O) tandis que les homologues diméthylaminés **137.6** ont, eux, fait appel à une catalyse acide (APTS). Les accepteurs tétrasubstitués hydroxylés **135** (R = OH, R' = Ph) ont directement été obtenus, avec des rendements faibles à excellents, à partir des méthylènes actifs **134** par réaction avec le chlorure de benzoyle **186**. Enfin les accepteurs de Michael chlorés **14.10** (R = Cl) ont été synthétisés, avec des rendements faibles à excellents, par chloration des accepteurs hydroxylés correspondants **135.13** (R = OH).

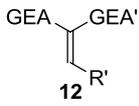
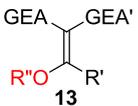
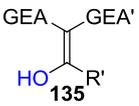
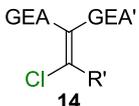
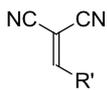
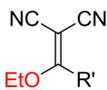
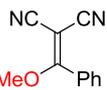
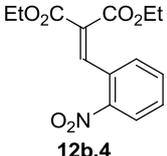
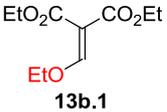
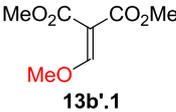
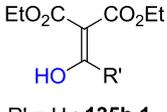
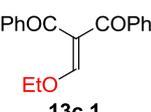
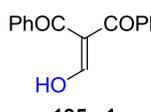
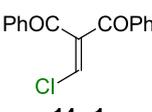
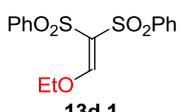
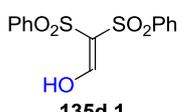
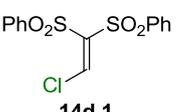
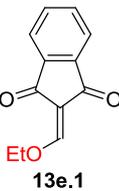
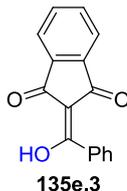
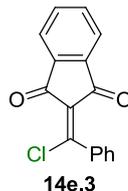
GEA/GEA'	 12	 13	 135	 14	
CN/CN (a)	 R' = Ph : 12a.3 4-(NO ₂)C ₆ H ₄ : 12a.4 furane : 12a.5	 R' = H : 13a.1 Me : 13a.2	 13a.3		
CO ₂ R/CO ₂ R (b)	 12b.4	 13b.1	 13b'.1	 R' = H : 135b.1 Ph : 135b.3	 R' = H : 14b.1 Ph : 14b.3
COPh/COPh (c)		 13c.1	 135c.1	 14c.1	
SO ₂ Ph/SO ₂ Ph (d)		 13d.1	 135d.1	 14d.1	
Indanedione (e)		 13e.1	 135e.3	 14e.3	

Tableau 1 : Présentation des tous les accepteurs de Michael symétriques employés au cours de cette thèse

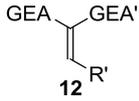
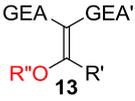
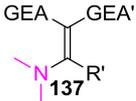
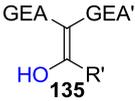
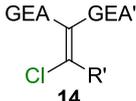
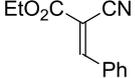
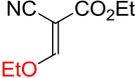
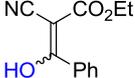
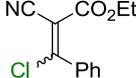
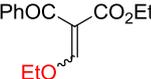
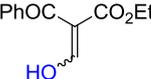
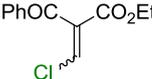
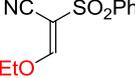
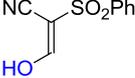
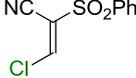
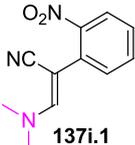
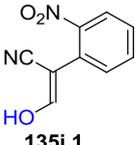
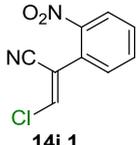
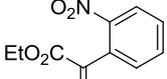
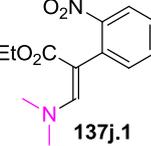
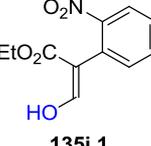
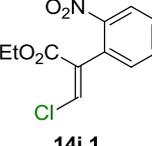
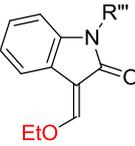
GEA/GEA'			et 		
CN/CO ₂ Et (f)	 R' = Ph : 12f.3 4-(NO ₂)C ₆ H ₄ : 12f.4 furane : 12f.5	 13f.1		 135f.3	 14f.3
COPh/CO ₂ Et (g)		 13g.1		 135g.1	 14g.1
CN/SO ₂ Ph (h)		 13h.1		 135h.1	 14h.1
CN/4-(NO ₂)C ₆ H ₄ (i)		 137i.1		 135i.1	 14i.1
CO ₂ Et/4-(NO ₂)C ₆ H ₄ (j)	 12j.1	 137j.1		 135j.1	 14j.1
Oxindole (k)		 R''' = Ac : 13k.1 Me : 13k'.1			

Tableau 2 : Ensemble des accepteurs de Michael dissymétriques employés au cours de cette thèse

2) Synthèses des dérivés aminés

L'amine β -bromée *N*-Cbz **19A** a été obtenue avec un bon rendement par réaction entre le sel d'ammonium de la 2-bromoéthanamine **160** et le chloroformiate de benzyle **187** (Schéma 72).

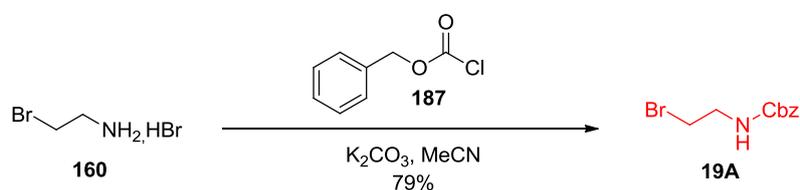


Schéma 72 : Voie de synthèse employée pour accéder à l'amide β -bromée **19A**

Un second type de dérivé aminé a été synthétisé afin de répondre aux spécificités de la réaction domino d'oxa-Michael/aza-MIRC, les amidoalcools **17**. Afin de pouvoir étudier tous les aspects de cette réaction, des versions racémiques et énantiométriques de ces composés ont été formés.

Le Schéma 73 présente la synthèse des amidoalcools racémiques **17A-I** obtenus à partir du substrat commun le 2-amino-2-méthyl-propan-1-ol **89.6**. Les composés **17A** et **17B** ont été isolés, avec des rendements moyens à bons, par réaction avec le bromure de bromoacétyle **170** ($m = 0$, $X = \text{Br}$) ou le chlorure de 3-chloropropionyle **178** ($m = 1$, $X = \text{Cl}$) dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3 , MeCN, -20°C).

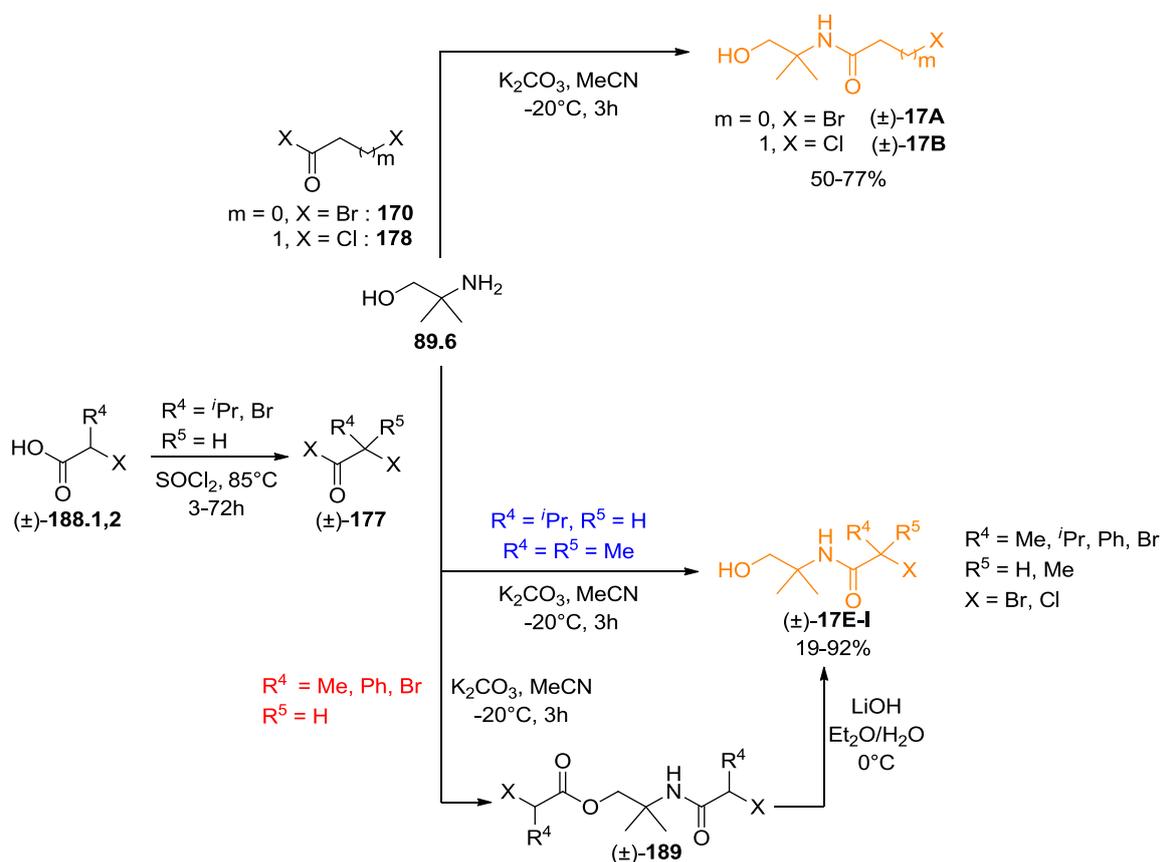


Schéma 73 : Synthèses des amidoalcools racémiques

L'accès aux composés substitués **17E-I** a, de son côté, nécessité l'emploi des halogénures d'acyles α -halogénés, α -substitués correspondants **177**. Une partie de ces composés n'étant pas commerciale, il a donc fallu les synthétiser à partir de leurs homologues acides carboxyliques **188.1,2** via une réaction de chloration au chlorure de thionyle (SOCl_2 , 85°C).

Les composés désirés **17E-I** ont ensuite été obtenus en une ou deux étapes en fonction de la réactivité intrinsèque des substrats employés. Alors que l'isopropylique ($R^4 = iPr$, $R^5 = H$) et le *gem*-diméthylé ($R^4 = R^5 = Me$) donnent directement accès aux amidoalcools **17** correspondants, le méthylé ($R^4 = Me$, $R^5 = H$), phénylé ($R^4 = Ph$, $R^5 = H$) et bromé ($R^4 = Br$, $R^5 = H$) entraînent la formation des sous-produits **189** issuent d'une réaction parasite entre la partie alcool libre de l'amidoalcool **17** et un second équivalent d'halogénure d'acyle **177**. Le passage par de tels intermédiaires implique donc une baisse drastique du rendement ainsi qu'une étape supplémentaire d'hydrolyse (LiOH, Et₂O/H₂O, 0°C) pour accéder aux composés désirés **17**.

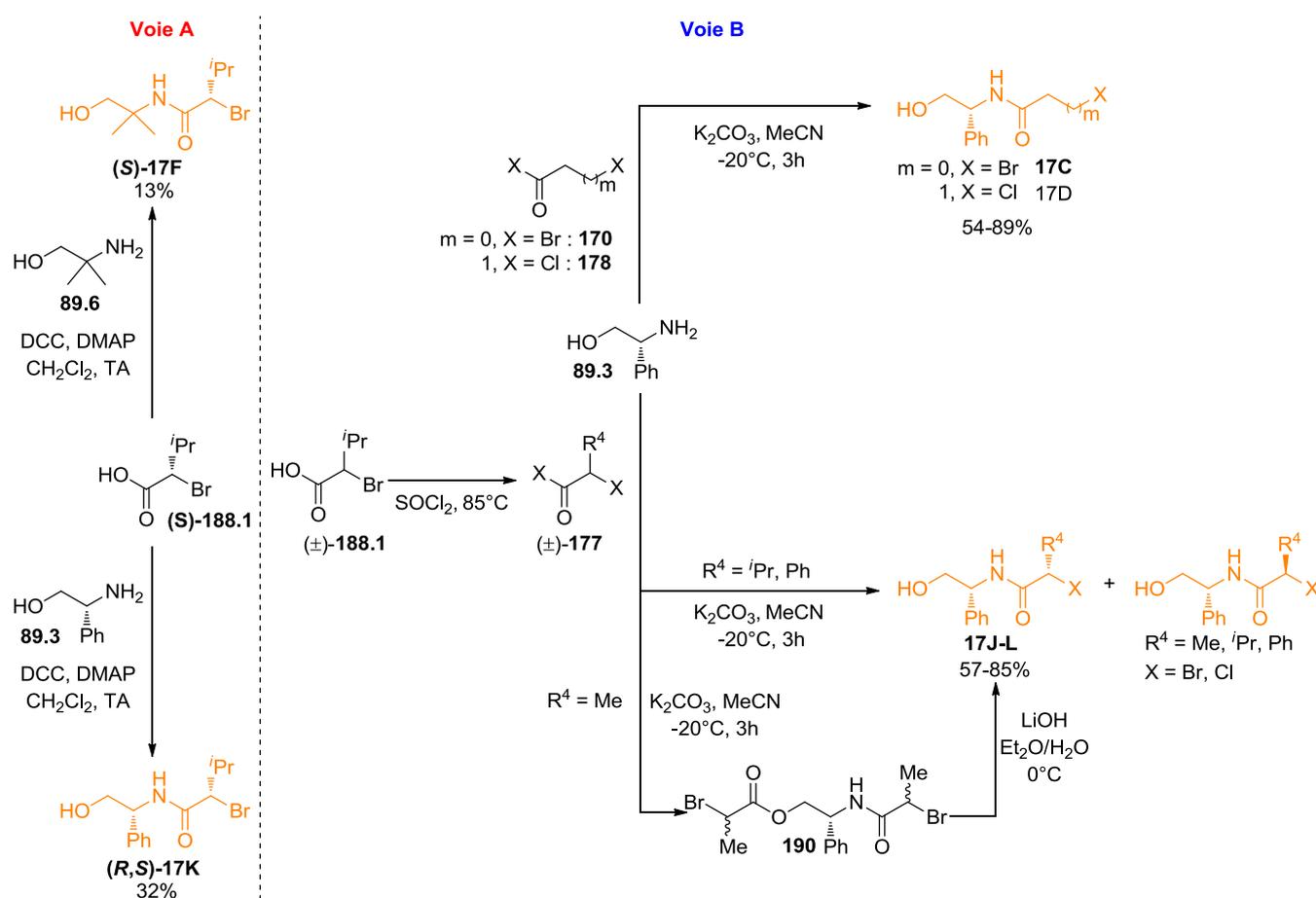


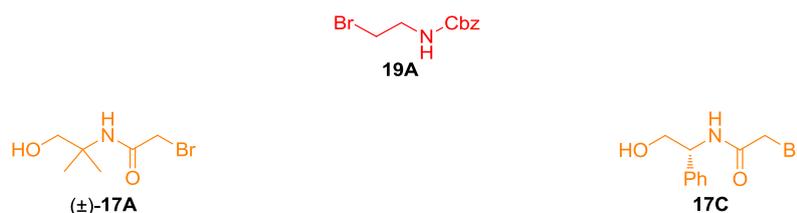
Schéma 74 : Synthèses des amidoalcools énantiométriques

Deux voies d'accès ont été employées pour atteindre les amidoalcools énantiométriques désirés (Schéma 74). La **voie A** permet ainsi d'accéder, *via* une réaction de type «couplage peptidique», aux amidoalcools substitués par un groupement isopropyle (**(S)-17F** et **(R,S)-17K**) en partant de l'acide carboxylique énantiométrique (**(S)-188.1**). L'intérêt de cette réaction est de former les amidoalcools dans des conditions douces évitant ainsi les éventuelles

épimérisations et garantissant donc le maintien de l'énantiopureté (*cf.* Chapitre 4-III-4a et 5b). Malgré les nombreux essais réalisés, seuls les conditions dicyclohexylcarbodiimide dans le dichlorométhane en présence de diméthylaminopyridine (DCC, DMAP, CH₂Cl₂) ont permis de former les amidoalcools désirés avec des rendements faibles mais une conservation totale de la pureté énantiomérique (ee = 98%). Les mauvais résultats obtenus avec ce type de réaction sont, sans doute, imputables à la présence de la fonction alcool susceptible de jouer le rôle de nucléophile, d'autant que la fonction amine est encombrée par la présence des groupements R² et R³. Le fait que le (*R*)-phénylglycinol **89.3** (R² = H, R³ = Ph) donne de meilleurs résultats que son homologue plus encombré 2-amino-2-méthyl-propan-1-ol **89.6** (R² = R³ = Me) aurait ainsi tendance à aller dans le sens de cette supposition.

La **voie B** est la même que celle employée pour accéder aux amidoalcools racémiques mais en partant, cette fois, de l'aminoalcool énanti enrichi (*R*)-phénylglycinol **89.3**. L'utilisation du bromure de bromoacétyle **170** (m = 0, X = Br) et du chlorure de 3-chloropropionyle **178** (m = 1, X = Cl) a donné respectivement accès aux amidoalcools **17C** et **17D** avec des rendements moyens à bons. Les composés polysubstitués ont, de leur côté, été obtenus par réaction avec les halogénures d'acyles racémiques **177**. Contrairement à la **voie A** qui emploie deux substrats énanti enrichis pour donner accès à un unique diastéréomère (*R/S* dans ce cas), la **voie B** est basée sur le fait que la réaction entre un substrat racémique et un énanti enrichi entraîne la formation de deux diastéréomères (*R/S* et *R/S*) pouvant être séparés. Les amidoalcools **17J-L** ont ainsi été synthétisés avec des rendements moyens à bons permettant ainsi d'étudier l'influence relative de chacun des deux centres stéréogènes portés (*cf.* Chapitre 4-III-4b).

En conclusion, nous venons de passer en revue les voies de synthèses ainsi que les utilisations de l'ensemble des produits de départ employés aux cours des études relatives à nos processus tandem (aza-MIRC) et domino (oxa-Michael/aza-MIRC).



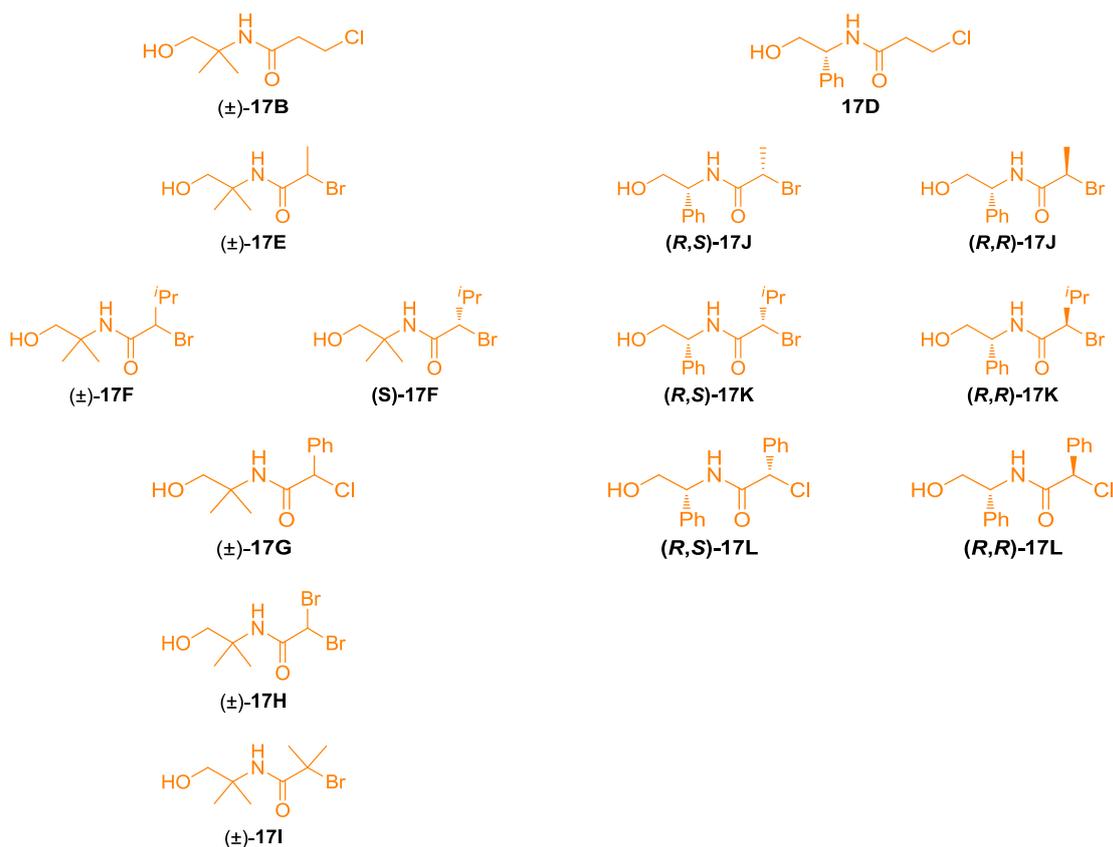


Tableau 3 : Présentation des tous les dérivés aminés employés au cours de cette thèse

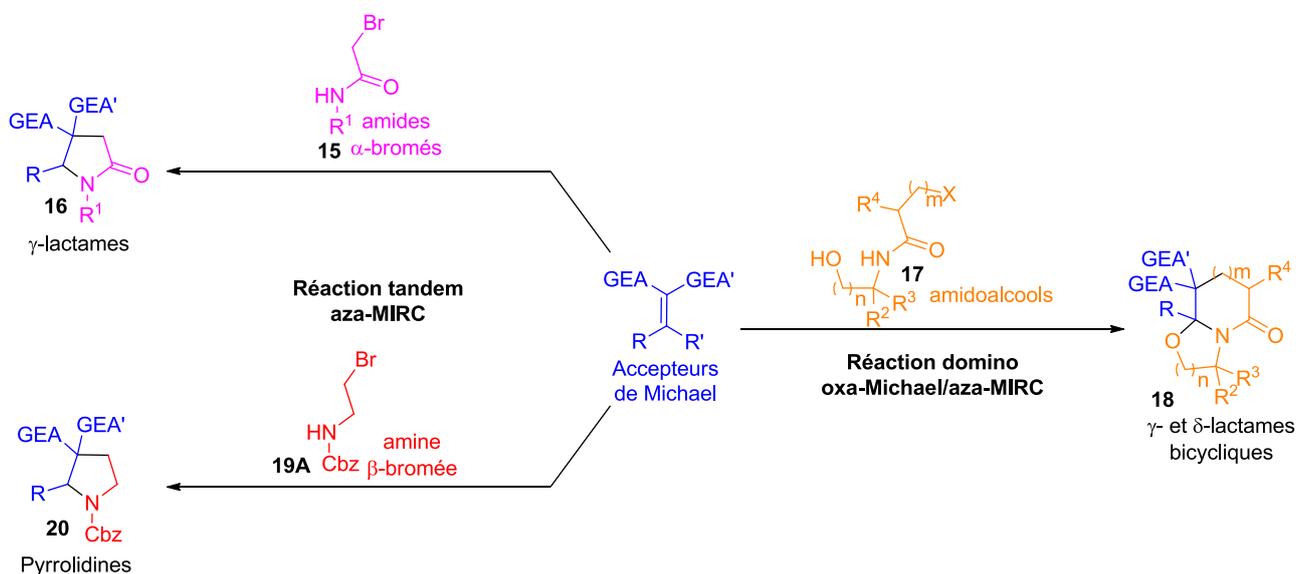


Schéma 75 : Illustration de l'emploi des produits de départ dans nos processus tandem et domino

Le Schéma 75 illustre l'emploi de ces différents substrats ainsi que les composés auxquels ils donnent accès. Les amides α -bromés **15** et l'amine β -bromée **19A** seront ainsi utilisés dans notre processus aza-MIRC pour former, respectivement, des γ -lactames **16** et des

pyrrolidines **20**, tandis que les amidoalcools **17** seront, de leur côté, mis en jeu dans la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC pour donner accès à des γ - et δ -lactames bicycliques **18**.

Chapitre 3 : Accès aux pyrrolidines et γ - lactames par séquence tandem aza-MIRC

Chapitre 3 : Accès aux pyrrolidines et γ -lactames par séquence tandem aza-MIRC

Comme son nom l'indique, ce chapitre sera entièrement dédié à la réaction tandem aza-MIRC (aza-Michael Induced Ring Closure). Dans la première partie, qui traite des travaux antérieurs ayant été réalisés sur cette dernière, nous verrons qu'elle fut initialement développée pour permettre d'accéder au motif γ -lactamique **16** (Schéma 76 - partie de gauche). La seconde partie sera, quant à elle, consacrée aux travaux effectués pendant mon doctorat. Ceux-ci ont porté sur l'utilisation de cette réaction pour accéder à un autre type d'hétérocycle des plus intéressants, les pyrrolidines **20** (Schéma 76 - partie de droite).

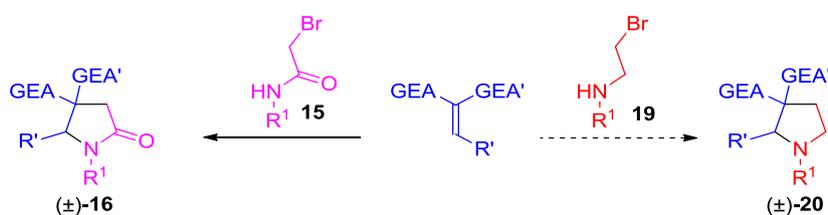


Schéma 76 : Structures ciblées

I. Travaux antérieurs : accès au γ -lactames monocycliques

En 2008, l'équipe havraise dans laquelle j'ai réalisé ma thèse, a émis l'hypothèse selon laquelle il serait possible d'accéder au motif γ -lactamique **16** *via* une réaction d'aza-MIRC entre des accepteurs de Michael diactivés et les amides α -bromés **15** (Schéma 77).^{1,80} Le mécanisme postulé de cette réaction est qu'en milieu basique l'amidure **15bis**, issu de la déprotonation **15** par une base, pourrait réaliser une réaction d'addition 1,4 sur la double liaison d'un accepteur de Michael puis qu'il s'en suivrait la fermeture du cycle lactamique par réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de l'atome de brome.

⁸⁰ **Travaux antérieurs du laboratoire** : (a) Saber, M.; Comesse, S. B.; Dalla, V.; Daïch, A.; Sanselme, M.; Netchitaïlo, P. *Synlett* **2010**, 2010, 2197; (b) Allous, I.; Comesse, S.; Sanselme, M.; Daïch, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 27, 5303.

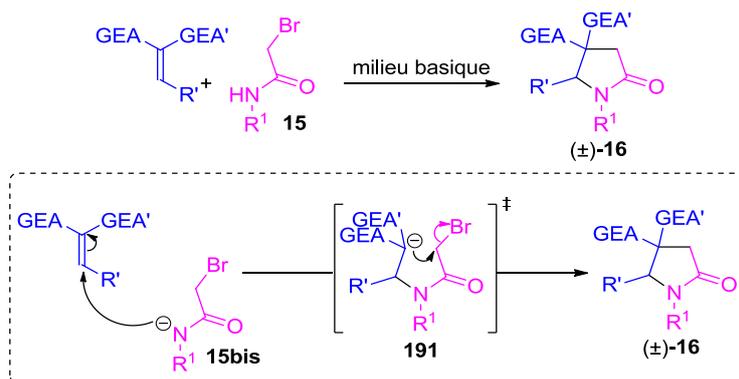


Schéma 77 : Nouvelle voie d'accès aux γ -lactames polysubstitués

Un premier test entre l'amide α -bromé **15A** et l'accepteur diactivé **12a.3** a confirmé leur hypothèse en donnant accès au γ -lactame correspondant **16Aa.3** avec des rendements fluctuants en fonction des conditions réactionnelles utilisées (Schéma 78 - *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5566).^{1a} Le meilleur résultat ayant été obtenu avec de l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane à température ambiante (NaH, THF, TA), ils ont continué l'étude de cette réaction en utilisant ces conditions. Afin de confirmer l'hypothèse selon laquelle cette méthode nécessite l'utilisation d'accepteurs de Michael très réactifs et donc diactivés plusieurs essais ont été réalisés avec des accepteurs monoactivés **192** mais aucun n'a permis d'accéder au lactame désiré **193A**. L'importance de la double activation de l'accepteur ayant été prouvée, ils ont porté leur attention sur l'influence de la nature du groupement R' placé au pied de l'accepteur. Les premiers résultats ayant démontrés que le groupement phényle (**12a.3** - R' = Ph) était parfaitement compatible avec la séquence réactionnelle, ils ont envisagé de le remplacer par une chaîne styrène (**12a.6** - R = CH=CHPh) offrant ainsi la possibilité d'une addition 1,6. Comme envisagé, l'emploi de ce nouveau groupement R' a entraîné la formation d'un mélange complexe de nombreux produits et sous-produits. Le γ -lactame **16Aa.6** a néanmoins bien été obtenu mais avec seulement un faible rendement démontrant bien l'importance de la nature du groupement R'.

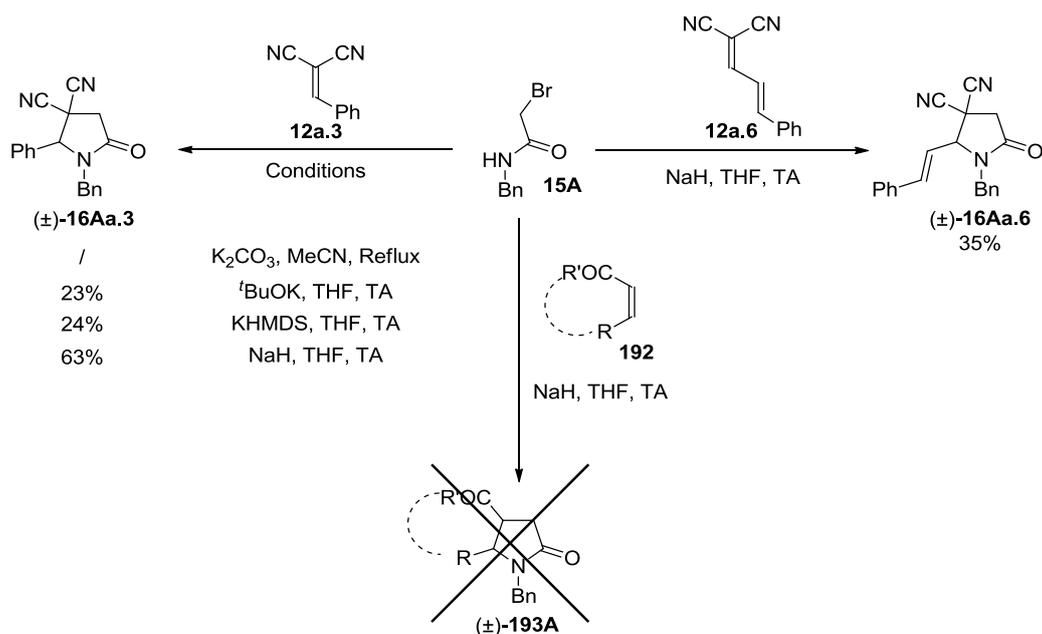


Schéma 78 : Premiers tests de réactivité

En se basant sur ces premiers résultats encourageants, ils ont décidé de continuer l'étude de cette réaction afin d'en définir les limites et les applications potentielles.

1) Synthèse de γ -lactames en série aromatique

Alors que la première partie de l'étude a portée sur l'accepteur de Michael, aucune modification de l'amide α -bromé n'avait, jusque-là, été réalisée. En se basant sur le mécanisme postulé, l'encombrement généré autour de l'atome d'azote par la présence du groupement R^1 devrait avoir un rôle prépondérant sur l'étape d'addition de Michael. Pour le démontrer, ils ont fait varier R^1 (Schéma 79) en utilisant des substituants de plus en plus encombrants et comme escompté, plus la gêne stérique augmente et plus le rendement diminue jusqu'à même empêcher l'addition pour le cas du groupement *tert*-butylique ($R^1 = tBu$).

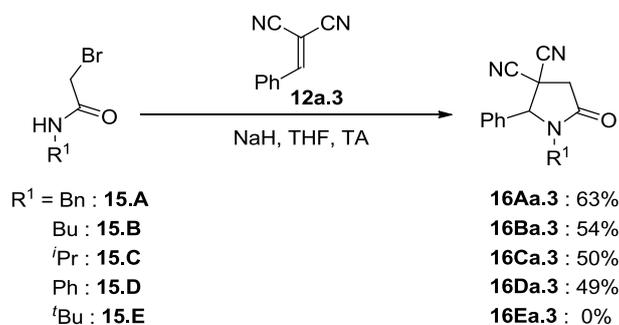


Schéma 79 : Effet de l'encombrement stérique du groupement R^1

En outre et du fait des résultats obtenus, l'utilisation de l'amide α -bromé benzylé **15.A** ($R^1 = \text{Bn}$) semble être un choix particulièrement judicieux vu que ce substrat présente bien souvent les meilleurs résultats et devrait permettre aussi une déprotection aisée de l'atome d'azote, possibilité très intéressante point de vue synthétique.

Les premiers résultats ayant démontré que la structure de l'accepteur de Michael influence grandement la réactivité, une modification des groupes électroattracteurs et/ou du groupement R pourrait entraîner de fortes variations en terme de réactivité et donc de rendement. En outre, l'utilisation d'accepteurs non symétriques donnerait accès à des γ -lactames possédant deux centres stéréogènes contigus et donc à la formation possible de deux diastéréomères. L'utilisation de l'accepteur dinitrile portant un groupement furane **12a.5** ($R' = \text{furane}$ - partie gauche du Schéma 80) au lieu de phényle ($R' = \text{Ph}$) a entraîné une légère baisse de rendement (53% vs. 63%) indiquant néanmoins que cette méthode tolère d'autre groupements aromatiques que le phényle. De plus, un test réalisé avec l'accepteur dissymétrique nitrile/ester phénylé **12f.3** ($\text{GEA} = \text{CN}$, $\text{GEA}' = \text{CO}_2\text{Et}$, $R' = \text{Ph}$) a permis d'accéder au γ -lactame correspondant **16Af.3** avec à la fois un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité.

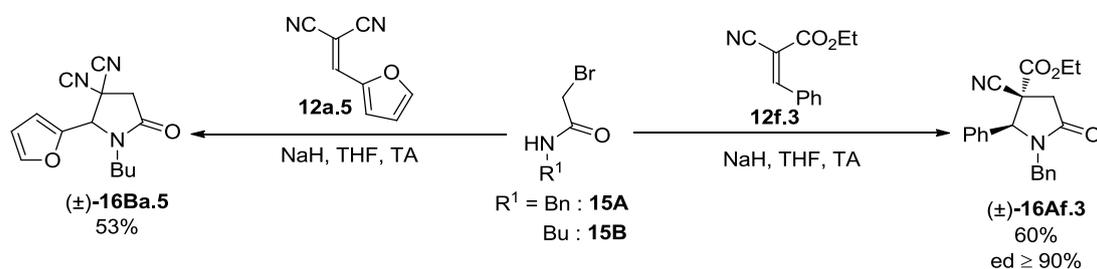


Schéma 80 : Etude de la réaction d'aza-MIRC

Fort de ces bons résultats, ils ont ensuite décidé d'appliquer cette méthode à la synthèse du squelette d'un alcaloïde naturel, la Martinelline **21** (Schéma 81). La Martinelline **21** et son dérivé l'acide martinellique **197** sont deux alcaloïdes isolés en 1995 par Varga *et al.* à partir de la racine de la *Martinella Iquitosensis*.⁸¹ Ils possèdent tous deux une structure tricyclique composée d'un cycle pyrrolidinique accolé à un motif tétrahydroquinoline, et présenteraient des activités biologiques dont notamment celle d'antagoniste de la bradikinine qui est une

⁸¹ **Isolement de la Martinelline et de l'acide martinellique** : Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682.

hormone impliquée, entre autre, dans le mécanisme de la douleur. Afin d'atteindre le motif désiré, ils sont donc parti de deux accepteurs, diester **12b.4** (GEA = GEA' = CO₂Et) et nitriles/ester **12f.4** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et), possédant un groupement R' *o*-nitrophényle et qui permettrait par réduction de générer la formation du troisième cycle.

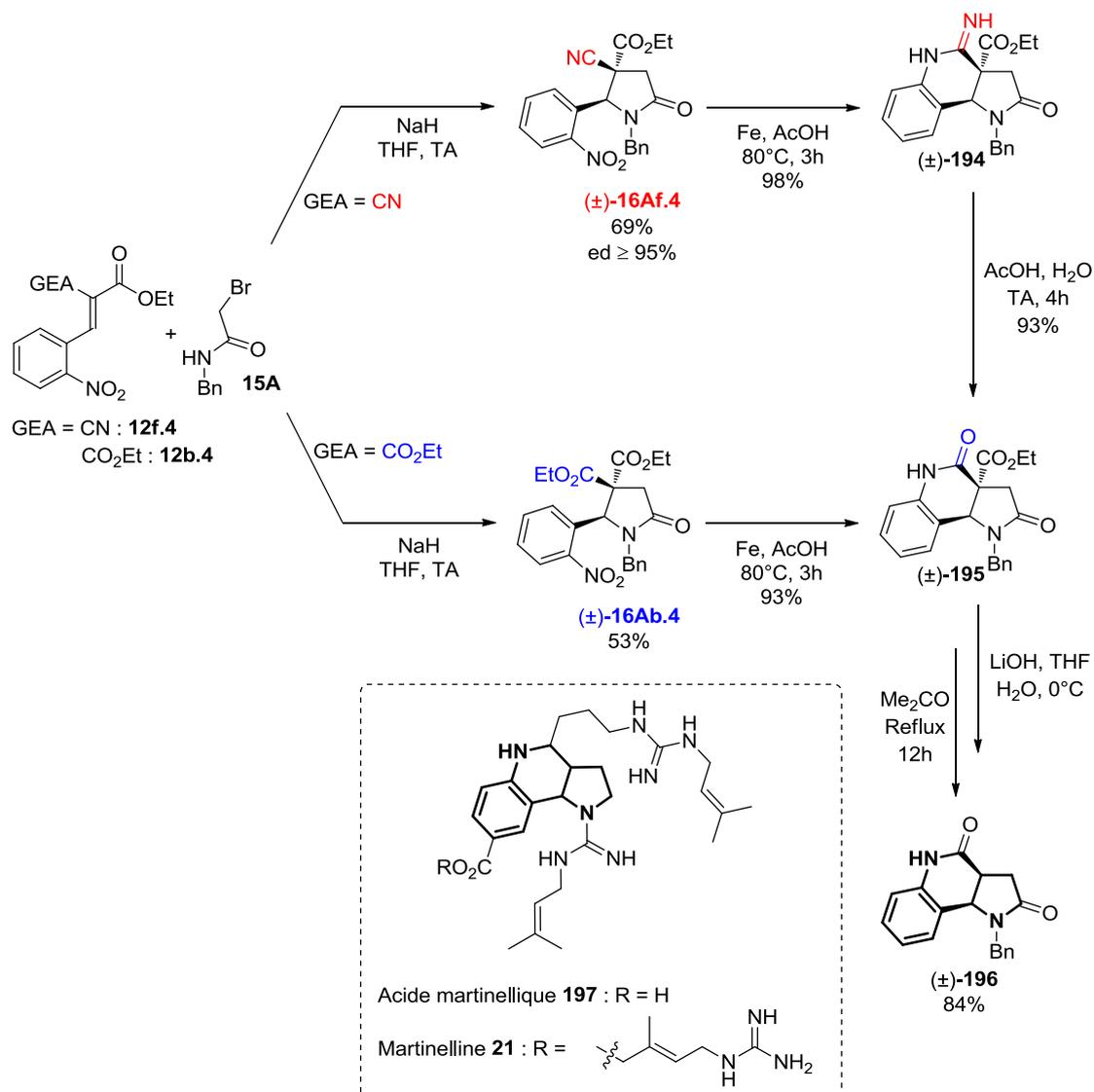


Schéma 81 : Application à la synthèse du squelette tricyclique de la (±)-Martinelline **21**

Le premier a donné accès à la pyrrolidine correspondante **16Ab.4** avec un rendement moyen tandis que le second, plus réactif, a fourni le composé **16Af.4** avec un meilleur rendement et de manière diastéréosélective. Afin de vérifier empiriquement la structure de la seconde pyrrolidine **16Af.4**, ils ont réalisé sa réduction. En effet, si, comme escompté, les groupements nitrile et R' se situent en *cis* l'un de l'autre, la fonction amine générée par réduction de la fonction nitro sera donc à même de cycliser sur la fonction nitrile formant ainsi le composé tricyclique **194**. Après 3h dans les conditions réductrices, fer/acide acétique

(Fe, AcOH, 80°C), ils ont obtenu le produit désiré avec un rendement quasi-quantitatif validant ainsi la structure de la pyrrolidine de départ **16Af.4**. Le composé **194** a ensuite été hydrolysé par un mélange acide acétique/eau (AcOH, H₂O, TA) et a donné accès après quelques heures au composé amide correspondant **195** avec un excellent rendement. Ce composé pouvant être obtenu en une seule étape en partant, cette fois, de la pyrrolidine diester **16Ab.4**, ils ont réalisé la réduction de cette dernière et ont obtenu le produit désiré **195** avec un excellent rendement. Enfin la décarboxylation de l'ester de la jonction de cycle a été réalisée fournissant **196** avec un bon rendement global.

2) Synthèse de γ -lactames en série alkoxy

Une seconde étude avait porté sur l'utilisation d'accepteurs de Michael possédant des groupements R alkoxy (R = OR'', R' = H - *Synlett.* **2010**, 2010, 2197).^{80a} L'utilisation de ce type de composé s'avère être intéressante car, d'une part, certains accepteurs sont commerciaux et, d'autre part, ils fournissent un accès rapide à des composés γ -lactamiques α -alkoxylés **16'** qui sont des substrats originaux pour la chimie des ions N-acyliminium (Schéma 82). Le traitement des γ -lactames **16'** par un acide devrait permettre de générer les intermédiaires N-acyliminium correspondants **198** qui seraient susceptibles de réagir avec des nucléophiles pour donner les γ -lactames α -substitués **199**. Cet avantage sera d'ailleurs exploité dans cette partie ainsi que dans celle dédiée aux applications situées à la fin de ce chapitre.

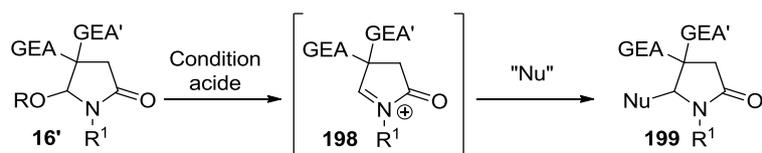


Schéma 82 : Fonctionnalisation via la chimie des ions N-acyliminium

Les résultats obtenus dans cette série ont été sensiblement meilleurs que dans la précédente avec des rendements allant de bons à très bons et toujours un excellent diastéréocontrôle (Schéma 83). L'utilisation d'accepteurs diester **13b.1** et **13b'.1** (GEA = GEA' = CO₂R' où R' = Me, Et) avec différents amides α -bromés **15** a permis d'accéder aux γ -lactames correspondants **16'A,F,Gb.1** avec des rendements de bons à très bons. L'accepteur dinitrile **13a.1** (GEA = GEA' = CN, R = OEt) semble, quant à lui, beaucoup plus réactif et de nouvelles conditions réactionnelles ont dû être mises au point pour pallier au problème de dégradation de ce substrat. Elles ont ainsi permis de grandement améliorer le rendement en

le faisant passer de 48% (NaH, THF, TA) à 89% (K₂CO₃, MeCN, Reflux). Enfin l'utilisation de l'accepteur nitrile/ester **13f.1** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et, R = OEt) a permis de synthétiser les γ -lactames **16'A,F-Hf.1** avec toujours un bon rendement mais aussi une excellente diastéréosélectivité.

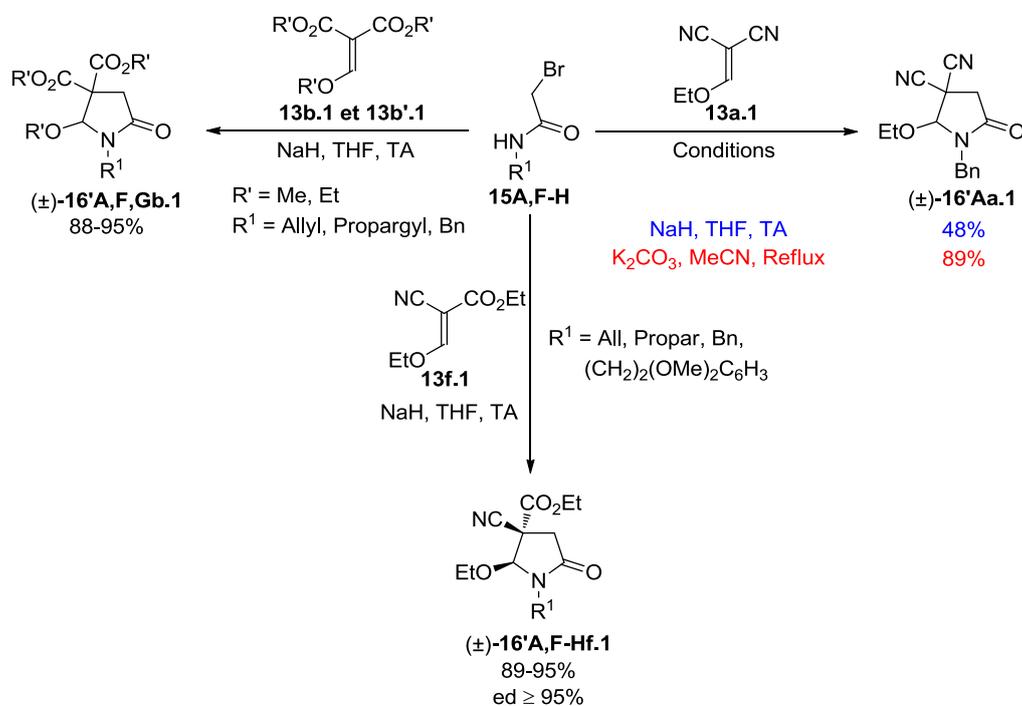


Schéma 83 : Résultats en série alkoxy

En dernier lieu, l'utilisation des accepteurs de Michael alkoxy avait été appliquée à la synthèse du squelette d'un alcaloïde naturel, la (+)-Crispine A **201** (Schéma 84). Celle-ci a été isolée en 2002 à partir de *Carduus crispus* par Zhao et coll.⁸² et présente des activités anticancéreuses. Afin d'y accéder ils ont tout d'abord synthétisé le γ -lactame **16'Hb.1** par réaction entre l'accepteur diester **13b.1** et l'amide α -bromé **15H**. Enfin la cyclisation intramoléculaire formant le motif tricyclique a été réalisée *via* une réaction de type Pictet-Spengler sur l'intermédiaire *N*-acyliminium **198.1** généré par l'action de l'acide trifluoroacétique (ATF) sur le composé lactamique **16'Hb.1** obtenu lors de l'étape précédente.

⁸² Isolement de la crispine A : Zhang, Q.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6795.

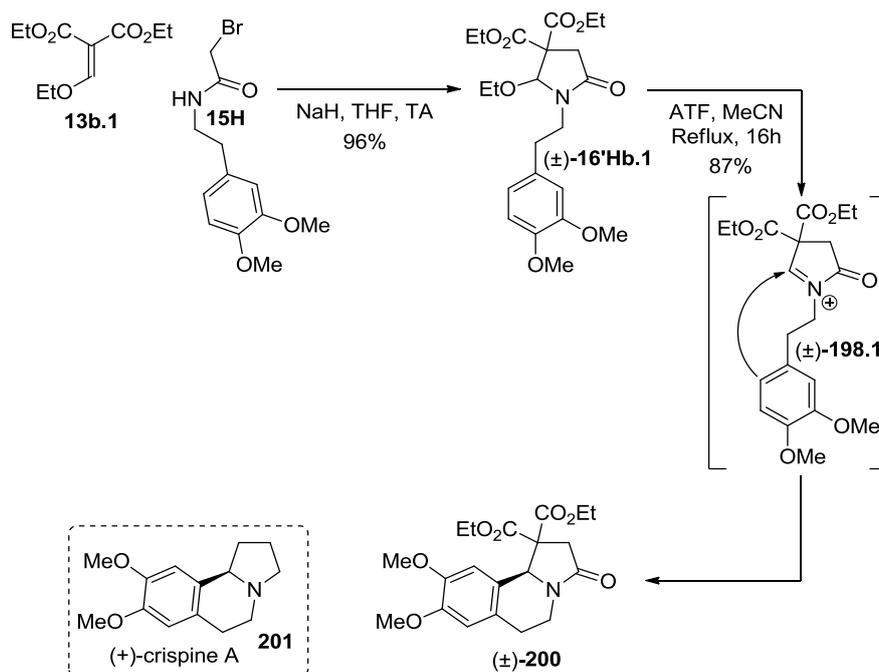


Schéma 84 : Application à la synthèse racémique du squelette de la (+)-Crispine A **211**

3) Synthèse de γ -lactames en série spiranique

Les bons rendements et l'excellente diastéréosélectivité obtenus dans les séries précédentes ont poussé notre groupe à relever le défi de la synthèse des molécules structurellement plus complexes que sont les spirooxindoles (*cf.* Chapitre 1 - *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 27, 5303).^{80b} Afin d'atteindre le motif désiré, ils ont décidé d'opter pour l'utilisation d'accepteurs de Michael possédant directement le squelette oxindolique **202k** (Schéma 85). Une première série d'essais ($R''' = \text{Bn}$) a été réalisée afin d'optimiser les conditions réactionnelles « classiques » (NaH, THF, TA) mises au point lors de travaux précédents (Schéma 78). Deux paramètres ont été modifiés lors de cette étude : la température qui est connue pour avoir une influence notamment sur la sélectivité des réactions, ainsi que le nombre d'équivalents de base qui s'est avéré, au cours des études antérieures, être parfois différent en fonction du substrat utilisé. Ils ont observé que l'augmentation de la température allait de paire avec celle du rendement (de 77% à -78°C jusqu'à 89% à reflux) mais entraînait aussi une baisse de la diastéréosélectivité (80% pour -78°C vs. 50% à reflux). En outre, l'augmentation du nombre d'équivalent de base provoque une baisse drastique de la sélectivité par épimérisation du centre stéréogène au pied de la fonction ester. Les conditions choisies ont finalement été : 1 équivalent de NaH dans le THF à -15°C car elles étaient le meilleur compromis entre rendement et excès diastéréoisomérique. L'utilisation d'autres groupes

protecteurs de l'azote de l'accepteur oxindolique ($R''' = \text{Ac}$ ou Boc), n'a mené qu'à des mélanges complexes contenant les formes déprotégées de l'accepteur et de l'attendu.

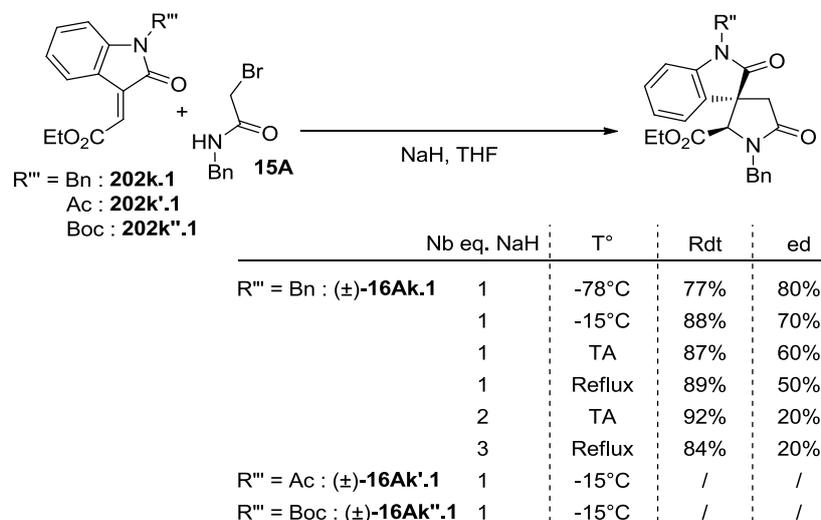


Schéma 85 : Etude de l'influence du groupement R''' et conditions réactionnelles

Une fois les conditions optimisées obtenues, la synthèse d'un certain nombre de spirooxindoles **16A,H-Lk.1** possédant des groupements R , R'''' et R^2 variés a été réalisée (Schéma 86).

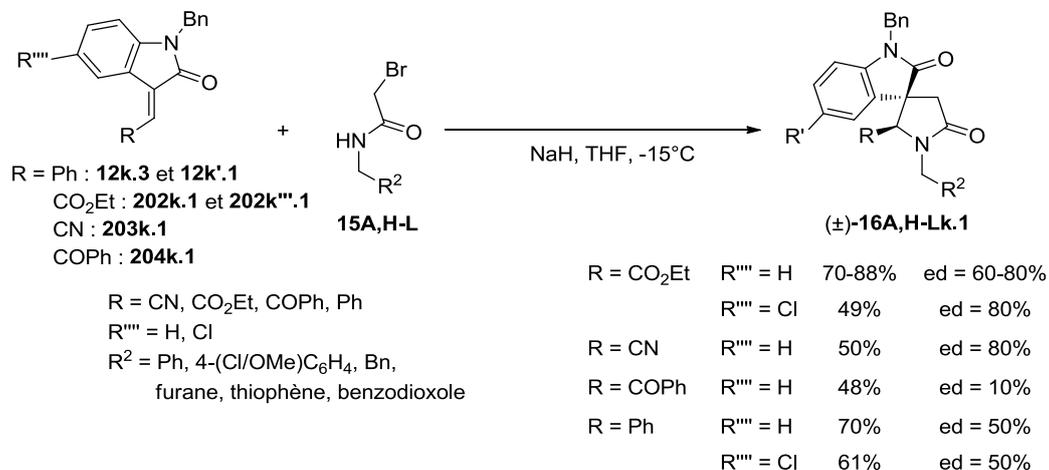


Schéma 86 : Suite de l'étude avec la variation des groupements R et R^2

Il est néanmoins intéressant de noter que les groupements R et R^2 portés respectivement par les accepteurs de Michael **15** les amides α -bromés et n'ont pas été choisis au hasard et offrent des possibilités de fonctionnalisations ultérieures telle que celle illustrée par la suite. Il a été observé que le rendement et la diastéréosélectivité dépendaient principalement des groupements R et R'''' portés par l'accepteur de Michael. Ainsi les rendements obtenus dans le cas où $R'''' = \text{Cl}$ sont à chaque fois inférieurs à leurs analogues hydrogénés (49% vs. 75%

pour R = CO₂Et et 61% contre 70% pour R = Ph). D'autre part, une baisse importante du rendement a été observée avec l'accepteur nitrile **203k.1** (R = CN) et celle-ci est même couplée à une chute drastique de la sélectivité dans le cas du dérivé cétone **204k.1** (R = C(=O)Ph).

Comme nous l'avons dit précédemment, le choix judicieux des substituants a permis d'appliquer cette séquence réactionnelle à la synthèse de spirooxindoles pentacycliques (Schéma 87). En partant des composés **16''A,H,Lk.1** où la fonction ester a été hydrolysée en acide carboxylique, ils ont réalisé la cyclisation intramoléculaire *via* une réaction de Friedel-Craft et obtenu les composés pentacycliques **205.1-4** avec des rendements moyens ainsi que des excès diastéréoisomériques variables.

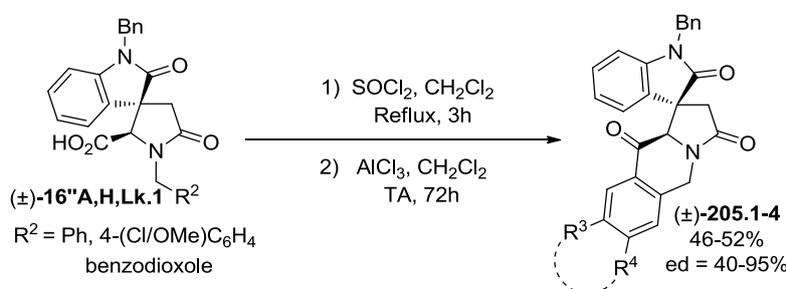


Schéma 87 : Application à la synthèse des spirooxindoles pentacycliques **205**

Pour conclure sur cette première partie, les chercheurs du laboratoire ont démontrés qu'il était bien possible d'accéder au motif γ -lactamique par leur processus d'aza-MIRC entre un accepteur de Michael diactivé et un amide α -bromé. De plus, ils ont développé plusieurs applications de cette séquence avec notamment l'accès à des motifs polycycliques d'intérêts tels que ceux d'alcaloïdes naturels.

II. Nouvelle étude : accès aux pyrrolidines et applications de cette réaction tandem à la synthèse de molécules naturelles

Le motif pyrrolidinique est présent dans un très grand nombre de molécules naturelles et synthétiques. De ce fait il a et fait toujours l'objet d'études de la part de très nombreux chercheurs comme indiqué dans le premier chapitre. Néanmoins, la formation stéréocontrôlée de pyrrolidines possédant un carbone quaternaire asymétrique reste toujours un défi de taille et peu d'exemples y font référence. Ayant réussi, avec succès, à accéder à des composés γ -lactamiques **16** possédant un centre stéréogène quaternaire

contrôlé (cf. Chapitre 3-I), nous avons décidé de tenter d'appliquer cette méthode de synthèse aux pyrrolidines **20** (Schéma 88 - partie de gauche).⁸³

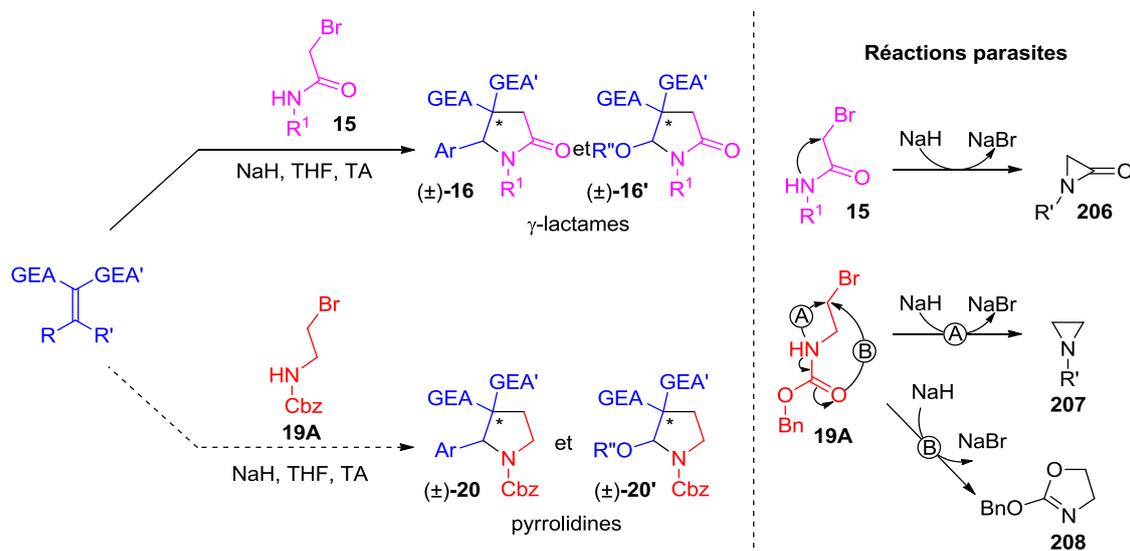


Schéma 88 : Application du processus tandem aza-MIRC à la synthèse de pyrrolidines **20**

Afin d'y parvenir il a donc fallu remplacer les amides α -bromés **15** par un homologue « non carbonylé » **19A**. Avec cette modification de substrat, nous avons dû faire face à de potentielles réactions parasites de cyclisations intramoléculaires du composé aminé sur lui-même (Schéma 88 - partie de droite).⁸⁴ Dans le cas des amides α -bromés **15**, la réaction secondaire menant à la formation d' α -lactames **206** était fortement défavorisée, vis-à-vis de la réaction d'aza-MIRC, et aucune trace de tels composés cycliques n'avait été observée.^{84a,b} Néanmoins, cette réaction parasite est beaucoup moins défavorisée dans le cas de l'amine β -bromée **19A** et la formation du sous-produit aziridinique **207** pourrait donc potentiellement avoir lieu (Voie A).^{84c} En outre, la présence du groupement Cbz porté par l'azote peut, comme nous l'avons vu précédemment (cf. Chapitre 2-II-1b), aussi engendrer la formation de l'oxazoline **208** (Voie B).^{84d,e}

⁸³ **Synthèse de pyrrolidines via la réaction tandem** : (a) Le Goff, R.; Lawson, A. M.; Daïch, A.; Comesse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1818; (b) Görmen, M.; Le Goff, R.; Lawson, A. M.; Daïch, A.; Comesse, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2174.

⁸⁴ **Cyclisation intramoléculaire des produits de départ aminés** : (a) Hoffman, R. V.; Zhao, Z.; Costales, A.; Clarke, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5284; (b) Coutts, I. G. C.; Southcott, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 767; (c) Hodgson, D. M.; Hughes, S. P.; Thompson, A. L.; Heightman, T. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3453; (d) Orlek, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1699; (e) Orlek, B. S.; Borrett, G. T.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1299.

1) Synthèse des pyrrolidines en série aromatique

Les premiers essais ont été réalisés avec des groupements R' aromatiques portés par les accepteurs de Michael **12**, et avec l'amine β -bromée **19A** dont l'azote est substitué par le groupe protecteur carbamate de benzyle (Cbz).^{85a} Le Schéma 89 présente les résultats obtenus avec à la fois des accepteurs symétriques (**12a.3-5** et **12b.4**) et dissymétriques (**12f.3-5**).

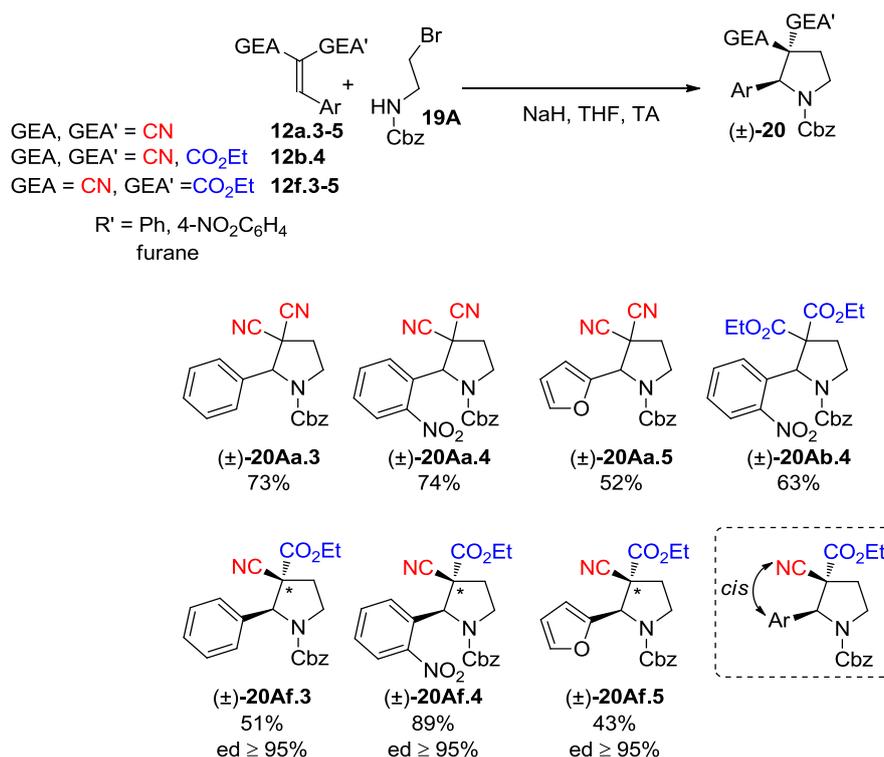


Schéma 89 : Synthèse de pyrrolidines en série aromatique

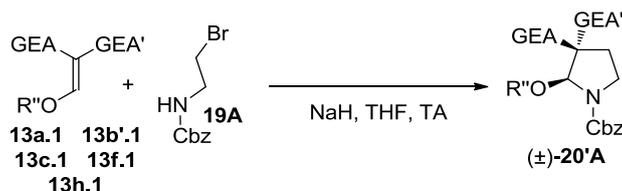
Comme espéré et contrairement à nos craintes vis-à-vis de la réactivité intrinsèque du substrat aminé **19A**, les pyrrolidines ont été obtenues avec des rendements moyens à bons en fonction de l'accepteur mis en jeu.⁸⁵ On observe ainsi une variation du rendement lorsque l'on substitue le cycle aromatique (**20Af.3** par rapport à **20Af.4**) ou qu'on passe d'un groupement R' phényle à furane (**20Aa.3** vs. **20Aa.5** et **20Af.3** vs. **20Af.5**). En outre il est important de noter que, comme escompté, l'utilisation du groupement ester (GEA = CO₂Et) qui possède un pouvoir électroattracteur plus faible que celui du nitrile (GEA = CN) entraîne de fait une baisse de la réactivité et donc du rendement. Enfin, dans le cas des accepteurs dissymétriques nitrile/ester **12f.3-5** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et), les pyrrolidines **20Af.3-5** sont

⁸⁵ En l'absence d'accepteurs de Michael, les produits secondaires **207** et **208** sont obtenus dans nos conditions réactionnelles.

obtenues avec une très bonne diastéréosélectivité et avec toujours une relation *cis* entre le groupement aromatique et la fonction la moins encombrée, à savoir le nitrile.

2) Synthèse des pyrrolidines en série alkoxy

Des essais ont ensuite été réalisés avec une post-doctorante du Laboratoire, le Docteur Meral Gormen, en employant cette fois des groupements R alkoxy (R = OMe, OEt) portés par les accepteurs de Michael (Schéma 90).^{83b}



GEA, GEA' = CN, CO₂R, COPh, SO₂Ph
R, R'' = Me, Et

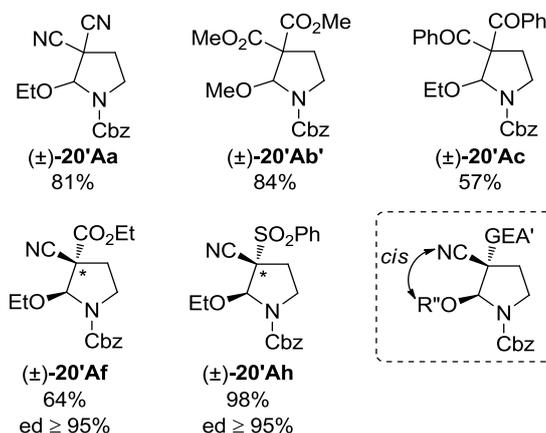


Schéma 90 : Synthèse de pyrrolidines en série alkoxy

La tendance générale est la même que pour les γ -lactames **16** avec une augmentation sensible des rendements par rapport à la série aromatique. En outre une plus grande diversité, en termes de groupements électroattracteurs, a été introduite avec l'utilisation d'une cétone ou encore d'une sulfone. En comparant les résultats obtenus avec les accepteurs symétriques dinitrile **136Ca.1** (GEA = GEA' = CN) et diester **137Ca.2** (GEA = GEA' = CO₂Me), nous observons que l'influence des groupements électroattracteurs semble être beaucoup plus faible dans cette série (**202b.1** vs. **202b.2**). Seul l'accepteur diphenylcétone **138Ca.1** (GEA = GEA' = COPh) entraîne une baisse plus sensible du rendement (**202b.3**). Pour ce qui est de la version asymétrique, les pyrrolidines **202b** sont toujours obtenues avec une excellente diastéréosélectivité démontrant une fois encore le potentiel de cette voie d'accès. La diastéréosélectivité de la réaction étant apparemment d'ordre stérique,

l'utilisation d'un groupement GEA' plus encombrant que l'ester (GEA' = CO₂Et) devrait donc exacerber la différenciation stérique vis-à-vis du groupement nitrile (GEA = CN). Ainsi, l'utilisation de l'accepteur nitrile/sulfone **143Ca.1** (GEA = CN, GEA' = SO₂Ph) a permis d'accéder à la pyrrolidine correspondante **202b.5** avec toujours un excellent excès diastéréoisomérique. En outre, l'utilisation du groupement sulfone a démontré que l'encombrement stérique généré par un groupement électroattracteur encombrant ne gênait en rien le processus de cyclisation.

Enfin, l'accès à de telles pyrrolidines α -alkoxylées **20'** s'avère être très intéressant du point de vue synthétique car, comme nous l'avons vu précédemment avec les γ -lactames **16'** (cf. Chapitre 3-I-2), elles sont potentiellement fonctionnalisables *via* la chimie des ions *N*-acyliminium (Schéma 91). Cette caractéristique sera d'ailleurs exploitée à la fin de ce chapitre dans la partie dédiée aux applications.

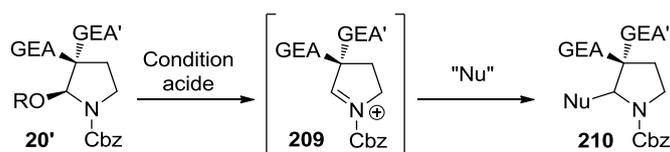


Schéma 91 : Fonctionnalisation possible *via* la chimie des ions *N*-acyliminium

3) Applications à la synthèse totale ou formelle d'alcaloïdes

Notre méthode tandem ayant donné des résultats satisfaisants dans le cadre de la synthèse des pyrrolidines **20** et γ -lactames **16**, nous avons souhaité démontrer qu'elle pouvait aussi fournir un accès rapide et efficace à d'autres motifs plus complexes. Nous avons tout particulièrement porté notre attention sur le motif spirooxindolique du fait de sa présence au sein d'un très grand nombre de molécules naturelles et synthétiques dont une partie est, d'ailleurs, connue pour être biologiquement active (cf. Chapitre 1-I-3). Néanmoins, nous ne nous sommes pas cantonné à ce seul motif et avons aussi réalisé la synthèse du squelette polycyclique de la molécule naturelle Martinelline **21**.

a. Synthèses totales de la (\pm)-Coerulescine **6**

Comme il a été vu antérieurement, la Coerulescine **6** est le membre de la famille des spirooxindoles possédant la structure la plus simple et présente un motif pyrrolidinique *N*-méthylé accolé au squelette oxindolique au moyen d'une jonction spiranique. La présence de ce motif pyrrolidinique présentant deux substituants en β de l'azote comme dans le cas

de notre réaction tandem nous a amené à rechercher s'il n'était pas possible d'accéder à cette molécule par notre méthode. Néanmoins deux obstacles restaient encore à franchir : la synthèse du motif oxindolique ainsi que l'absence de groupement en α de l'azote et de la jonction spiranique. Après réflexion, nous avons développé deux voies d'accès différentes mais complémentaires (Schéma 92). Ainsi, La **voie A** utilise un accepteur de Michael **12j.1** ne possédant pas de groupement dans sa partie basse nous affranchissant ainsi du problème de la substitution en α de l'azote et de la jonction de cycle, mais présentant des groupes électroattracteurs précurseurs du motif oxindolique et nécessitant donc de le former à posteriori. La **voie B**, quant à elle, fait appel à un accepteur oxindolique **13k.1** possédant un groupement éthoxy qu'il faudra enlever ultérieurement pour obtenir la structure désirée. Enfin, une dernière voie utilisant un accepteur de Michael oxindolique ne possédant pas de groupement sur sa partie basse avait, bien évidemment, été envisagée mais avait dû être abandonnée à cause de l'extrême instabilité du substrat de départ qui ne permettait tout bonnement pas son utilisation.

La **voie A** débute par la réaction d'aza-MIRC entre le carbamate β -bromé **19A** (obtenu en une étape par réaction entre l'amine β -bromée **160** et le chloroformiate de benzyle) et l'accepteur o-nitrophényle/ester **12j.1** (obtenu en une étape à partir du 2-(2-nitrophényl)acétate d'éthyle **134j**) et donne ainsi accès, avec un bon rendement, à la forme racémique de la pyrrolidine **20Aj.1**. L'étape suivante consiste à réaliser la réduction de la fonction nitro puis sa cyclisation sur la fonction ester pour former le motif oxindolique. Le premier test a été réalisé avec du fer dans l'acide acétique à chaud (Fe, AcOH, 80°C, 19h) et a fourni de manière quantitative le produit **211**. Nous avons ensuite décidé de tester des conditions d'hydrogénations qui devraient normalement être capable de réaliser à la fois la réduction du nitro, la cyclisation sur la fonction ester ainsi que la déprotection de l'atome d'azote de la partie pyrrolidine. La méthode classique au palladium sur charbon dans l'éthanol à chaud (Pd/C, EtOH, 40°C) sous atmosphère d'hydrogène a donné après 28h le produit cyclisé et déprotégé **212** avec un rendement moyen. Ayant observé des traces de l'intermédiaire non cyclisé, nous avons ensuite testé, dans les mêmes conditions, une seconde espèce palladiée susceptible d'assister la cyclisation : le catalyseur de Pearlman (Pd(OH)₂/C). Un premier essai sur 26h nous démontra que notre intuition était bonne puisqu'aucune trace de l'intermédiaire non cyclisé n'était observable. Le brut réactionnel

présentait néanmoins des traces de produits de dégradation ce qui a été confirmé par un rendement moyen proche de celui obtenu avec le palladium sur charbon. Fort de ces observations, un second test a été réalisé dans ces mêmes conditions mais sur une période de temps sensiblement plus courte (16h) nous permettant ainsi d'obtenir le composé spirooxindolique **212** avec un excellent rendement.

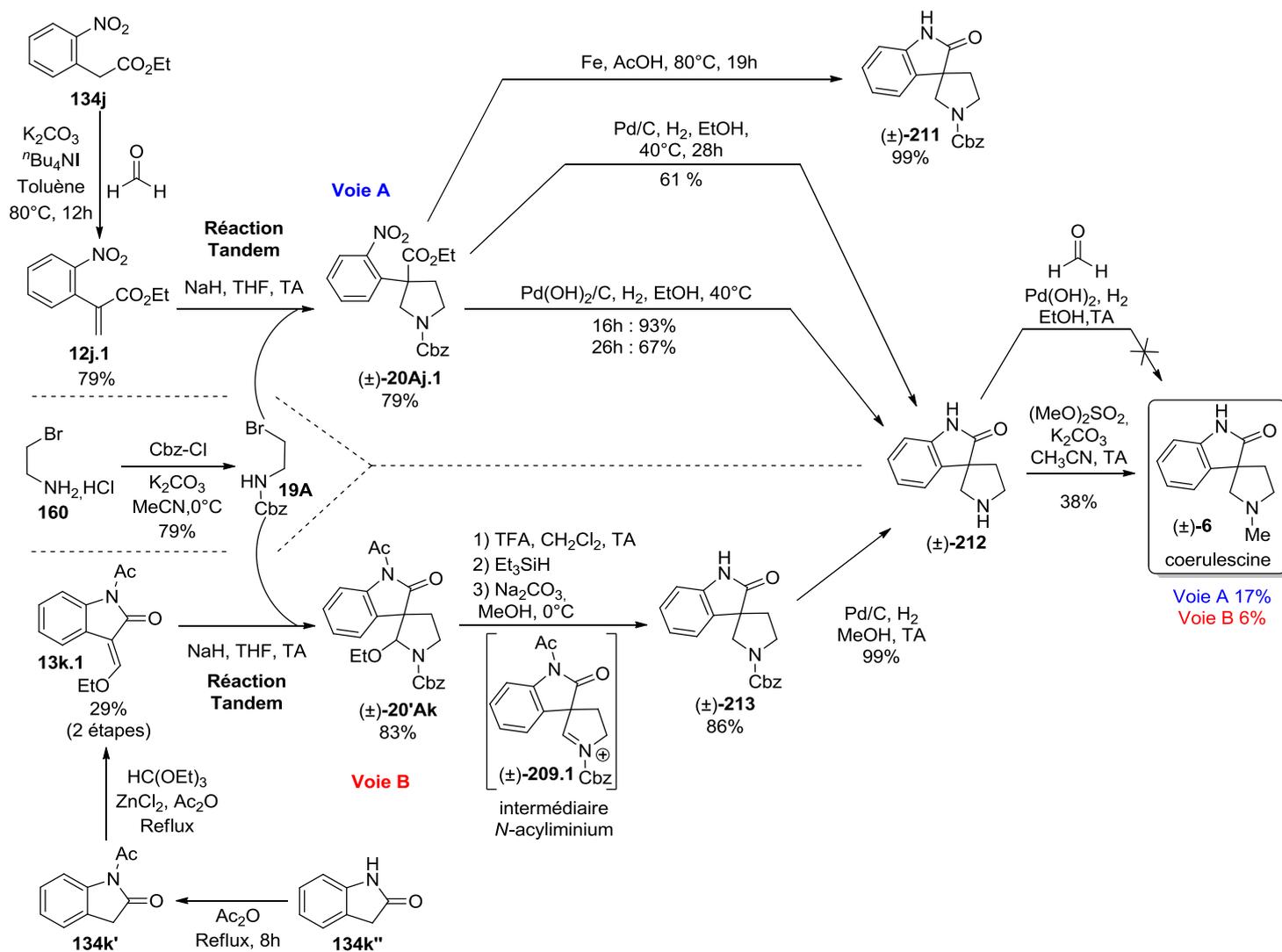


Schéma 92 : Voies de synthèse de la (±)-Coerulescine 6

Enfin, la dernière étape de cette synthèse permettant d'accéder à la (±)-Coerulescine 6 est la méthylation de la fonction amine de la partie pyrrolidine. Nous avons, tout d'abord, essayé de réaliser cette réaction connue sur ce substrat en faisant réagir le composé **212** avec du formaldéhyde en milieu réducteur (HCHO, Pd(OH)₂/C, H₂, EtOH, TA). Ces conditions étant assez proches de celles utilisés pour accéder à **212**, il pourrait ainsi être envisageable de passer directement de la pyrrolidine **20Aj.1** à la (±)-Coerulescine 6 par une réaction

séquencée faisant intervenir le processus de réduction/cyclisation/déprotection mis au point auparavant avec l'alkylation de la fonction amine. Malheureusement cette méthode ne nous a permis pas d'accéder au composé désiré **6** et seule la dégradation du produit spiranique **212** a été observée. L'utilisation d'une seconde condition réactionnelle ((OMe)₂SO₂, K₂CO₃, MeCN, TA) a permis d'accéder au composé désiré **6** avec un rendement moyen. En conclusion, la **voie A** offre donc un accès rapide (4 étapes) avec un rendement global de 17% à la (±)-Coerulescine **6**.

La **voie B** débute, elle aussi, par la réaction d'aza-MIRC mais cette fois entre l'accepteur de Michael oxindolique **13k.1** (obtenu en deux étapes à partir de l'oxindole **134k''**) et le carbamate β-bromé **19A**. Le composé spirooxindolique correspondant **20'Ak** est ainsi obtenu avec un très bon rendement (l'excès diastéréoisomérique n'a pas été déterminé sachant que le carbone portant le groupement éthoxy n'est plus asymétrique à partir de l'étape suivante n'influençant donc en rien le reste de la séquence). La seconde étape consiste à remplacer le groupement éthoxy par un hydrogène. Cette substitution se fait *via* la chimie des ions *N*-acyliminiums telle que présentée au cours de chapitres précédents. Cette étape consiste, tout d'abord, à générer l'intermédiaire *N*-acyliminium **209.1** par action de l'acide trifluoroacétique (TFA CH₂Cl₂, TA), puis à le faire réagir avec le triméthylsilane (Et₃SiH). A l'issue de la réaction, un mélange entre l'attendu **213** (minoritaire) et le produit possédant toujours le groupement acétyl sur l'atome d'azote du motif oxindolique (majoritaire) a été obtenu. La dernière partie de cette étape a donc consisté à désacétyler le second composé au moyen du carbonate de sodium dans le méthanol à 0°C (Na₂CO₃, MeOH, 0°C). A l'issue de cette seconde étape, seul le produit désiré **213** est isolé avec un rendement global de 86%. L'étape suivante a impliqué une réaction de déprotection du carbamate conduisant à l'intermédiaire commun **212** de manière quasi quantitative. La dernière étape consiste, comme pour la **voie A**, en la méthylation de l'azote de la fonction amine pour donner la (±)-Coerulescine **6** avec un rendement global de 6%.

Si nous comparons les deux voies d'accès, on note que la seconde comporte plus d'étapes et donne un rendement global plus faible. Néanmoins, elle possède l'avantage notable de passer par le composé spirooxindolique **20'Ak** qui ouvre la porte à des fonctionnalisations diverses de la position en α de l'azote et de la jonction de cycle grâce à la chimie des ions *N*-

acyliminiums. A titre d'exemple, il serait à priori possible d'accéder à la structure de la (±)-Elacomine **214** en partant des substrats adéquats (Schéma 93).

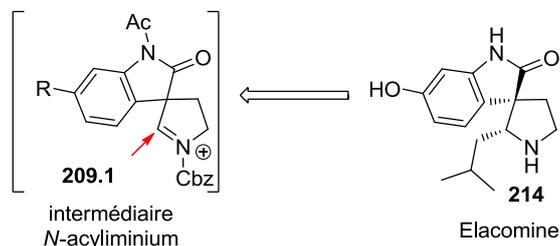


Schéma 93 : Exemple d'une autre structure potentiellement atteignable via la voie B

b. Accès au squelette de la (±)-Martinelline **21**

Intéressé par la structure atypique de cet alcaloïde naturel et le fait de montrer que la simple modification structurale des accepteurs de Michael pouvait permettre d'accéder à d'autres motifs très différents, nous avons donc développé cette courte voie d'accès au squelette tricyclique de la (±)-Martinelline **21** (Schéma 94).

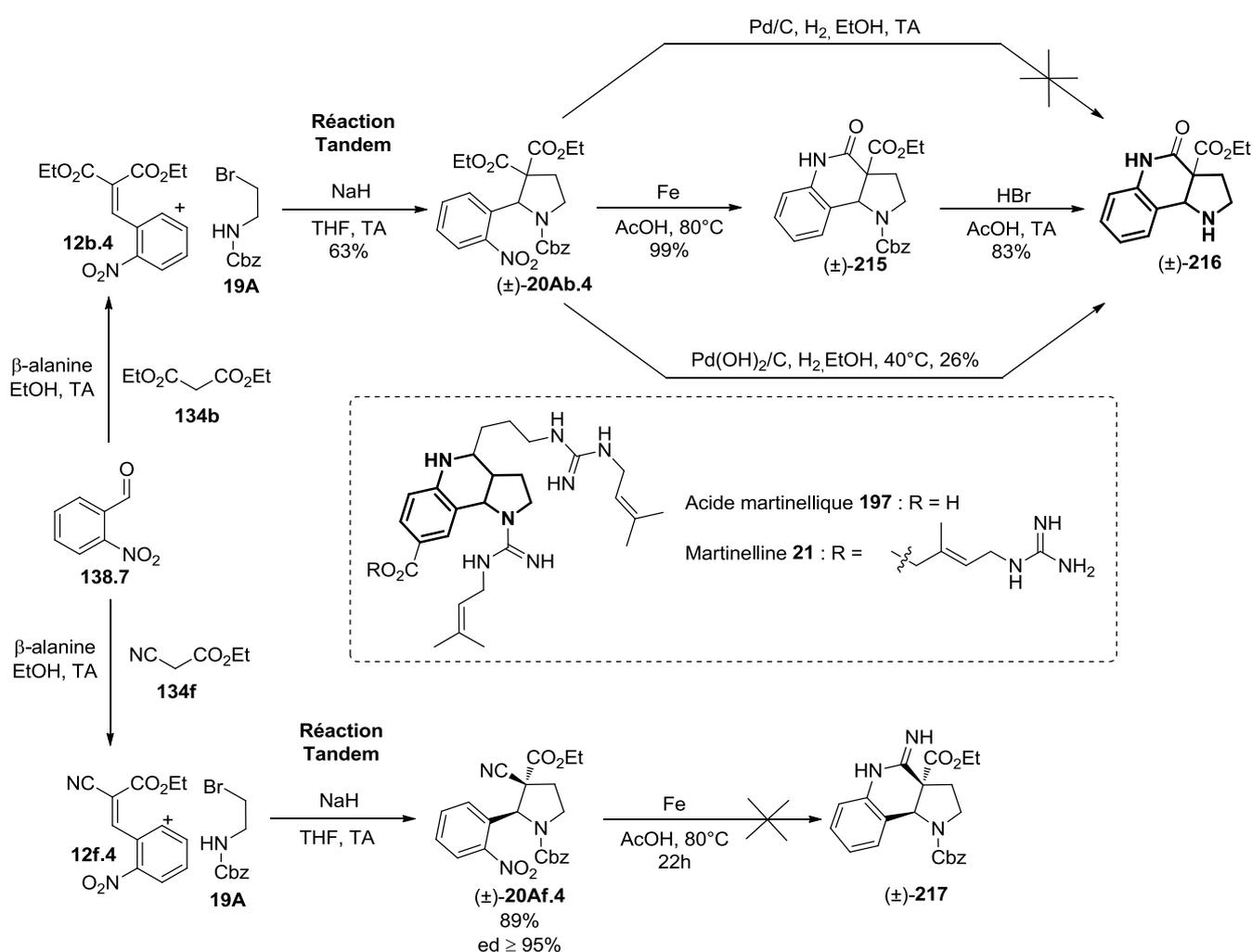


Schéma 94 : Synthèse du squelette tricyclique de la (±)-Martinelline 21

La première étape de cette synthèse est la séquence aza-MIRC entre l'accepteur diester/o-nitrophényle **12b.4** (obtenu en une étape par réaction entre le malonate d'éthyle **134b** et le 2-nitrobenzaldéhyde **138.7**) et le carbamate β -bromé **19A**. La pyrrolidine correspondante **20Ab.4** est ainsi obtenue avec un rendement de 63%. Comme cela a été vu avec la synthèse de la Coerulescine (*cf.* Chapitre 3-II-3a), la séquence de réduction de la fonction nitro/cyclisation/déprotection de l'azote de la pyrrolidine peut être effectuée en une seule ou plusieurs étapes suivant les conditions employées. Dans un premier temps, nous avons souhaité réaliser l'intégralité de cette séquence en une seule étape au moyen des conditions d'hydrogénations employées antérieurement. Ainsi l'utilisation du palladium sur charbon (Pd/C, H₂, EtOH) a entraîné la formation d'un mélange complexe ne présentant aucune trace du produit voulu **216** tandis que le catalyseur de Pearlman (Pd(OH)₂/C, H₂, EtOH) a fourni le composé attendu avec un faible rendement. L'analyse du second brut réactionnel présentant toujours des traces du produit réduit mais non cyclisé, nous avons réitéré la réaction sur une durée plus importante (6j contre 22h initialement) mais malheureusement aucune amélioration n'a été observée. A la lumière de ces résultats, nous avons donc opté pour une méthode en deux étapes *via*, tout d'abord, la réduction de la fonction nitro/cyclisation par le couple fer/acide acétique (Fe, AcOH, 80°C) puis la déprotection de l'atome d'azote à l'acide bromhydrique (HBr, AcOH, TA) qui a fournis le produit désiré **216** avec un bon rendement sur les deux étapes de 82%.

Nous avons ensuite envisagé de réaliser la synthèse du composé tricyclique en partant de l'accepteur de Michael plus réactif nitrile/ester **12f.4** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et). La pyrrolidine correspondante **20Af.4** a ainsi été obtenue en faisant réagir l'accepteur nitrile/ester **12f.4** (obtenu en une étape à partir du 2-cyanoacétate d'éthyle **134f** et du 2-nitrobenzaldéhyde **138.7**) et le carbamate **19A**. L'étape suivante a ensuite consisté à réduire la fonction nitro au moyen du couple fer/acide acétique (Fe, AcOH, 80°C) mais, contre toute attente, aucune trace du produit désiré **217** n'a été observée alors qu'en série γ -lactamique (*cf.* Chapitre 3-I-1), ces mêmes conditions avait permis d'accéder rapidement et de manière quasi-quantitative au produit correspondant **194**. Outre le fait que ce résultat, des plus inattendu, ai remis en cause tout l'intérêt de cette seconde voie d'accès, celui démontra une

fois encore les différences de réactivités inhérentes à ces deux structures pourtant si proches.

Chapitre 4 : La réaction domino d'oxa- Michael/aza-MIRC

Chapitre 4 : La réaction domino d'oxa-Michael/aza-MIRC

Ce chapitre aura pour sujet une réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC développée au laboratoire qui permet de passer d'accepteurs de Michael simples à des composés bislactamiques polysubstitués. Dans la première partie, nous ferons un bref retour sur la réaction de Meyers qui est la réaction de choix pour la synthèse de bislactames et verrons ainsi comment se positionne notre réaction domino. La seconde partie de ce chapitre sera dédiée au premier travail ayant porté sur cette réaction (Schéma 94 - partie de gauche). La dernière partie sera consacrée à l'ensemble des travaux, relatifs à cette réaction, réalisés au cours de cette thèse (Schéma 94 - partie de droite). Celle-ci sera composée d'une étude méthodologique poussée comprenant plusieurs séries de composés, ainsi que d'une étude mécanistique (en collaboration avec le Pr. Martel de l'Université du Mans) permettant d'expliquer la majeure partie des résultats obtenus.

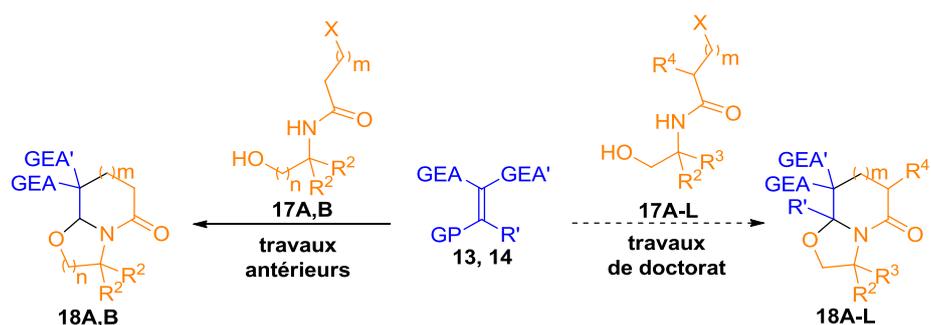


Schéma 95 : Accès à des bislactames par réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC

I. Présentation et intérêts du processus oxa-Michael/aza-MIRC

Il n'existe, à l'heure actuelle, que peu de méthodes permettant d'accéder directement à des γ - et δ -lactames bicycliques à partir de substrats simples. Parmi celles-ci, la plus utilisée reste de loin la lactamisation de Meyers qui a été présentée dans le premier chapitre (cf. Chapitre 1-II-3a). Cette méthode, bien que très efficace, possède néanmoins des limitations notamment pour ce qui est de la substitution du cycle lactamique. En effet, malgré les quelques succès obtenus par des groupes tels que celui d'Amat, la fonctionnalisation contrôlée de la partie haute du cycle lactamique reste un problème récurrent.

1) Accès aux lactames bicycliques substitués en α de la jonction de cycle

A notre connaissance, le groupe de Meyers n'a rapporté qu'un seul exemple de synthèse directe d'un bislactame possédant un ou des substituant(s) en α (relatif au cycle lactamique) de la jonction de cycle (Schéma 96).^{46a} ils ont ainsi obtenu le composé **90a.3** avec un rendement moyen mais une très bonne diastéréosélectivité. L'utilisation d'un céto-ester portant deux fois le même substituant méthyle leur a permis de s'affranchir des problèmes de sélectivité liés au mécanisme de cette réaction. En effet, en partant d'un substrat **88.4** racémique, ils auraient vraisemblablement obtenu un mélange contenant au moins les deux diastéréomères **90a.4** et épi-**90a.4bis** découlant des deux énantiomères du céto-ester de départ.

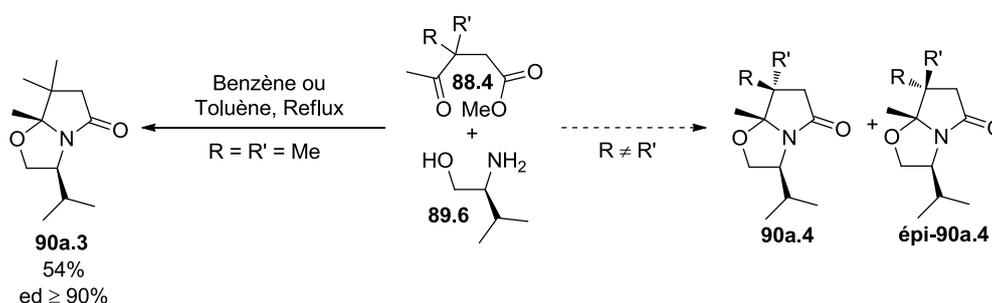


Schéma 96 : Synthèse par Meyers du lactame **91a.3** disubstitué en α de la jonction de cycle

Le groupe du Pr Amat a eu l'idée d'utiliser le principe du dédoublement cinétique dynamique (ou DKR pour Dynamic Kinetic Resolution) en partant de substrats chiraux ou pro-chiraux afin d'induire une sélectivité à la formation du centre stéréogène placé en α de la jonction de cycle.⁸⁶ Le principe d'un dédoublement est de permettre d'obtenir préférentiellement un des deux produits issus d'un mélange racémique de substrats. Au cours du temps plusieurs méthodes ont été développées afin d'atteindre un tel résultat, néanmoins nous ne nous intéresserons ici qu'à deux en particulier. La première, appelée **dédoublement cinétique**, est basée sur le fait que les deux énantiomères (nommés ici S_A et S_B) d'un produit de départ S racémique ne réagissent pas à la même vitesse au cours de la réaction (Schéma 97 - partie de gauche). Si on suppose que la constante de vitesse de l'énantiomère S_A est supérieure à celle de l'énantiomère S_B ($k_A > k_B$) alors le produit P_A issu de S_A se formera donc plus rapidement que P_B qui provient de S_B et pourra donc être isolé préférentiellement. Néanmoins, cette méthode possède le fâcheux désavantage d'être

⁸⁶ **Revue sur le dédoublement cinétique dynamique** : (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291; (b) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Backvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321.

limitée à un rendement maximal de 50%, correspondant à la conversion totale de S_A , pour espérer avoir un excès énantiomérique proche de 100%.

La seconde, nommée **dédoublément cinétique dynamique** (Schéma 97 - partie de droite), joue, quant à elle, à la fois sur la cinétique (k_A et k_B) de formation des produits P_A et P_B et sur le fait qu'il existe un équilibre (k_{rac}) entre les deux énantiomères de départ S_A et S_B . Si, comme dans le cas précédent, la vitesse de conversion de substrat S_A est supérieure à celle du substrat S_B ($k_A > k_B$) il y aura donc formation préférentielle du produit P_A . Néanmoins, et c'est ici que siège toute la différence entre ces deux méthodes, la conversion du substrat S_A en produit P_A va entraîner un déséquilibre entre les quantités de S_A et S_B , ce qui se traduira pas une transformation de S_B en S_A . C'est donc l'utilisation judicieuse de l'équilibre entre les deux substrats qui va permettre d'enrichir le milieu en l'un d'eux (ici S_A) autorisant ainsi le dépassement du cap des 50% de rendement tout en donnant toujours un accès préférentiel à l'un des deux produits (P_A dans notre exemple).

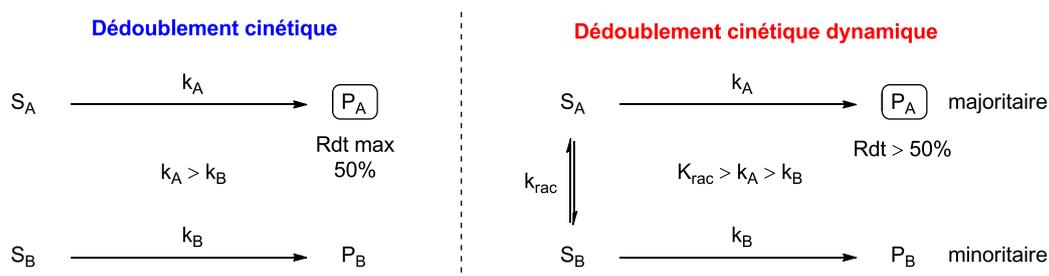


Schéma 97 : Dédoublément cinétique et dédoublément cinétique dynamique

Afin de pouvoir mettre en œuvre ce principe, le groupe du Pr. Amat a donc dû utiliser un produit de départ potentiellement épimérisable au cours de la réaction. Ils ont pour cela employé des dérivés dicarboxylés, céto- ou aldéhyde/esters ou acide carboxylique, racémiques possédant un seul substituant en α de la fonction cétone/aldéhyde.⁸⁷ Le Schéma 98 rassemble les résultats obtenus par réaction entre le (*R*)-phénylglycinol **89.3** et des aldéhyde/esters **88.5-10** ($R = H$, $R'' = Me$) puis des céto-esters **88.11-13** ($R = R'' = Me$) ou -acide **88.14** ($R, R' = -(CH_2)_4-$, $R'' = H$). Au cours de ces nombreux travaux, ce groupe a utilisé

⁸⁷ Travaux d'Amat portant sur les bislactames substitués en α de la jonction de cycle : (a) Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2792; (b) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2237; (c) Amat, M.; Bassas, O.; Llor, N.; Cantó, M.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7872; (d) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. T.; Peretto, B.; Bosch, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5839; (e) Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Ponzio, V.; Pérez, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 335; (f) Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Molins, E.; Espinosa, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5343.

trois conditions réactionnelles permettant d'accéder aux bislactames désirés : la **condition I** (Na_2SO_4 , Et_2O , 0°C , 2-5h puis $80-90^\circ\text{C}$, Pression réduite, 18h) qui se déroule en deux étapes, la **condition II** (Toluène, reflux) qui est celle développée par Meyers et coll. et la **condition III** (Toluène, 110°C , Micro-onde, 10 min) qui est une variante de la **II** réalisée au micro-onde.

Le premier exemple ($\text{R}' = \text{Me}$) de la série aldéhyde-ester ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{Me}$) est le seul à avoir été synthétisé dans les trois conditions réactionnelles nous permettant ainsi de les comparer. On constate que la **condition I** semble donner les meilleurs résultats que cela soit au niveau du rendement (**89%** vs. **76%** vs. **72%**) ou de la sélectivité (**89 :11** vs. **76 :24** vs. **72 :28**). Les deux exemples suivants ($\text{R}' = \text{Et}$ et $\text{R}' = \text{Pr}$) présentent des résultats comparables à ceux du méthyle ($\text{R}' = \text{Me}$) avec néanmoins une baisse de rendement mais une hausse de la sélectivité dans le cas de l'éthyle ($\text{R}' = \text{Et}$). L'utilisation d'un groupement allyle ($\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) entraîne elle aussi une légère baisse de rendement tout en conservant une bonne diastéréosélectivité. Le dérivé benzylé ($\text{R}' = \text{Bn}$) présente, quant à lui, des résultats sensiblement plus faibles que cela soit pour le rendement ou la sélectivité. Enfin l'emploi d'un dérivé aromatique ($\text{R}' = \text{Ph}$) donne les moins bons résultats de la série avec un rendement moyen et une sélectivité moins importante. Les séries céto/esters ($\text{R} = \text{R}'' = \text{Me}$) et céto/acide ($\text{R}, \text{R}' = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{R}'' = \text{H}$) présentent dans leur ensemble des rendements et des sélectivités légèrement moins bons que ceux de la série précédente.

En conclusion, ces résultats ont démontré l'intérêt d'utiliser la méthode de dédoublement cinétique dynamique pour accéder à ces bislactames. En outre, il est important de noter que le diastéréomère majoritaire varie en fonction du produit départ avec un accès préférentiel pour **90b.3-12** dans la série aldéhyde/ester et **90b.13-22** pour la série céto-ester/acide. L'explication de cette sélectivité a été appuyée par la modélisation des intermédiaires réactionnels (Schéma 97 - partie de droite). L'addition de l'amine du (*R*)-phénylglycinol **89.3** sur la fonction aldéhyde ou cétone de son partenaire réactionnel **88** donne lieu à la formation de l'intermédiaire **218** qui est en équilibre entre ses formes énamine et imine. Puis la fonction alcool réalise une addition intramoléculaire pouvant donner accès à plusieurs intermédiaires oxazolidiniques. Cette étude a montré que parmi les différents intermédiaires oxazolidiniques possibles, ceux possédant une conformation chaise avec le groupement R' en équatorial (**219** et **220**) favorisaient grandement la dernière étape de cyclisation. Chaque oxazolidine pouvant former le diastéréomère correspondant (**90b.3-12**

pour **219** et **90b.13-22** pour **220**), la sélectivité va dépendre essentiellement de la nature du groupement R. En effet, les résultats ont montré que pour les aldéhydes/esters (R = H), le passage par l'intermédiaire **219** était favorisé alors que les céto/ester ou acide (R ≠ H) passaient préférentiellement par le **220**.

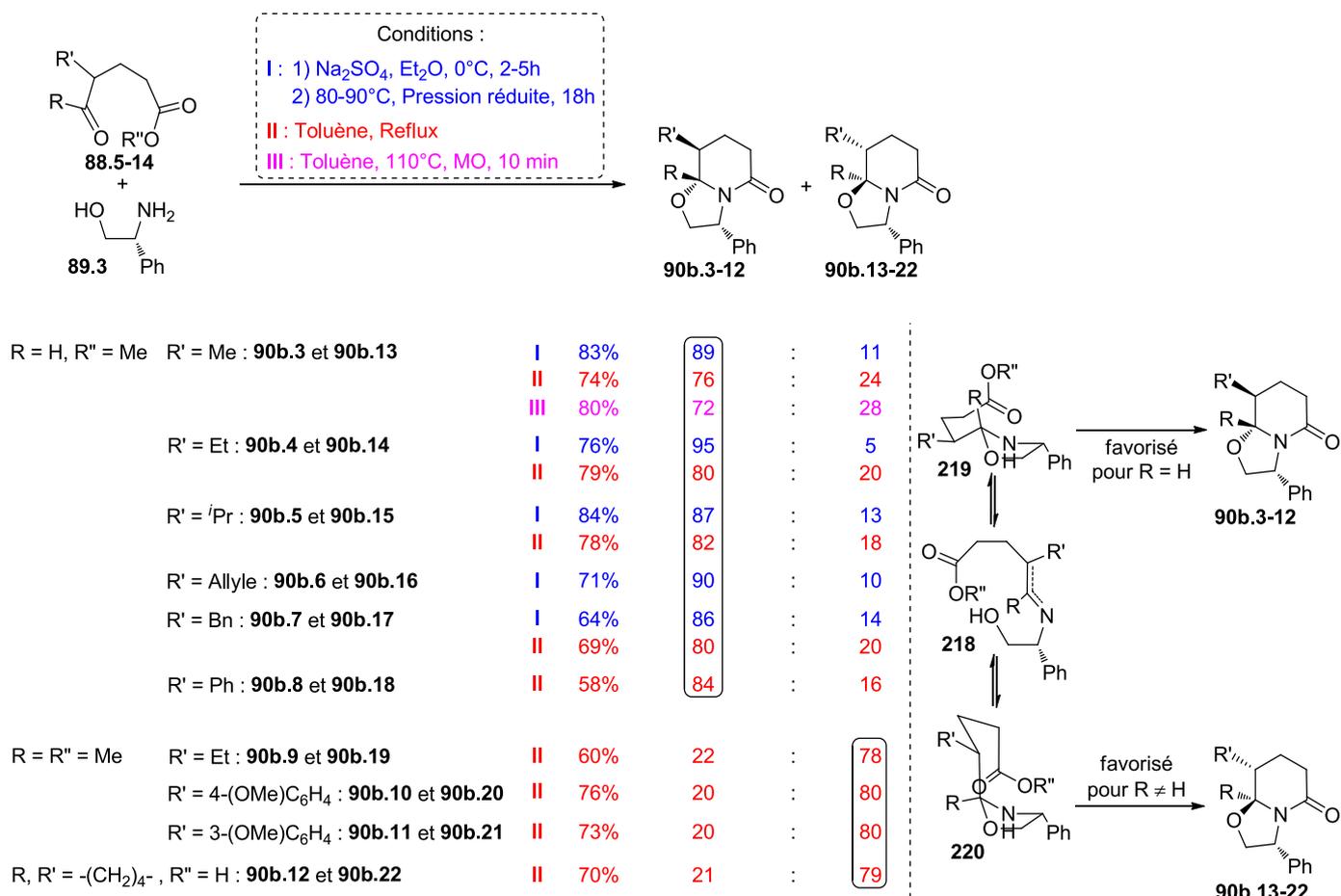


Schéma 98 : Résultats en partant des produits racémiques **88.5-14**

Ce même groupe a continué son étude en utilisant, cette fois, des dérivés dicarbonylés possédant un centre prochiral (Schéma 99).^{88e} Ces composés obtenus à partir des acides glutarique (**88.15-19**) et pimelique (**88.20-21**) leur ont permis d'accéder à des bislactames 6/5 possédant, respectivement, trois centres stéréogènes contigus (**90b.23-27** et **90b.28-32**) ou deux centres asymétriques dont un quaternaire en α de la jonction de cycle (**90b.33-34** et **90b.35-36**).

La première série a été réalisée avec des substrats aldéhyde/esters **88.15-16** (R = H) et céto/esters **88.17-19** (R = Me) possédants, de par la présence des deux chaînes identiques CH₂CO₂R'', un centre prochiral en β des deux fonctions carbonylées. Dans les deux premiers

exemples, qui ont été obtenus à partir des composés aldéhyde-esters ($R = H$), les diastéréomères majoritaires **90b.22** et **90b.23** sont ceux possédant des relations *trans* entre le groupement phényle et les substituants R et R' . Ces résultats étant en accord avec ceux présentés précédemment, on peut en déduire que la présence de ce nouveau substituant n'influence donc pas la sélectivité générale de la réaction. Dans l'étude précédente (*cf.* série avec produits racémiques - Schéma 98), il avait montré que les intermédiaires oxazolidiniques favorisant le plus la cyclisation finale étaient ceux présentant une conformation chaise avec le groupement R' en équatorial. Dans cette nouvelle série, la présence de la chaîne CH_2CO_2R'' , qui est prioritaire d'un point de vue stérique par rapport au groupement R' , va impliquer que les intermédiaires favorisés seront donc ceux possédant cette chaîne en position équatoriale. Si nous comparons maintenant les intermédiaires de ces deux séries (**221** et **222** avec **219** et **220**), nous nous apercevons qu'ils sont identiques à la présence de la chaîne près, expliquant ainsi pourquoi la même sélectivité est observée dans les deux cas. En outre, il est intéressant de noter que cette relation *trans* entre le groupement R' et la chaîne CH_2CO_2R'' découle directement des positions équatoriales de ces deux groupements au sein des intermédiaires oxazolidiniques. Les trois exemples suivants obtenus à partir des substrats céto/esters **88.17-19** ($R = Me$) ont, comme escompté, donné majoritairement le second diastéréomère (**90b.30**, **90b.31** et **90b.32** respectivement). En comparant les différents exemples de cette série, il apparaîtrait que la nature des groupements R' et R'' a une influence non négligeable, et que l'allongement de leurs chaînes carbonées entraîne une baisse du rendement. Alors que celle du groupement R' semble être faible, comme en série racémique (*cf.* Schéma 97), celle de R'' paraît beaucoup plus importante. L'explication pourrait ainsi être liée à une différence de réactivité entre ces deux fonctions ester. Ainsi le fait que le groupement méthoxy ($R'' = Me$) soit un meilleur groupe partant que l'éthoxy ($R'' = Et$), que l'encombrement stérique généré par ce dernier soit plus important ou encore que l'azéotrope formé avec le toluène soit plus en faveur du méthanol (88:11 avec $T^\circ = 64^\circ C$ contre 80:20 avec $T^\circ = 77^\circ C$), sont autant d'arguments pouvant expliquer cette variation de rendement.

La seconde série présente, quant à elle, l'utilisation des composés dicarboxylés prochiraux **88.20-21**. En se basant sur le même principe que pour la série précédente mais en déplaçant la chaîne latérale sur le carbone portant déjà le groupement R' , ils ont généré un centre

prochiral quaternaire permettant ainsi d'accéder aux bislactames **90b.33-34** et **90b.35-36** possédant un centre asymétrique quaternaire en α de la jonction de cycle. Seuls deux exemples ont été réalisés dans cette série mais ceux-ci nous fournissent déjà des informations primordiales sur l'utilisation de tels substrats dicarboxylés. Lorsque $R' = H$, nous sommes dans le cas d'un centre prochiral tertiaire et le substrat **88.20** se comporte comme dans la toute première série avec le passage par les deux intermédiaires **223** et **223** et la formation préférentielle du diastéréomère **90b.33** du fait de la présence de la fonction aldéhyde

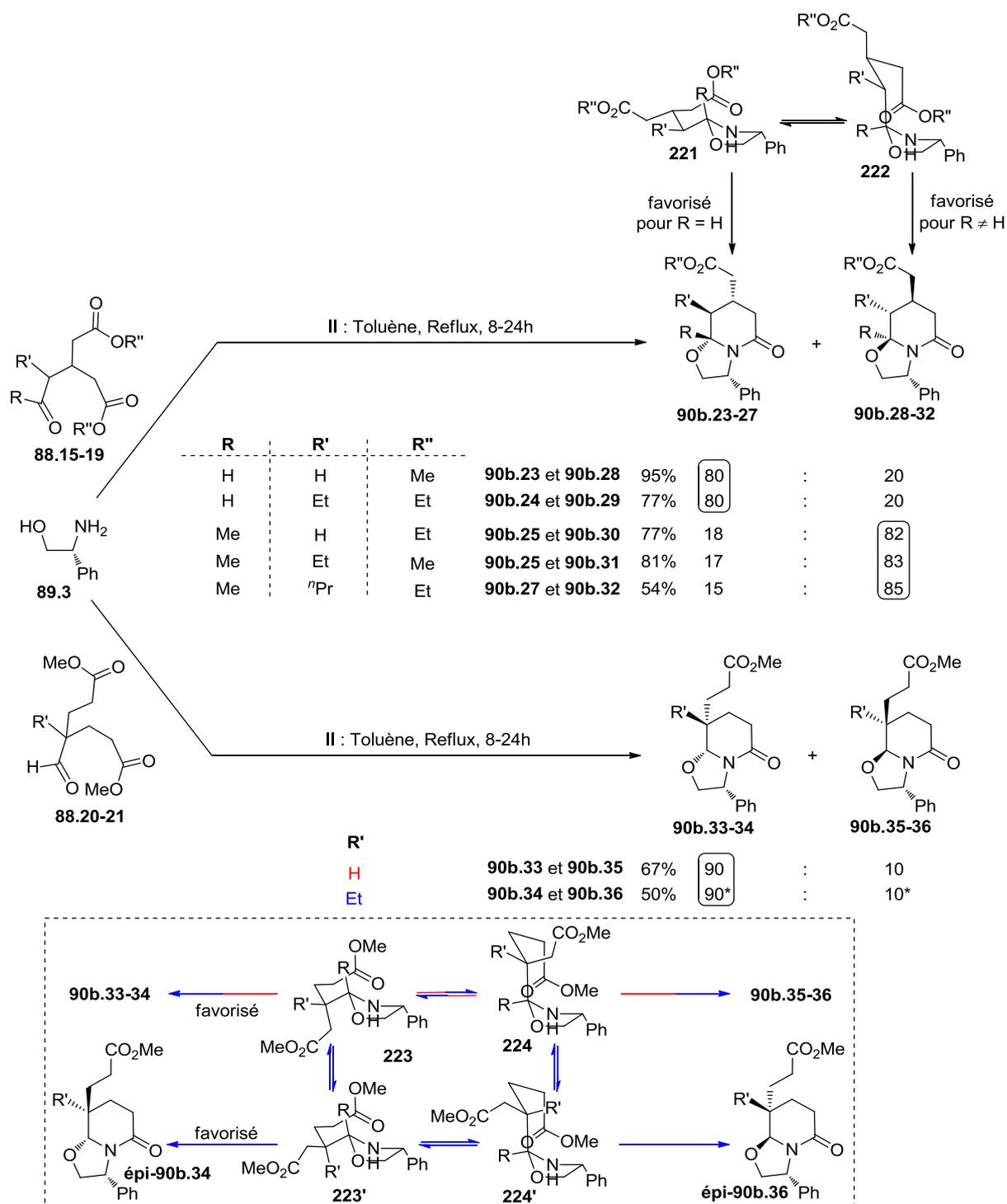


Schéma 99 : Résultats avec les substrats portant un centre prochiral **88.15-19** et **88.20-21**

. Le second exemple est obtenu à partir du substrat **88.21** possédant, cette fois, un centre prochiral quaternaire ($R' = Et$) et donne non plus seulement deux diastéréomères mais quatre comprenant **90b.34** et **90b.36** ainsi que leurs épimères au niveau du carbone quaternaire (**épi-90b.34** pour **90b.34** et **épi-90b.36** pour **90b.36**). Ce résultat a été attribué au fait que la présence des groupements éthyle ($R' = Et$) et homoester (CH_2CO_2Me) entraîne un problème de discrimination entre les intermédiaires possédant le groupement R' ou la

chaîne CH₂CO₂Me en équatorial donnant ainsi accès aux quatre diastéréomères dont ils découlent.

En conclusion, l'utilisation du dédoublement cinétique dynamique a permis au groupe d'Amat d'apporter un début de solution au problème de substitution du cycle lactamique présenté par la réaction de lactamisation de Meyers. Ils ont ainsi permis d'accéder à des bislactames 6/5 polysubstitués possédant jusqu'à trois centres stéréogènes contigus ou deux centres stéréogènes dont un quaternaire en α de la jonction de cycle. Ils ont, en outre, démontré qu'il était possible d'accéder préférentiellement à l'un ou l'autre des diastéréomères de l'attendu en fonction de la nature du substrat de départ. Néanmoins, bien que cette méthode ait généralement donné de bons résultats, elle reste assez limitée en termes de substrats et de cibles avec uniquement des bicycles 6/5. D'autre part, elle ne permet pas à l'heure actuelle la synthèse hautement stéréocontrôlée de lactames possédant un centre quaternaire en α de la jonction de cycle.

2) Accès aux bislactames substitués en α de la fonction carbonyle

Parmi les positions du cycle lactamique potentiellement substituables, il en reste une qui n'a pas encore été abordée et celle-ci se situe en α de la fonction carbonyle. Les quelques essais d'accès direct réalisés par Meyers *et coll.* se sont malheureusement révélés infructueux du point de vue de la sélectivité, démontrant ainsi que la substitution en cette position faisait elle aussi partie des limitations de cette réaction (Schéma 100).⁴⁶

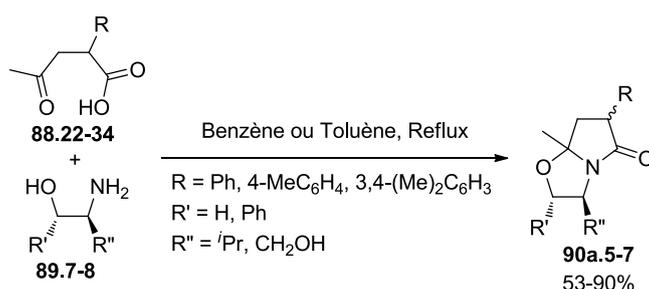


Schéma 100 : Substitution directe en α de la fonction carbonylée par réaction de Meyers

Les bislactames substitués en cette position étant connus pour être des intermédiaires clés dans la synthèse de très nombreux autres hétérocycles et cycles carbonés, ils ont décidé de continuer leurs recherches dans ce domaine.⁸⁸ En se basant sur le fait que des hydrogènes

⁸⁸ Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843.

placés en α d'une fonction carbonyle sont labiles, l'emploi de conditions basiques devrait permettre la formation d'un anion en cette position et donc de la fonctionnaliser. Ils pourraient ainsi accéder, de manière possiblement stéréocontrôlée, soit à des bislactames mono ou disubstitués à partir des bicycles non substitués, soit à des composés disubstitués *via* leurs analogues monosubstitués formés directement par réaction de Meyers (Schéma 101).

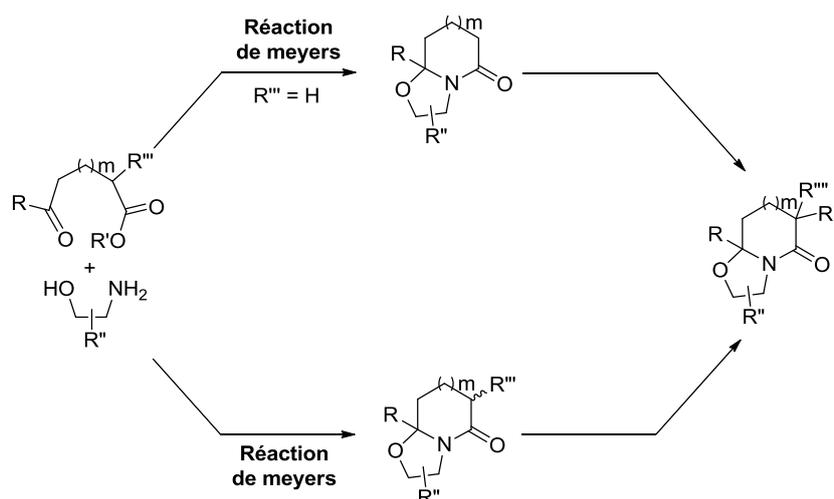


Schéma 101 : Accès possibles aux bislactames avec cycle lactamique substitué en α du carbonyle

Le Schéma 102 présente quelques-uns des résultats qui ont été obtenus, à la fois, à partir de bislactames non substitués **90a.8-10** et monosubstitué **90a.21**. En ce qui concerne les composés non substitués, les deux premiers exemples ($R'' = H$) illustre les résultats obtenus à l'issue de la première (ou seule) substitution. Les composés désirés **90a.16** et **90a.17** sont obtenus avec de très bons rendements et une très bonne sélectivité. En effet, l'intermédiaire énolate **I** formé suite à la déprotonation du produit de départ **90a** par le *sec*-BuLi, peut réaliser une addition de S_N2 sur le partenaire réactionnel $R'X$ soit par la face supérieure menant ainsi au produit substitué **exo** soit pas la face inférieure donnant cette fois le produit **endo**. Des travaux antérieurs avaient permis de démontrer que les bislactames *gem*-disubstitués, tels que **90a.8-10**, réalisaient de manière extrêmement sélective la substitution par la face supérieure comme nous le démontront ces résultats. Les trois derniers exemples, quant à eux, traitent de l'accès aux composés disubstitués (R' et $R'' \neq H$) et présentent, tous trois, de très bons rendements et une excellente sélectivité. Même si, à première vue, la sélectivité semble être inversée entre les produits mono et disubstitués, il n'en est rien en réalité. La première substitution étant réalisée par la face supérieure elle donne donc les

produits **exo** où R' se trouve au-dessus du plan du cycle lactamique. Néanmoins, le fait de passer par des intermédiaires énolates et que la seconde substitution se fasse, elle aussi, en **exo**, implique que les produits finaux seront donc les **90a.18-20**, sans pour autant que le caractère **exo** de ces substitutions soit inversé.

Des études antérieures ont démontré que la substitution de bislactames monosubstitués tels que **90a.21** est moins sélective et qu'elle est réalisée *via* une attaque par la face inférieure donnant ainsi lieu à la formation, cette fois, de composés **endo**. Alors que la série précédente n'utilisait que des dérivés halogénés, celle-ci a été testée avec différents agents de méthylation et d'allylation afin d'étudier s'ils ont une influence sur le rendement et la sélectivité. Les trois premiers résultats, traitant de la méthylation, montrent que le groupe partant possède une réelle influence sur les résultats de la réaction et que ceux-ci sont les meilleurs lors de l'emploi du triflate de méthyle. Les deux derniers sont, quant à eux, dédiés à l'allylation et démontrent que celle-ci est plus sélective avec le groupe partant tosylo.

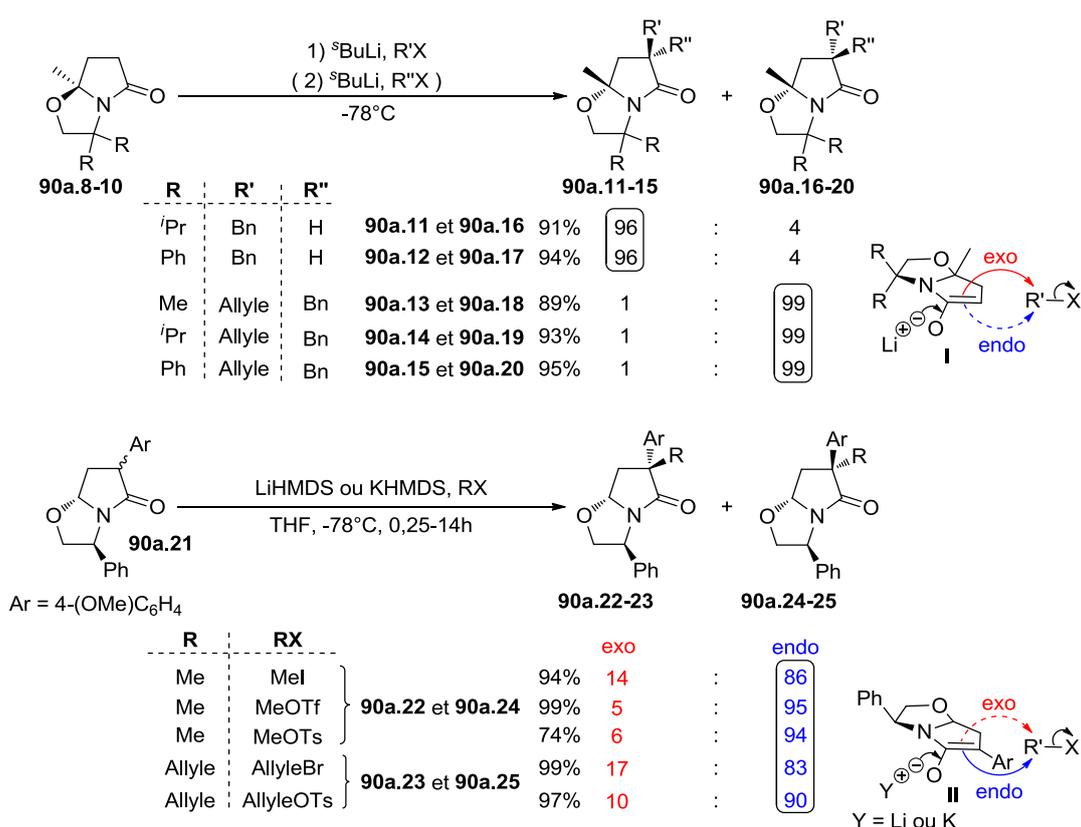


Schéma 102 : Synthèses de bislactames avec cycle lactamique substitué en α du carbonyle

En conclusion de cette première partie, nous avons vu qu'il existe des manières plus ou moins sélectives d'obtenir des bislactames possédant un cycle lactamique substitué. Néanmoins, la fonctionnalisation de la position en α de la jonction de cycle reste, malgré les

nombreux efforts réalisés, assez limitée en terme de substrats avec majoritairement des carbones tertiaires ; tandis que celle en α de la fonction carbonyle nécessite la réalisation de réactions supplémentaires car n'étant pas sélective par la réaction de Meyers. La réaction domino d'oxa-Michael/aza-MIRC développée au laboratoire pourrait donc apporter une solution efficace à ces limitations en permettant d'accéder en une seule étape à des bislactames 5/5 et 5/6 possédant un centre quaternaire en α de la jonction de cycle et un autre centre stéréogène en α de la fonction carbonyle (Schéma 103).

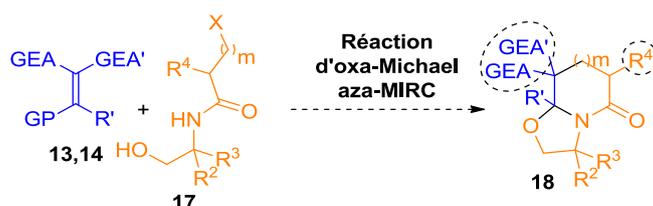


Schéma 103 : Approche alternative par la réaction oxa-Michael/aza-MIRC

II. Travaux antérieurs du laboratoire : premiers résultats

En se basant sur les résultats de la réaction tandem d'aza-MIRC (*cf.* Chapitre 3-I), ils ont alors anticipé que l'utilisation d'amides α -bromés possédant une fonction alcool sur la chaîne portée par l'atome d'azote **17**, couplée avec les accepteurs de Michael alkoxylés **13** vus précédemment, devrait permettre d'accéder à des composés lactamiques bicycliques **18** tels que ceux obtenus par la réaction de lactamisation de Meyers (*Org. Lett.* **2011**, *1*, 4004).^{1b} Le Schéma 104 présente le mécanisme proposé pour cette cascade réactionnelle oxa-Michael/aza-MIRC en partant du substrat amidoalcool simple. Dans un premier temps l'alcoolate, issu de la déprotonation de l'amidoalcool **17.5** par la base, va réaliser une addition 1,4 sur l'accepteur de Michael **13** formant ainsi l'intermédiaire **I**. Dans un second temps, la double liaison va être reformée par élimination du groupement alkoxy (OR'') libérant ainsi un ion alcoolate qui déprotonera de manière concomitante l'azote de la fonction amide donnant ainsi l'intermédiaire **II**. L'amidure formé lors de l'étape précédente va à son tour réaliser une addition de Michael sur la double liaison formant ainsi le cycle inférieur du bislactame. Enfin l'intermédiaire **III** issu de la première cyclisation va ensuite former le produit final **18.1** par substitution nucléophile intramoléculaire de l'atome de brome.

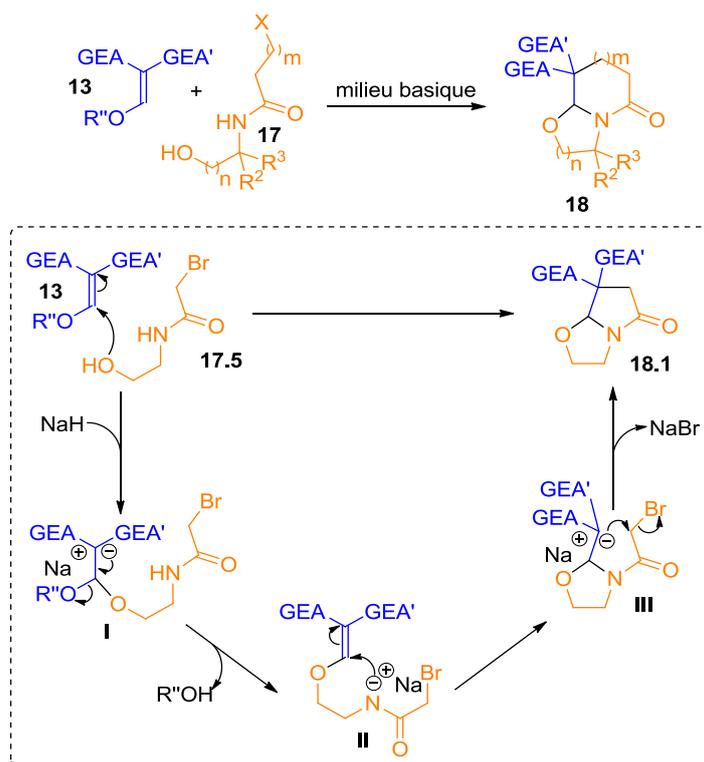


Schéma 104 : Présentation de la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC et mécanisme postulé

Le Schéma 105 présente les premiers résultats obtenus au cours de cette étude. Des tests ont, tout d'abord, été réalisés entre les amidoalcools modèles **17.5** et **17.6** ($n = 1$ et 2) et l'accepteur de Michael diesters **13b.1** (GP = OEt) ou **14b.1** (GP = Cl). En partant de l'accepteur commercial **13b.1**, ils se sont aperçus qu'il y avait une compétition entre la formation du produit bicyclique **18** et celui, monocyclique **225**, issu de la simple réaction d'aza-MIRC comme c'était le cas pour les γ -lactames obtenus antérieurement. L'obtention de ce second produit semblait donc indiquer que le mécanisme était apparemment plus complexe que celui ayant été postulé et qu'il existait plusieurs chemins réactionnels dont celui menant au composé monocyclique **225**. Suite à une étude mécanistique s'appuyant sur des calculs théoriques,⁸⁹ réalisés par le Professeur Arnaud Martel de l'Université du Mans, ils en ont déduit que l'utilisation d'un meilleur groupe partant tel que le chlore ($R = Cl$) entrainerait une modification du chemin réactionnel suivi évitant ainsi la formation du second produit **225** au profit de l'attendu **18**. Des tests avec l'accepteur diester chloré **14b.1**

⁸⁹ Les calculs DFT ont été réalisés à l'aide du logiciel Gaussian (cf. Frisch, M.; Trucks, G; Schlegel, H.; Scuseria, G; Robb, M.; Cheeseman, J.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. *et al.*, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT 2009 pour de plus amples informations) au niveau M06-2X/6-311+G(d,p). Les effets de solvants ont été pris en compte pour le THF en appliquant le modèle de solvants IEFPCM (Polarizable Continuum Model (PCM) using the integral equation formalism variant).

(R = Cl) ont ainsi confirmé cette hypothèse en fournissant uniquement les bislactames désirés **18b et 18b'**.

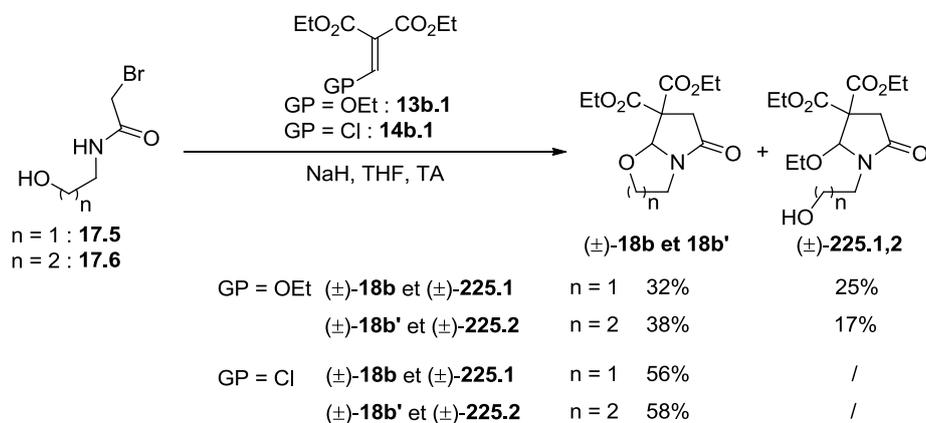


Schéma 105 : Premiers résultats en série bislactame

Le Schéma 106 présente les mécanismes réactionnels obtenus grâce aux calculs théoriques des différents intermédiaires et produits. Ces calculs d'énergie ont, en outre, démontré que le chemin réactionnel suivit changeait en fonction du groupe partant R mais aussi des groupements électroattracteurs (GEA et GEA') portés par l'accepteur de Michael. La partie de gauche décrit les deux séquences réactionnelles suivies par les accepteurs diétheré (GEA = GEA' = CO₂Et) en fonction du groupe partant (R = OEt ou Cl). Nous constatons qu'il existe ainsi deux voies d'accès distinctes qui finissent par converger vers l'intermédiaire commun II. En partant de la version éthoxy **13b.1** (R = OEt), la première étape consiste en une simple prototropie durant laquelle l'amidure formé par action du NaH vient déprotoner la fonction alcool permettant ainsi de passer de **17.5** à **17.5bis**. L'alcoolate réalise ensuite une addition 1,4 sur l'accepteur **13b.1** formant l'intermédiaire I. La double liaison est ensuite reformée par départ du groupement éthoxy libérant ainsi un ion éthanolate qui joue le rôle de base et déprotonne l'azote de la fonction amide formant l'intermédiaire II. L'amidure formé lors de l'étape précédente réalise à son tour une addition de Michael sur la double liaison formant l'intermédiaire III qui cyclise ensuite *via* une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de l'atome de brome pour donner le produit bicyclique **18b**. Il est intéressant de noter que, dans le cas de la version éthoxy, seule la dernière étape est non réversible impliquant ainsi que c'est cette dernière qui est la force motrice de cette réaction. De fait, s'il existe un facteur empêchant ou gênant la dernière étape, le rendement de la réaction sera donc grandement impacté voir nul. A l'inverse, en utilisant la version chlorée

14a.1 (R = Cl), on observe que la séquence est non réversible dès la première étape impliquant ainsi une dynamique réactionnelle vers la formation de l'intermédiaire **II**. En effet, le groupement chlore étant un très bon groupe partant celui-ci sera très facilement éliminé suite à l'addition 1,4 reformant ainsi directement la double liaison (intermédiaire **IV**). En outre et contrairement au cas de l'éthoxy (R = OEt), la plus faible nucléophilie de l'atome de chlore couplé au fait qu'il soit un très bon groupe partant va donc défavoriser son addition sur la double liaison nouvellement formée rendant ainsi cette première étape non réversible. Néanmoins, et contrairement à la version éthoxy, le chlorure libéré étant faiblement basique il ne joue pas le rôle de base et nécessite donc l'utilisation d'un second équivalent de NaH pour accéder à l'intermédiaire **II**.

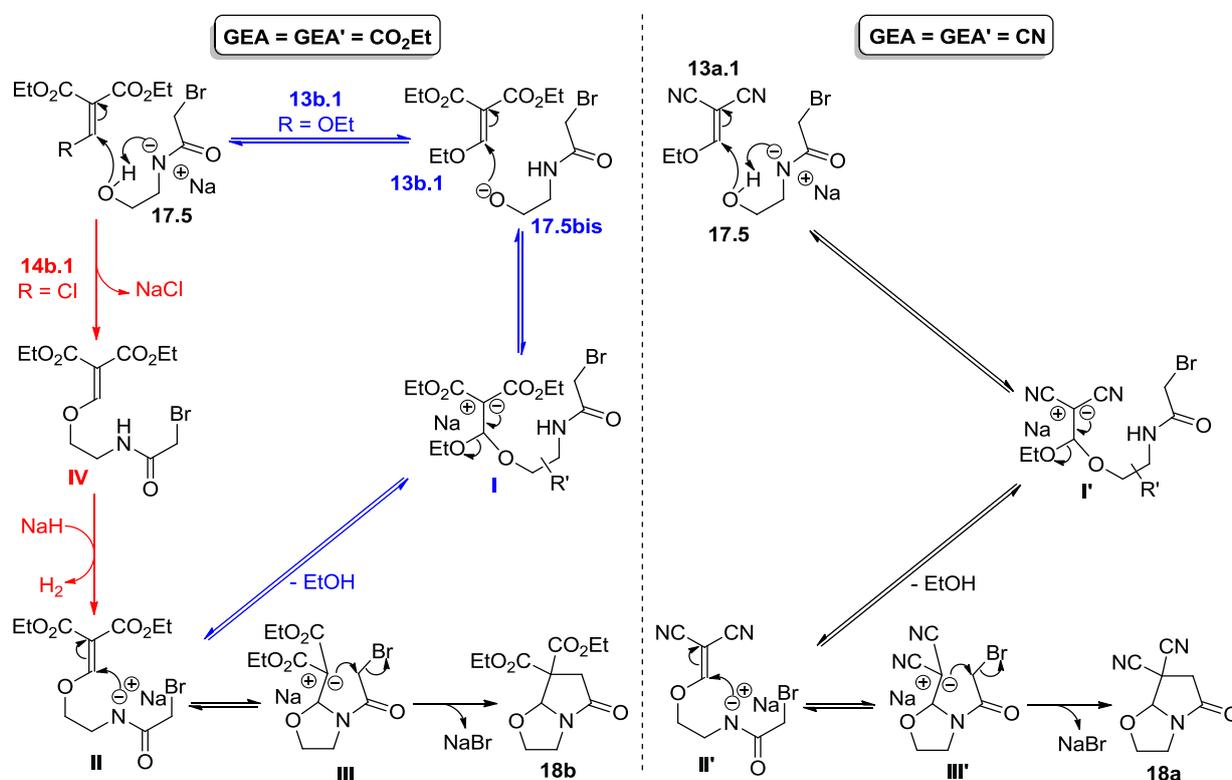


Schéma 106 : Mécanismes détaillés basés sur des calculs théoriques

La partie de droite, quant à elle, décrit la séquence réactionnelle inhérente à l'utilisation de l'accepteur dinitrile **13a.1** (GEA = GEA' = CN). Comme attendu, le fait que les groupements nitriles possèdent des effets électroattracteurs plus forts que ceux des esters influence le chemin réactionnel suivi. Bien qu'étant en version éthoxy, la plus grande réactivité de l'accepteur de Michael **13a.1** va impliquer une addition directe la fonction alcool de **17.5** avec déprotonation concomitante de cette fonction par l'amidure jouant ainsi le rôle de

base interne. La séquence réactionnelle est ensuite identique à celle de l'accepteur diester en version éthoxy (GEA = GEA' = CO₂Et, R = OEt) présentée précédemment.

Une seconde façon de pouvoir éviter la formation du sous-produit monocyclique tout en apportant de la diversité dans la structure finale serait de substituer la chaîne alcoolique portée par l'atome d'azote en α de ce dernier. L'azote ainsi encombré verrait sa nucléophilie amoindrie favorisant ainsi l'attaque de la partie alcool. En outre, le fait de placer des substituants en cette position faciliterait la cyclisation par effet Thorpe-Ingold. Afin de démontrer cela, une nouvelle série de tests a été réalisée en partant cette fois des amidoalcools *gem*-diméthylés **17A** et **17B** (Schéma 107).

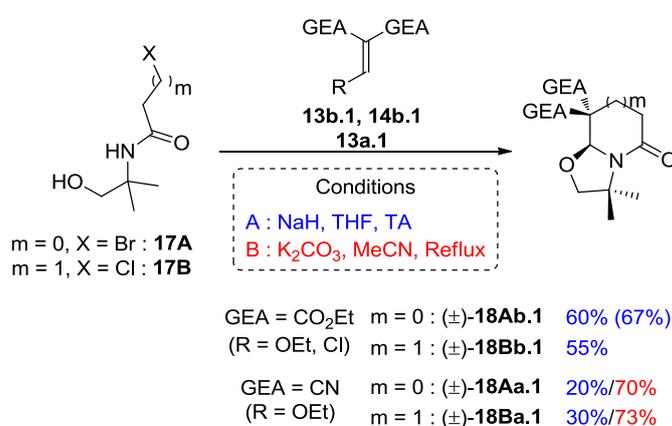


Schéma 107 : Synthèse de bislactames en série *gem*-diméthylée

L'utilisation des conditions « classiques » (conditions **A** : NaH, THF, TA) leur a ainsi permis de former uniquement les bislactames 5/5 **18A** ($m = 0$) et 6/5 **18B** ($m = 1$) correspondants avec des rendements moyens dans le cas de l'accepteur diester (GEA = CO₂Et) et faibles pour le dinitrile (GEA = CN). Comme nous l'avons vu précédemment, la forte réactivité de l'accepteur dinitrile éthoxylé avait nécessité la mise au point d'autres conditions réactionnelles plus douces (conditions **B** : K₂CO₃, MeCN, Reflux) et l'utilisation de ces nouvelles conditions ont permis d'améliorer sensiblement les rendements des lactames bicycliques correspondant **18Aa.1** et **18Ba.1** (70% vs. 20% pour $m = 0$ et 73% vs. 30 % pour $m = 1$). Enfin, afin de vérifier le fait que l'utilisation d'accepteurs de Michael chlorés (R = Cl) plutôt qu'éthoxylés (R = OEt) avait aussi un effet sur le rendement, comme le laissait entendre les calculs théoriques et les résultats obtenus au cours de la première série, un test a été réalisé. Comme escompté, l'utilisation de l'accepteur diesters chloré **14b.1** (GEA = CO₂Et, R = Cl) a permis d'accéder au bislactame **18Ab.1** avec un rendement légèrement

supérieur (résultat entre parenthèse) qu'avec son homologue éthoxylé **13b.1** (GEA = CO₂Et, R = OEt) validant ainsi cette hypothèse.

III. Etude de la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC et applications à la synthèse de molécules d'intérêts

Les travaux antérieurs ayant démontré qu'il était possible d'accéder au γ -et δ -lactames bicycliques à partir d'accepteurs de Michael **13** ou **14** symétriques (GEA = GEA' = CN, CO₂Et) et d'amidoalcools *gem*-diméthylés **17A,B** (Schéma 108 - équation 1), la première partie de mon travail a été d'appliquer cette réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC à la synthèse de bislactames possédant deux centres stéréogènes contigus *via* l'emploi d'accepteurs dissymétriques (GEA \neq GEA' - équation 2). La variation de la structure de l'accepteur de Michael m'a ainsi permis d'étudier la sélectivité de cette réaction et les relations existants entre les deux centres asymétriques créés.

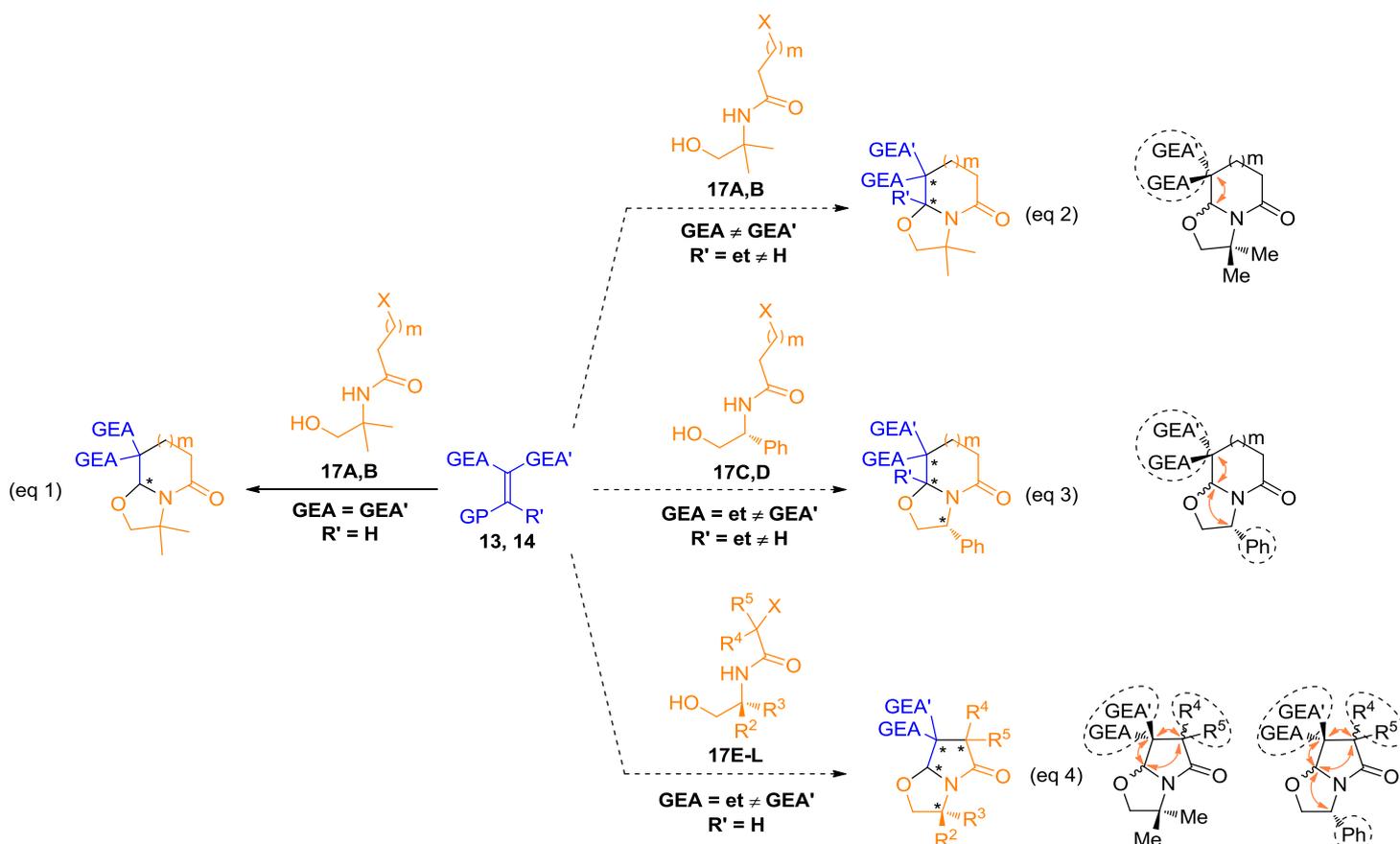


Schéma 108 : Présentation des axes de recherches concernant la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC

Dans un second temps, l'utilisation d'amidoalcools énantiorenrichis **17C,D** a permis d'accéder à des composés bicycliques possédant jusqu'à trois centres stéréogènes et ainsi d'étudier l'influence du centre asymétrique porté par l'amidoalcool sur la sélectivité de la réaction (équation 3). Enfin des γ -lactames bicycliques possédant jusqu'à quatre centres stéréogènes dont trois contigus ont été synthétisés au moyen d'amidoalcools polysubstitués **17E-L** (équation 4). L'étude de la sélectivité de cette série a débuté avec l'emploi de substrats *gem*-diméthylés **17E-I** ($R^2 = R^3 = \text{Me}$) et m'a permis d'étudier les influences relatives des trois carbones asymétriques du cycle lactamique. Leurs homologues phénylés **17J-L** ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Ph}$) ont ensuite été mis en jeu et ont donné accès aux composés énantiorenrichis tout en me permettant l'étude de l'influence de ce centre stéréogène.

1) Synthèse de γ - et δ -lactames bicycliques en série racémique

Afin de pouvoir mener à bien la synthèse de produits polysubstitués possédant des structures complexes et compte tenu des résultats précédents nous avons, dans un premier temps, étudié en détail tous les aspects de cette méthode à commencer par l'influence des groupements électroattracteurs (GEA et GEA') et du groupe partant (GP) portés par les accepteurs de Michael (Schéma 109 à 112). Pour cela l'amidoalcool diméthylé **17A**, utilisé comme substrat modèle, a été mis en présence d'un certain nombre d'accepteurs de Michael symétriques (GEA = GEA') et dissymétriques (GEA \neq GEA')

a. Utilisation d'accepteurs de Michael symétriques

Le Schéma 109 présente les premiers résultats de la série avec notamment l'utilisation des deux nouveaux accepteurs dicétone **13c.1** (GEA = GEA' = COPh) et indandione **13d.1**, ainsi qu'un rappel des rendements obtenus précédemment avec les dinitrile **13a.1** (GEA = GEA' = CN) et diesters **13b.1/14b.1** (GEA = GEA' = CO₂Et).^{1b} L'utilisation de l'accepteur dicétone donne, dans les conditions classiques **A** le bislactame correspondant **18Ac.1** avec des résultats légèrement plus faibles que ceux de ses homologues nitrile **18Aa.1** et ester **18Ab.1**, comme nous l'avons déjà observé dans le cas des pyrrolidines éthoxylées (cf. Chapitre 3-II-2). L'accepteur de Michael dérivé de l'indandione présente, quant à lui, une réactivité telle qu'il se dégrade très rapidement.⁹⁰ Nous avons donc dû développer de nouvelles conditions réactionnelles (conditions **C** : Cs₂CO₃, THF, TA, Tamis mol., 168h) qui soient à la fois moins

⁹⁰ Dans les conditions **A**, environ 0,5h suffisent pour que l'accepteur de Michael indandione **13d.1** se dégrade totalement. Il en va de même pour les conditions **B**.

basique que **A** (NaH) mais plus que **B** (K₂CO₃), plus douce en température que **B** (80°C) tout en restant bien anhydre au moyen de tamis moléculaire. Cela nous a ainsi permis d'obtenir le lactame spiranique **18Ae.1** avec un bon rendement de 78%.

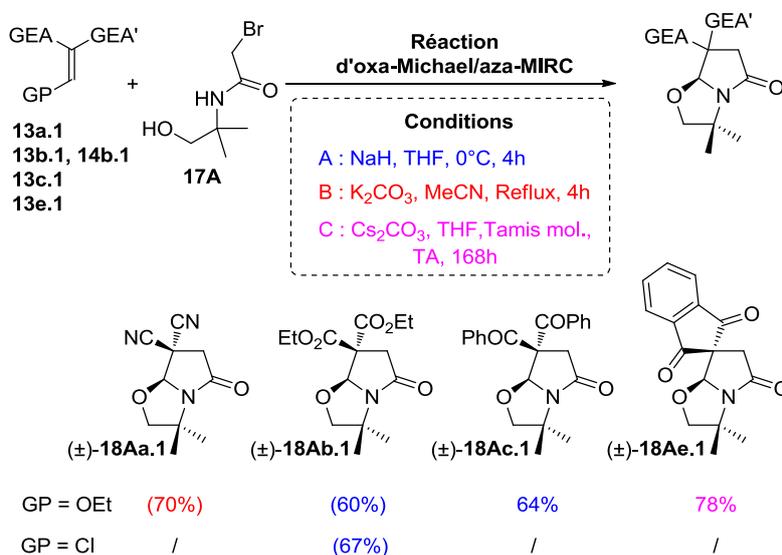


Schéma 109 : Synthèse en série racémique avec des accepteurs symétriques

Au cours de l'étude de la réaction d'aza-MIRC, nous avons observé que l'emploi de l'accepteur nitrile/sulfone (GEA = CN, GEA' = SO₂Ph) portant le groupement électroattracteur très encombrant phénylesulfone n'empêchait pas pour autant la formation du cycle pyrrolidinique (cf. Chapitre 3-II-2). En se basant sur ce résultat, nous avons émis l'hypothèse que l'encombrement stérique n'était pas un frein à la réaction et que l'emploi d'un accepteur extrêmement encombré portant deux groupements phénylesulfone (GEA = GEA' = SO₂Ph) devrait tout de même permettre d'accéder au bislactame correspondant **18Ad.1** (Schéma 110). Les premiers essais utilisant la version éthoxylée **13d.1** (GP = OEt) de cet accepteur ne montrant qu'une très faible conversion de ce dernier, nous sommes directement passés à la version chlorée **14d.1** (GP = Cl). Suite à cette observation nous avons décidé que, dans le cas des accepteurs peu réactifs, seules leurs versions chlorées seraient étudiées afin d'éviter la réalisation de réactions supplémentaires superflues. En partant, cette fois de l'accepteur disulfone chloré **14d.1**, nous avons obtenu un mélange entre le produit bicyclique désiré **18Ad.1** et le produit secondaire insaturé **226.1**. La formation de ce sous-produit était manifestement due à la forte capacité qu'à **18Ad.1** à éliminer une de ces fonctions phénylesulfone, nous avons donc décidé d'abaisser la température de réaction afin d'empêcher cette dégradation de se produire mais sans pour

autant défavoriser la réaction domino vis-à-vis de la cyclisation intramoléculaire de l'amidoalcool **17A**. En réalisant la synthèse à -20°C (contre 0°C habituellement), nous avons pu augmenter de manière significative le rendement (78% vs. 33%) de la réaction mais sans pour autant influencer sur le ratio entre l'attendu **18Ad.1** et son produit d'élimination **226.1**.

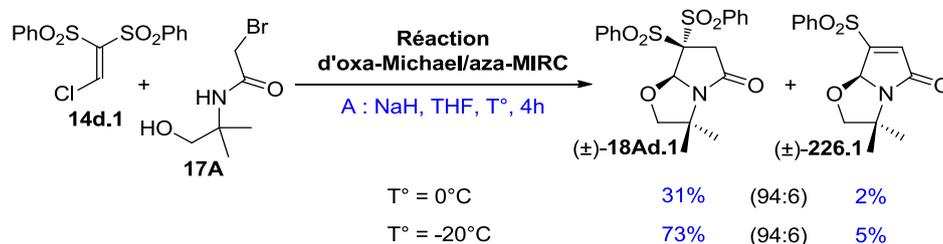


Schéma 110 : Synthèse en série racémique avec l'accepteur disulfone chloré **18Ad.1**

Le motif insaturé de **226.1** est en lui-même très intéressant. En effet de tels composés sont connus pour être des précurseurs de γ -lactames saturés notamment *via* réduction comme présenté antérieurement (*cf.* Chapitre 1-II-3-méthodes indirectes).

b. Utilisation d'accepteurs de Michael dissymétriques

Nous nous sommes ensuite intéressés au cas des accepteurs dissymétriques (GEA \neq GEA') afin d'étudier l'influence que pouvait avoir les groupements électroattracteurs sur la diastéréosélectivité de cette réaction (Schéma 111). L'utilisation de l'accepteur nitrile/ester **13f.1** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et) a ainsi permis d'accéder au bislactame **18Af.1** avec un bon rendement et surtout une très bonne diastéréosélectivité. Ainsi nous observons que le groupement le plus encombrant, soit l'ester dans ce cas, est placé en *cis* par rapport à l'hydrogène de jonction de cycle, ou, pour faire l'analogie avec les pyrrolidines, le groupement le plus « petit » est positionné en *cis* vis-à-vis du cycle oxazolidinique. La diastéréosélectivité étant excellente dans le cas où les deux groupements électroattracteurs étaient stériquement très différents, nous avons donc décidé de remplacer le plus petit, c'est-à-dire le nitrile, par un groupement cétone (GEA = C(=O)Ph) beaucoup plus proche de l'encombrement stérique de la fonction ester. En partant de l'hypothèse que la sélectivité est principalement régie par les interactions stériques, un tel changement devrait donc avoir un impact notable sur l'excès diastéréoisomérique. Comme nous nous y attendions, la faible différenciation stérique des deux groupements électroattracteurs a entraîné une baisse drastique de la diastéréosélectivité (**18Ag.1** - ed = 20%) mais sans avoir d'effet significatif sur le rendement. Nous avons ensuite continué cette étude en remplaçant, cette fois, le second

groupement électroattracteur par un *o*-nitrophényle (2-NO₂C₆H₄) afin de vérifier si cette réaction était strictement limitée, ou non, à l'emploi d'accepteurs portant deux groupements électroattracteurs forts. L'accepteur nitrile/*o*-nitrophényle **14i.1** (GEA = CN, GEA' = 2-NO₂C₆H₄) a donné entière satisfaction en fournissant le bislactame correspondant **18Ai.1** avec à la fois un bon rendement et, une fois encore, une très bonne diastéréosélectivité. Un dernier test a été réalisé en remplaçant, cette fois, le groupement électroattracteur nitrile par un ester éthylique (GEA = CO₂Et) possédant un effet attracteur beaucoup plus faible tout en étant plus encombrant. Comme attendu, le rendement et l'excès diastéréoisomérique ont fortement chuté.

En se basant sur le mécanisme réactionnel ainsi que sur ces nouveaux résultats, nous avons émis l'hypothèse que le centre stéréogène placé à la jonction de cycle et qui est formé le premier induit un contrôle sur la stéréochimie de celui en α . Afin de minimiser les interactions stériques, l'hydrogène de jonction de cycle aurait ainsi tendance à faire face au groupement électroattracteur ayant l'encombrement le plus important.

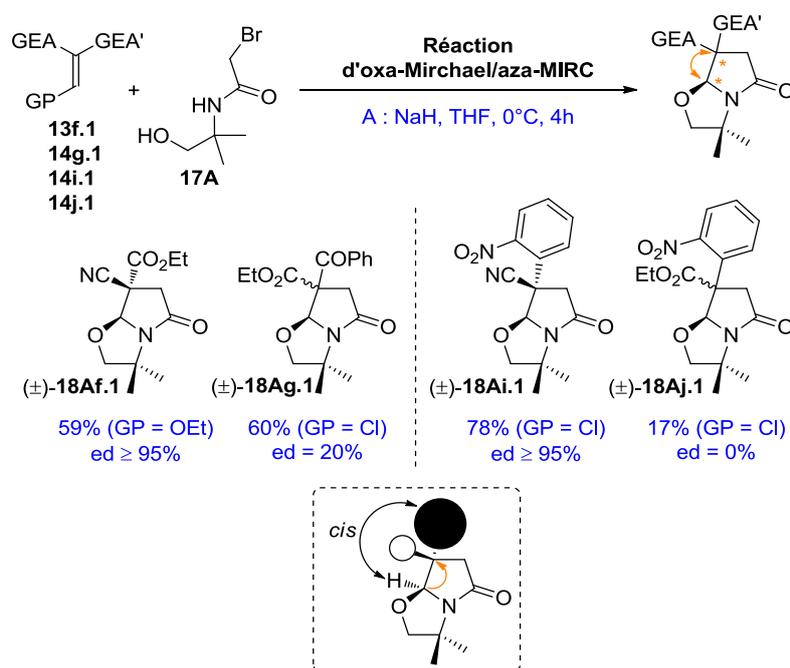


Schéma 111 : Synthèse en série racémique avec des accepteurs dissymétriques

En dernier lieu, des accepteurs nitrile/sulfone **13h.1** et **14h.1** (GEA = CN, GEA' = SO₂Ph, GP = OEt, Cl) ont été utilisés afin d'étudier si la réaction d'élimination pouvait aussi avoir lieu en présence d'un seul groupement sulfone, et si la réactivité originale de ce substrat aurait des répercussions sur la diastéréosélectivité de la réaction (Schéma 111). L'emploi de

l'amidoalcool modèle **17A** ($m = 0$) dans les conditions de température classique (0°C) a donné un rendement comparable à celui des disulfone (33% dans les deux cas) mais avec une quantité de produit d'élimination **226.2** nettement plus forte (69:21 vs. 94:6). En abaissant une fois encore la température à -20°C , la sélectivité en faveur du bislactame **18Ah.1** a été augmenté (92:8 contre 69:21) mais cela au détriment du rendement. Cette baisse de rendement peut s'expliquer par le fait que, d'une part, l'accepteur nitrile/sulfone **14h.1** est notablement plus réactif que son homologue disulfone **14d.1** et que, d'autre part, l'abaissement de la température a entraîné un ralentissement de la cinétique de la réaction domino. Il en résulte ainsi que cela profite aux potentielles réactions secondaires de dégradation de l'accepteur ce qui n'était pas le cas avec le disulfone du fait de sa plus grande stabilité. Enfin et afin de vérifier que cette réaction d'élimination était aussi due à la grande acidité des protons placés en α de la fonction carbonyle, nous avons réalisé une réaction en utilisant cette fois l'amidoalcool β -halogéné **17B** ($m = 1$) pour accéder au bislactame 6/5 **18Bh.1**. Comme escompté, les protons intervenant dans la réaction d'élimination étant bien moins acides, celle-ci n'a pas lieu, fournissant uniquement le produit désiré avec un rendement de 52% et toujours une très bonne diastéréosélectivité.

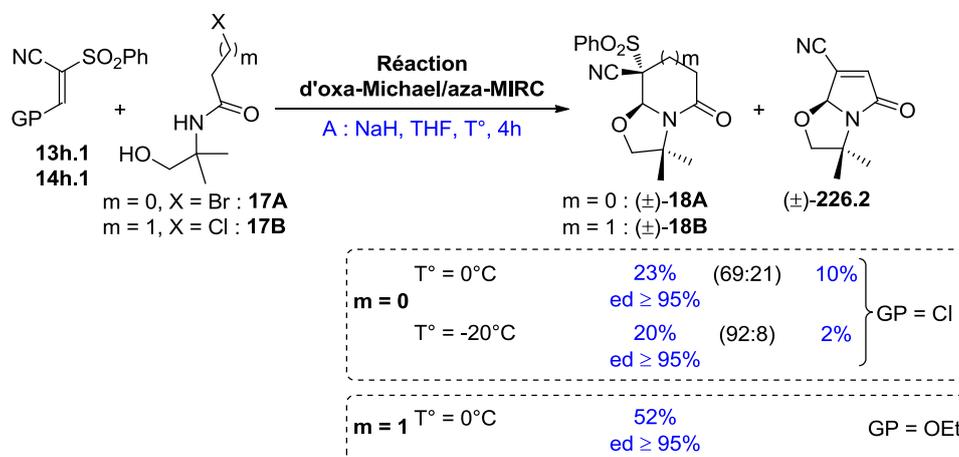


Schéma 112 : Synthèse en série racémique avec les accepteurs nitrile/sulfone

Les résultats très intéressants obtenus dans le cas des accepteurs sulfones a ainsi permis de montrer que notre processus domino pouvait aussi être utilisé pour accéder à des composés bicycliques insaturés et qu'il serait éventuellement possible d'en synthétiser toute une bibliothèque en modifiant le second groupe partant (GEA). Malgré tout, les produits issus de cette réaction secondaire d'élimination étant minoritaires, les obtenir de manière sélective

nécessiterait une étude approfondie que nous n'avons pas souhaité réaliser afin de se consacrer entièrement à la version non racémique de la réaction domino.

c. Etude de la sélectivité *via* des calculs théoriques

Dans le cadre des premiers travaux sur cette réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC, l'élucidation du mécanisme réactionnel avait été rendu possible grâce aux calculs théoriques réalisés par le Pr. Martel de l'Université du Mans (*cf.* chapitre 4-II) et c'est donc tout naturellement que nous avons continué cette collaboration pour la suite de cette étude. Dans un premier temps, le chemin réactionnel déterminé lors de l'étude précédente a été appliqué aux accepteurs dissymétriques ($GEA \neq GEA'$ - Schéma 113). Il est alors apparu que la stéréochimie finale du bislactame **18A** semble se dessiner lors du passage de l'intermédiaire **III** au produit bicyclique **IV**. En outre, la position relative de la liaison C-H, qui nous intéresse, par rapport aux deux groupements électroattracteurs telle qu'elle a été établie lors du passage des produits de départ ($GP = Cl$) ou de **I** ($GP = OEt$) à **II** n'influençant en rien la diastéréosélectivité du **18A**, l'étude de cette sélectivité a donc été réalisée en ne s'intéressant aux calculs d'énergies qu'à partir de l'avant dernière étape de la réaction.

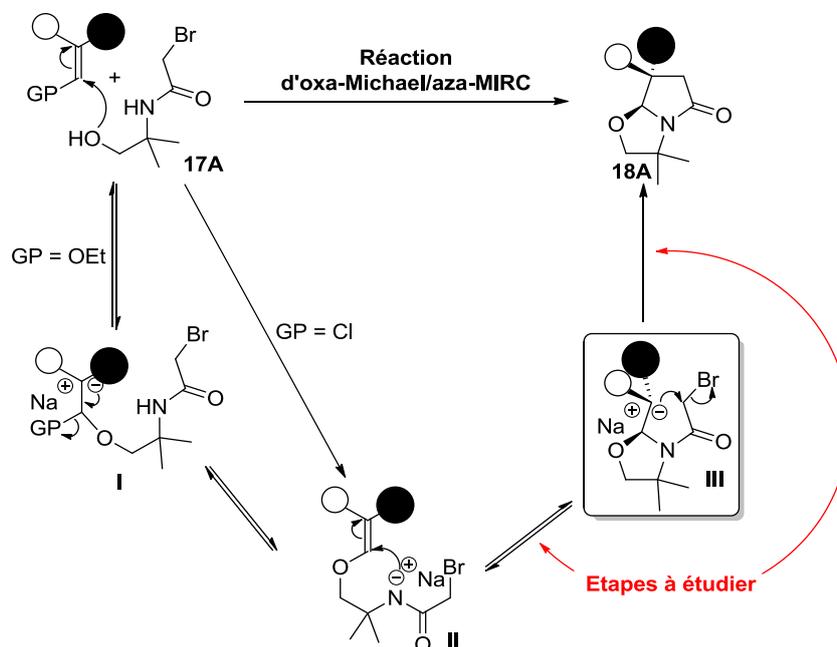


Schéma 113 : Mécanismes schématique de la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC

Afin de réaliser cette étude l'ensemble des conformères possibles pour le ou les états de transition ciblés ont été modélisés. Pour ce qui est des intermédiaires, seuls les conformères les plus stables ont été retenus. Dans un second temps, les énergies de ces conformères ont

été optimisées afin de donner les résultats les plus fiables possibles. En outre, afin de réduire la durée des calculs, la fonction ester éthylique (CO₂Et) a été remplacée par l'ester méthylique (CO₂Me).

Cette étude a débuté avec les cas présentant une très bonne sélectivité. Parmi les deux accepteurs dissymétriques donnant de tels résultats (nitrile/ester et nitrile/o-nitrophényle), le nitrile/ester (GEA = CN et GEA' = CO₂Me) a été le premier à être étudié car sa structure est, d'une part, plus facilement modélisable et permet, d'autre part, une comparaison plus aisée avec les substrats (GEA = GEA' = CN et CO₂Me) utilisés lors de l'étude mécanistique précédente (*cf.* Chapitre 4-II). L'étude mécanistique précédente a montré que le contre-ion sodium (Na⁺), provenant de l'emploi d'hydruure de sodium (NaH), avait un rôle très important. Celui-ci a, en effet, une double action tout au long du chemin réactionnel, exception faite de la première étape où il est généré. D'une part, il aide à stabiliser la charge négative présente au sein de la molécule et d'autre part, il assiste la migration de cette dernière en activant le ou les groupements qui la recevront (Figure 18). Dans l'intermédiaire I, il se trouve ainsi en interaction avec, à la fois, le carbonyle d'une fonction ester (GEA = CO₂Et) stabilisant la charge anionique et avec l'oxygène du groupe partant alkoxy OR'' assistant donc son départ. Dans l'intermédiaire II, il interagit avec d'un côté le carbonyle de la fonction amidure et un des groupements électroattracteurs. Enfin, les calculs ont démontré que le cation sodium ne pouvait pas avoir cette double influence au sein de l'intermédiaire III et qu'il devait donc être placé soit auprès des groupements électroattracteurs stabilisant ainsi la charge négative, soit auprès de l'atome de brome afin de faciliter son départ.

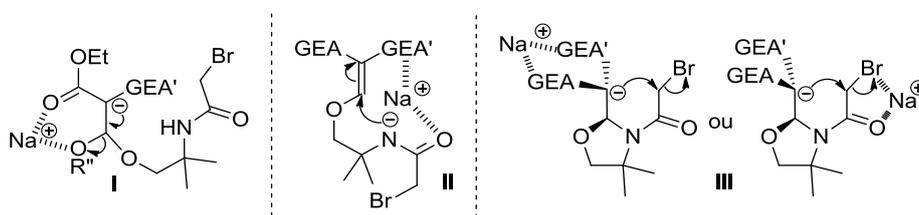


Figure 18 : Places du cation sodium au cours de la séquence domino

Le Schéma 115 présente ainsi le profil énergétique du nitrile/ester (GEA = CN et GEA' = CO₂Me). Afin de pouvoir mieux visualiser la place occupée par le cation, les structures des états de transitions et intermédiaires clefs ont été représentés.

Les résultats montrent très clairement qu'il existe un chemin réactionnel privilégié (II.1-ET.1-III.1-ET'.1-18Af.1' (*cis*)) menant sélectivement au diastéréomère minimisant au maximum les interactions stériques avec une relation *cis* entre l'hydrogène de jonction de cycle et le groupement ester. Le chemin réactionnel débute donc avec le premier état de transition ET.1, puis passe par l'intermédiaire III.1 dans lequel l'hydrogène de la partie oxazolidine est placé en *syn* de la fonction ester, et s'achève avec le second état de transition ET'.1 qui possède toujours cette géométrie *cis*.

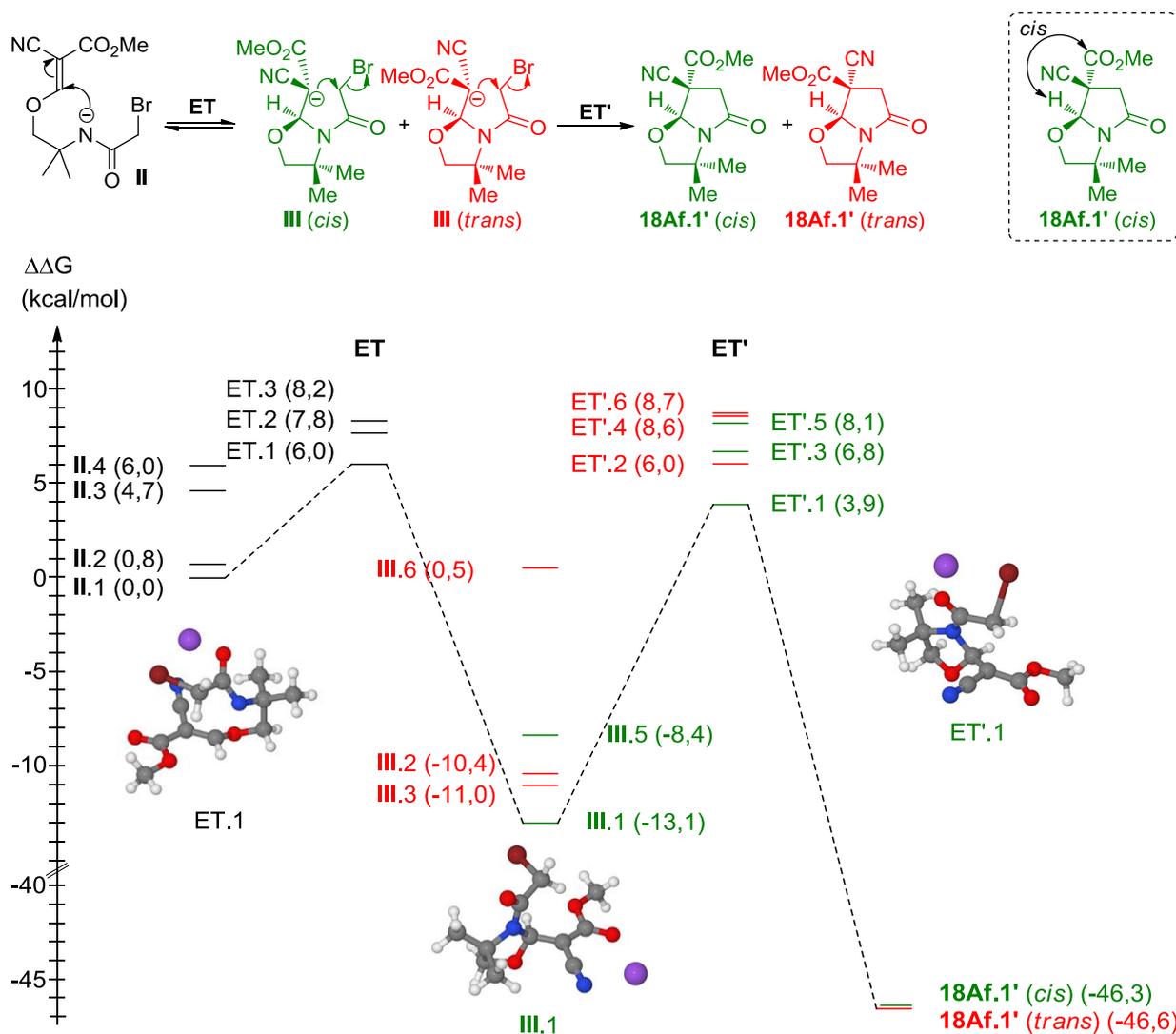


Schéma 115 : Tracés des profils énergétiques dans le cas du nitrile/ester

Dans le cas de l'accepteur nitrile/ester (GEA = CN, GEA' = CO₂Me) et plus généralement dans la série racémique, la libre rotation de la liaison C_{7a}-C₇ permet de passer facilement des intermédiaires III possédant une géométrie *cis* à leurs homologues qui possèdent, cette fois, une géométrie *trans* (Schéma 114). La barrière énergétique (≈6 kcal/mol) de cette

transformation étant nettement inférieure à celles menant aux états de transition ET et ET' (≈ 19 kcal/mol et ≈ 17 kcal/mol respectivement), il existe donc un équilibre rapide entre les différents intermédiaires III. Cela signifie donc qu'en réalité nous ne passons pas par des intermédiaires III discrets (définis comme étant *cis* ou *trans*) mais plutôt par une forme moyenne pouvant mener à la fois à des états de transition ET' possédant une géométrie *cis* ou *trans*. De ce fait, cette première étape n'influe donc pas sur la diastéréosélectivité de la séquence domino. A l'inverse, l'écart entre les niveaux énergétiques d'ET'.1 et d'ET'.2 ($\Delta\Delta G_{ET'.2} - \Delta\Delta G_{ET'.1} = 2.1$ kcal/mol) va, quant à lui, permettre une excellente discrimination en faveur du produit *cis* et explique donc, à lui seul, l'excellente diastéréosélectivité obtenue dans le cas du nitrile/ester.

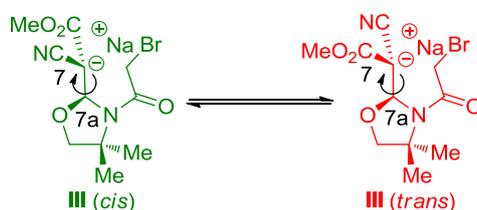


Schéma 114 : Libre rotation de la liaison $C_{7a}-C_7$

Enfin, il est important de s'intéresser à la place occupée par le contre-ion sodium (Figure 19). Comme dit précédemment, celui-ci peut se positionner soit entre les groupements électroattracteurs, nitrile et ester dans ce cas, soit entre le carbonyle de la fonction amide et l'atome de brome. Les deux premiers états de transition ET'.1 et ET'.2 placent le cation au niveau de la fonction amide où il est en interaction avec d'un côté l'oxygène du carbonyle et de l'autre l'atome de brome, et il faut attendre ET'.3 pour qu'il se positionne entre les fonctions nitriles et ester ($\Delta\Delta G_{ET'.3} - \Delta\Delta G_{ET'.1} = 2.9$ kcal/mol). Ces résultats montrent que le contre-ion sodium est donc préférentiellement placé entre la fonction amide et l'atome de brome dans cette première série.

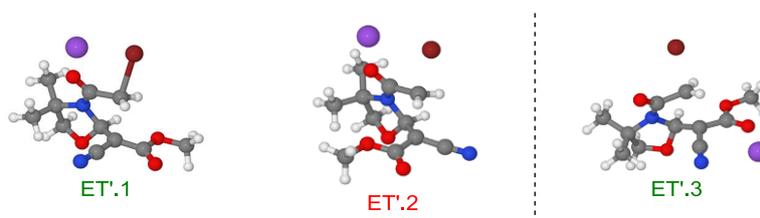


Figure 19 : Places du cation sodium dans le dernier état de transition ET'

En conclusion, ces premiers résultats ont montré que la dernière étape de la séquence réactionnelle est à la fois l'étape limitante d'un point de vue mécanistique mais aussi celle

responsable de la diastéréosélectivité de la réaction. Ainsi, et pour la suite de l'étude en série racémique, nous ne nous intéresserons qu'au profil énergétique du passage de **III** au produit final **18A**.

Le profil de l'accepteur nitrile/*o*-nitrophényle **18Ai.1** (GEA = CN, GEA' = 2-(NO₂)C₆H₄) a ensuite été calculé (Schéma 116).

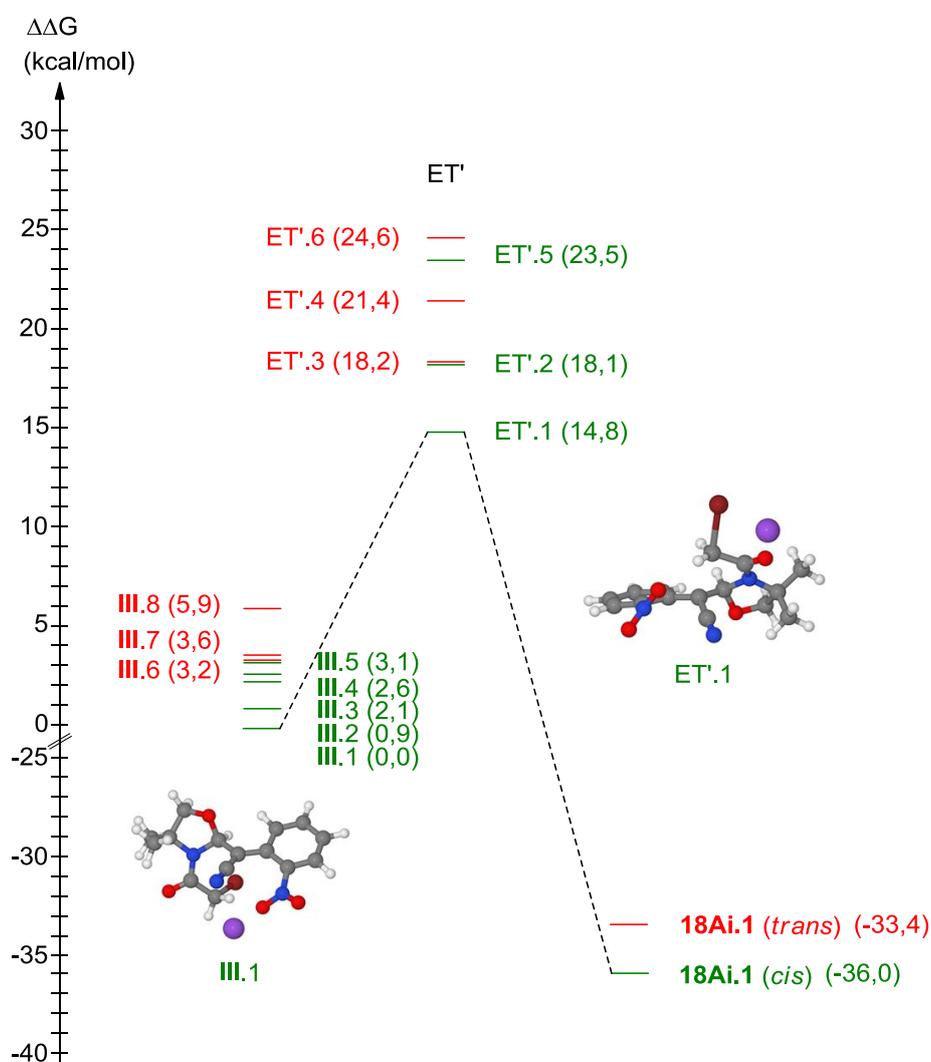
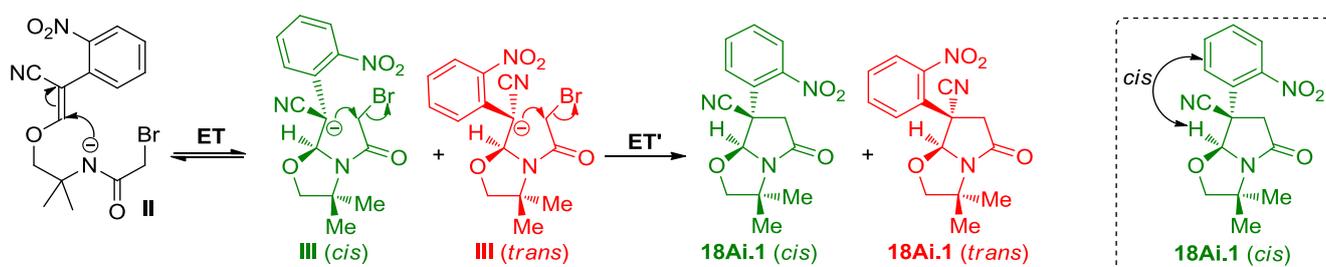


Schéma 116 : Tracé du profil énergétique dans le cas de l'accepteurs nitrile/*o*-nitrophényle

Comme escompté, celui-ci présente aussi un chemin réactionnel bien distinct (**III.1-ET'.1-18Ai.1 (cis)**) menant au composé possédant la relation *cis* entre l'hydrogène de jonction de cycle et le groupement *o*-nitrophényle. Comme pour le cas du nitrile/ester, l'excellente diastéréosélectivité est bien le fruit des importantes différences d'énergies entre **ET'.1** et les autres états de transition **ET'** dues, entre autres choses, au placement du groupement électroattracteur le plus encombrant face à l'hydrogène de jonction de cycle minimisant ainsi les interactions stériques. En outre, nous observons que le cation est, encore une fois, positionné préférentiellement entre le carbonyle de l'amide et l'atome de brome.

Afin de valider le modèle, nous l'avons confronté aux cas limites présentant une faible sélectivité. Le composé céto/ester **18Ag.1** (GEA = COPh, GEA' = CO₂Et) qui a donné un excès diastéréoisomérique faible (ed = 20%) a été le premier à être modélisé (Schéma 117). Les résultats obtenus montrent que, dans ce cas limite où les deux groupements électroattracteurs sont faiblement différents du point de vue stérique, les énergies relatives des deux états de transitions **ET'.1** et **ET'.2** conduisant respectivement aux deux diastéréomères **18Ag.1 (cis)** et **18Ag.1 (trans)** sont extrêmement proches. Cette très faible différence stérique est donc responsable du faible excès diastéréoisomérique observé empiriquement. En outre, le positionnement du cation sodium semble être différent dans cette série avec un placement préférentiel entre les deux fonctions carbonyles des groupements électroattracteurs plutôt qu'entre la fonction amide et l'atome de brome. Le fait que le contre-ion n'assiste donc plus le départ du brome pourrait ainsi expliquer la plus grande barrière énergétique entre **III** et **ET'** (≈ 21 kcal/mol vs. 17 ou 14 kcal/mol pour les profils précédents).

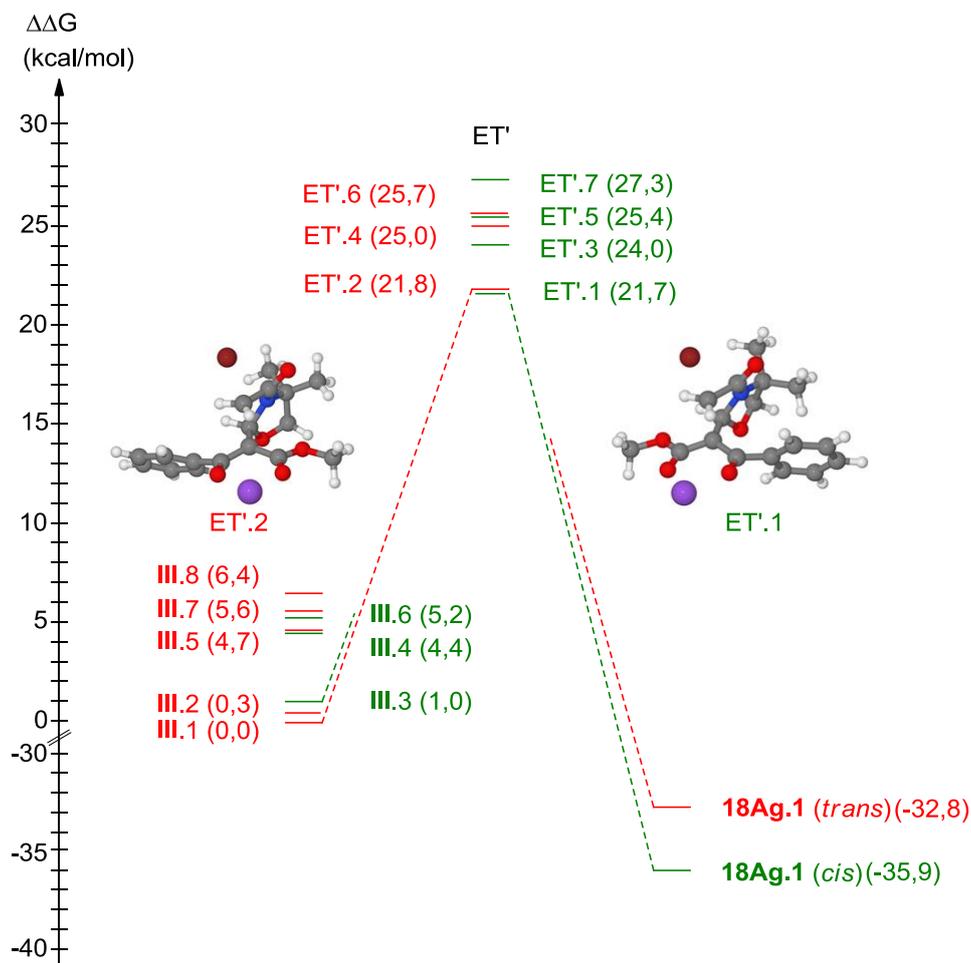
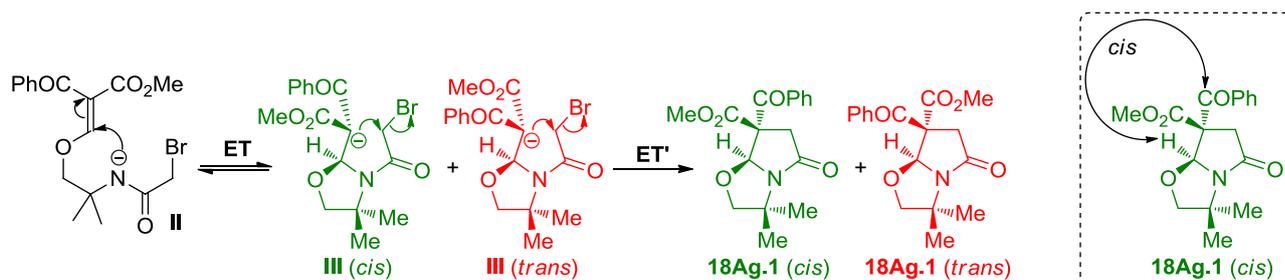


Schéma 117 : Tracé du profil énergétique dans le cas du céto/ester

Cette étude a ensuite été poursuivie avec le cas de l'accepteur ester/*o*-nitrophényle **18Aj.1'** (GEA = CO₂Me et GEA' = 2-NO₂C₆H₄) qui donnait un excès diastéréoisomérique nul (Schéma 118). Les résultats obtenus dans le cas de ce composé ne sont pas sans rappeler ceux du céto/ester présentés précédemment. On retrouve ainsi un très faible écart entre les niveaux énergétiques des états de transition des deux géométries (**ET'.1** et **ET'.2**) menant, de ce fait, à une très faible sélectivité. Cet infime différence énergétique est, encore une fois, la résultante d'une très faible différenciation stérique entre les deux groupements électroattracteurs ester et *o*-nitrophényle. De plus et contrairement au cas du céto/ester, le cation sodium n'est plus placé au niveau des groupements électroattracteurs mais, de

nouveau, entre l'amide et l'atome de brome, ce qui s'est traduit par un abaissement des niveaux d'énergies des états de transitions ET' (15,2 kcal/mol vs. \approx 21 kcal/mol pour le céto/ester).

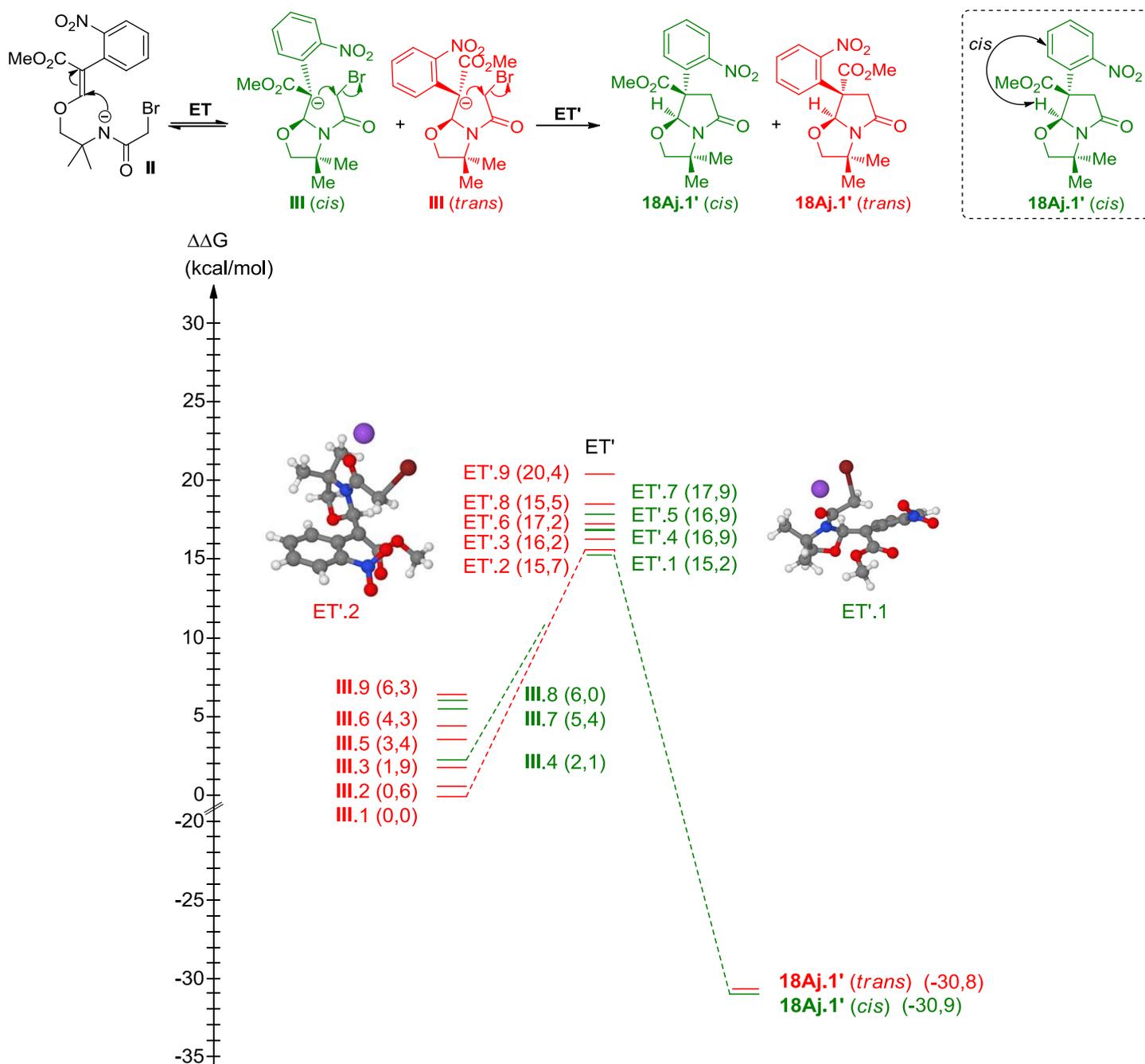


Schéma 118 : Tracé du profil énergétique dans le cas de l'accepteurs ester/o-nitrophényle

En conclusion, les informations obtenues dans la première partie de cette étude permettent donc d'avoir une idée assez précise du potentiel de cette méthode domino d'oxa-Michael/aza-MIRC et offre ainsi la capacité de pouvoir anticiper, dans la mesure du possible, les résultats pouvant être obtenus avec de nouveaux accepteurs. En outre, elles ont

démonstré que le cation sodium et a fortiori sa position au sein des intermédiaires et états de transitions avait une très grande importance sur leurs énergies et donc sur le chemin réactionnel emprunté. Deux profils ont été établis avec d'un côté un placement préférentiel entre le carbonyle de la fonction amide et l'atome de brome pour les accepteurs possédants au maximum un seul groupement électroattracteur carbonyle (ester ou cétone dans notre cas), et de l'autre un positionnement entre les deux fonctions carbonyles pour les accepteurs diester (GEA = GEA' = CO₂Et) et céto/ester (GEA = CO₂Et, GEA' = COPh). Le fait que le cation se place préférentiellement entre les deux groupements électroattracteurs uniquement dans le cas des composés dicarbonylés est directement lié à des raisons angulaires. Dans l'ensemble des autres cas, le mauvais positionnement d'un des deux groupements ne permet pas une bonne chélation du contre-ion entraînant donc un placement préférentiel entre la fonction amide et l'atome de brome.

2) Synthèse de γ - et δ -lactames bicycliques en série énanti enrichie

La première partie de cette étude ayant démontré que le processus domino oxa-Michael/aza-MIRC permet d'accéder à des bislactames racémiques **18A,B** (eq. 1), nous avons envisagé de l'employer à la synthèse plus stimulante de leurs homologues énanti enrichis **18C,D** en partant d'amidoalcools eux-même énanti enrichis **17C,D** (eq. 2). Afin d'y parvenir, nous sommes partis de dérivés du (*R*)-phénylglycinol du fait de sa disponibilité (produit commercial) et de son coût peu élevé (Schéma 119). Outre l'intérêt synthétique d'accéder à des versions énanti enrichies de nos bislactames, cela est très intéressant d'un point de vue mécanistique avec l'étude de la diastéréosélectivité induite par la présence d'un centre asymétrique sur les amidoalcools de départ.

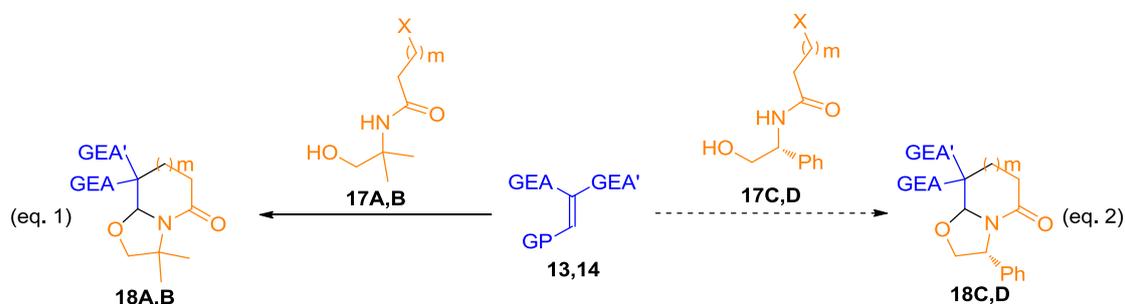


Schéma 119 : Application à l'utilisation d'amidoalcools énanti enrichis

a. Utilisation d'accepteurs de Michael symétriques

Comme lors de l'étude en version racémique, l'emploi d'accepteurs de Michael symétriques (GEA = GEA') a tout d'abord été considéré (Schéma 120). L'accepteur dinitrile **13a.1** a ainsi donné accès au bislactame énantioenrichi **18Ca.1** avec une excellente diastéréosélectivité mais avec un rendement beaucoup plus faible que pour son homologue racémique **18Aa.1** (41% vs. 70%). Cette baisse de rendement n'est pas incohérente et peut s'expliquer par le fait qu'un simple substituant phényle entraîne un effet Thorpe-Ingold moindre que celui généré par un *gem*-diméthyle. Pour rappel, cet effet a déjà été abordé dans le cadre des réactions d'hydroaminations d'aminoalcènes où il était mis à profit afin de faciliter la cyclisation intramoléculaire (cf. Chapitre 1-II-b-hydromamination).

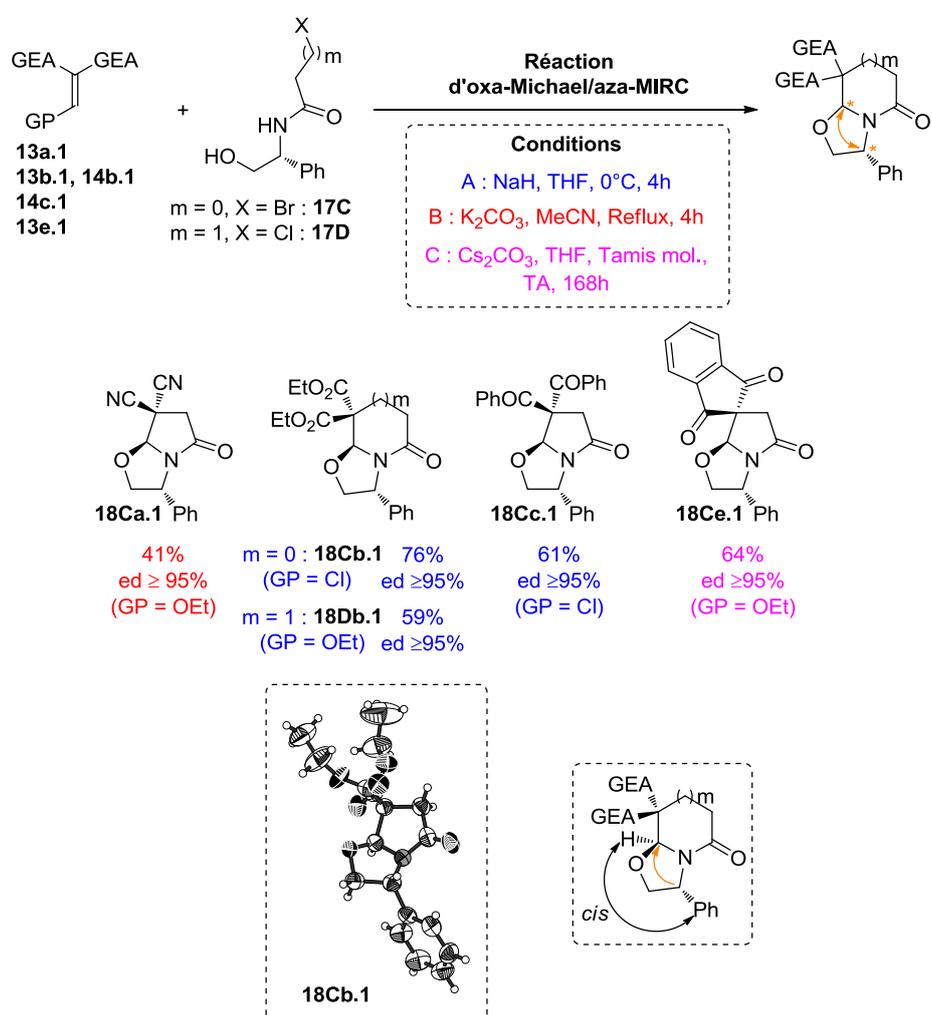


Schéma 120 : Synthèse en série énantioenrichie avec accepteurs symétriques

En partant des accepteurs diester **13b.1** et **14b.1** (GEA = GEA' = CO₂Et) une augmentation du rendement a été observé à la fois pour le bicyclic 5/5 **18Cb.1** (76% vs. 67%) et le 6/5 **18Db.1** (59% vs. 55%^{1b}). Au cours des séries précédentes, il a été observé que les accepteurs diester

possédaient une réactivité plus faible que les autres ce qui pourrait éventuellement être la clef de cette différence de rendements. Il est, en effet, possible que cette plus grande stabilité rendent ces composés moins sensibles aux réactions secondaires ou encore que les intermédiaires formés, notamment les **III**, soient plus stable et donc moins enclins à réaliser eux aussi des réactions secondaires. Enfin les accepteurs dicétone **14c.1** (GEA = GEA' = COPh) et indandione **13e.1** ont, eux aussi, permis d'accéder aux bislactames énantioenrichis correspondants **18Cc.1** et **18Ce.1** avec toujours une très bonne diastéréosélectivité et des rendements légèrement plus faibles qu'en série racémique (61% vs. 64% et 64% vs. 78% respectivement). L'excellente stéréosélectivité observée tout au long de cette série démontre que le centre stéréogène porté par l'amidoalcool contrôle parfaitement la stéréochimie de celui formé en jonction de cycle. Enfin, l'agencement *cis* entre le groupement phényle et la liaison C-H a été confirmé par analyse des clichés de diffraction aux Rayons X du composé **18Cb.1**.

Dans le cas de l'accepteur disulfone **14d.1** (GEA = GEA' = SO₂Ph) nous avons cherché à vérifier si le changement d'amidoalcool avait une influence sur la réaction d'élimination vue précédemment (Schéma 121). Sans grande surprise, le produit d'élimination **226.3** est toujours observé et, de plus, sa proportion par rapport à l'attendu **18Cd.1** s'avère être plus importante (80:20 vs. 94:6). De même que pour une grande partie des accepteurs symétriques, les rendements se trouvent être moins bons dans cette série (18% contre 33% en série diméthylée). Encore une fois, une nette amélioration du rendement et dans un moindre mesure de la sélectivité en faveur de l'attendu est obtenue lorsque la température est abaissée à -20°C.

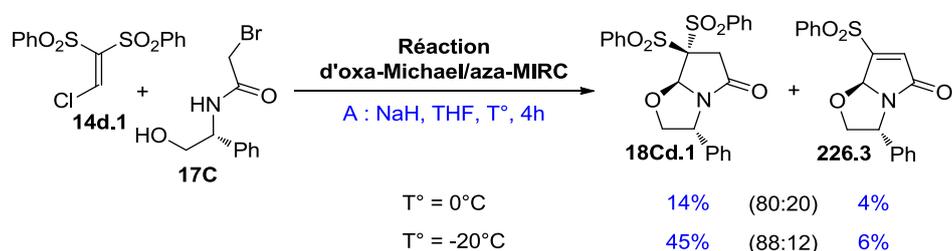


Schéma 121 : Synthèse en série énantioenrichie avec l'accepteur disulfone chloré **14d.1**

b. Utilisation d'accepteurs de Michael dissymétriques

Les résultats obtenus en série racémique avec les accepteurs de Michael asymétriques, nous ont démontré que le centre stéréogène de jonction de cycle contrôlait la formation de celui

placé en α avec une relation *cis* entre la liaison C-H et le plus petit des deux groupements électroattracteurs (*cf.* chapitre 4-III-1). De plus, comme nous venons juste de l'observé avec les accepteurs symétriques en série énantioenrichie, le centre asymétrique porté par l'amidoalcool contrôle totalement la formation de celui de jonction de cycle avec un agencement *cis* entre la liaison C-H et le cycle aromatique porté par l'amidoalcool. En se basant sur ces informations, nous avons donc envisagé qu'en engageant les amidoalcools énantioenrichis avec des accepteurs dissymétriques devrait conduire aux bislactames énantioenrichis avec des excès diastéréoisomériques comparables à ceux obtenus en série racémique et une structure présentant l'agencement suivant : relation *cis* entre le groupement phényle porté par la partie amidoalcool et la liaison C-H de jonction de cycle, et *cis* entre cette même liaison et le plus petit des groupements électroattracteurs (Schéma 122).

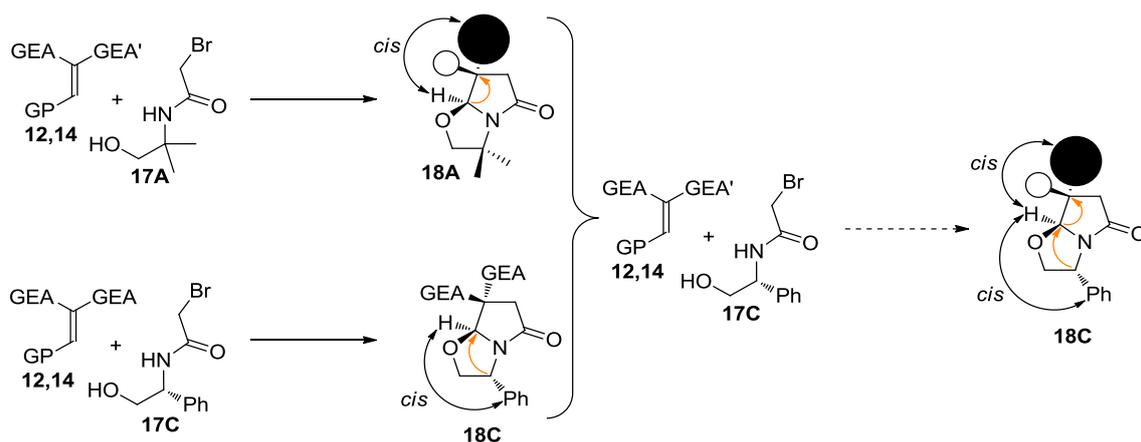


Schéma 122 : Structure envisagée pour la série énantioenrichie avec des accepteurs dissymétriques

Cette série a débuté avec l'utilisation des accepteurs nitrile/ester **13f.1** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et) et céto/ester **14g.1** (GEA = CPh, GEA' = CO₂Et) qui possèdent des groupements électroattracteurs générant des encombrements stériques, respectivement, très différents et assez semblables (Schéma 123). Dans le premier cas, le bislactame énantioenrichi **18Cf.1** a été obtenu avec un bon rendement et un excellent excès diastéréoisomérique. Les résultats de la série énantioenrichie sont, en effet, sensiblement les mêmes que ceux observés en version racémique (60%, ed \geq 95% vs. 59%, ed \geq 95%). L'accepteur céto/ester **14g.1** (GEA = CPh, GEA' = CO₂Et) permet, quant à lui, d'accéder au produit désiré **18Cg.1** avec toujours une faible diastéréosélectivité (ed identiques en version énantioenrichie et racémique) mais

un rendement plus important pouvant être attribué au même phénomène que pour l'accepteur diester. Enfin, un ultime essai a été réalisé avec l'accepteur nitrile/*o*-nitrophényle **14i.1** (GEA = CN, GEA' = 2-NO₂C₆H₄) afin de vérifier si, d'une part, les résultats observés lors des deux premières réactions étaient représentatifs et, d'autre part, afin d'accéder au composé bicyclique énanti enrichi **18Ci.1**. Ce dernier sera d'ailleurs utilisé par la suite dans le cadre d'applications à la synthèse de produits spirooxindoliques (cf. Chapitre 5-II-1). Comme escompté, le composé désiré a été obtenu avec toujours une excellente sélectivité (ed identiques en version énanti enrichie et racémique) mais avec un rendement un peu plus faible (53% vs. 74%) imputable au changement d'amidoalcool. En outre, une analyse par diffraction des Rayons X réalisée sur ce dernier bislactame a permis de confirmer la stéréochimie relative des centres asymétriques des produits de cette série.

Ces résultats valident donc l'hypothèse de départ selon laquelle le centre stéréogène porté par l'amidoalcool contrôlerait bien la formation de celui en jonction de cycle qui induirait, à son tour, la stéréochimie de celui placé en α . De plus les relations *cis* entre le groupement phényle porté par la partie amidoalcool et la liaison C-H de jonction de cycle, et *cis* entre cette même liaison et le plus petit des groupements électroattracteurs ont été, elles aussi, confirmées.

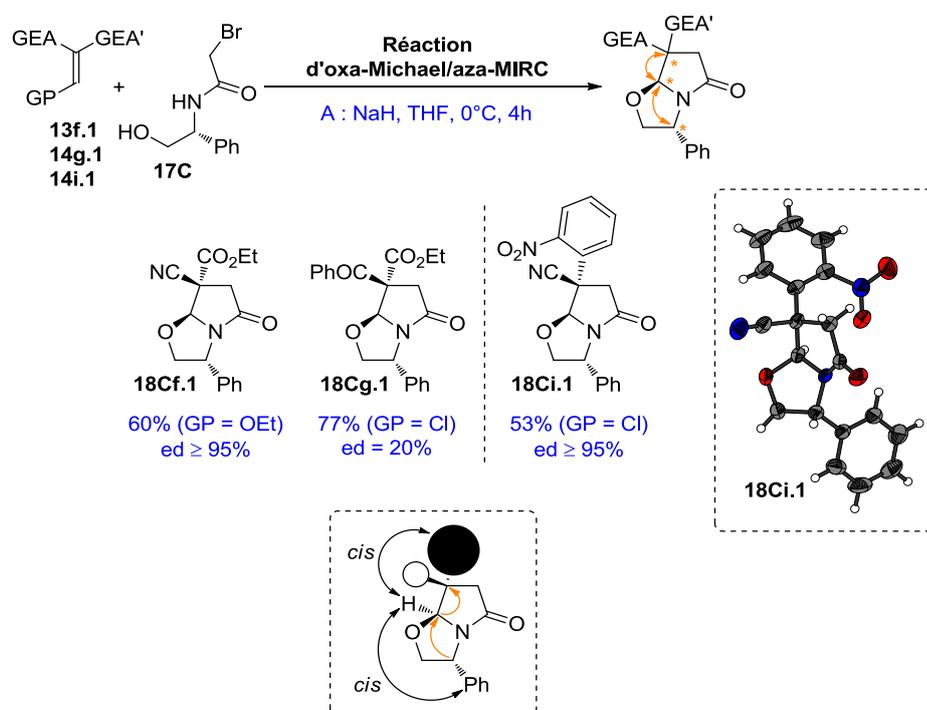


Schéma 123 : Synthèse en série énanti enrichie avec accepteurs dissymétriques

Enfin, des essais ont été réalisés avec les accepteurs nitrile/sulfone (GEA = CN, GEA' = SO₂Ph) afin de vérifier si, tout comme leurs homologues disulfones (GEA = GEA' = SO₂Ph), le changement d'amidoalcool avait une influence sur la réaction d'élimination (Schéma 124). En partant du substrat α -bromé **17C**, nous obtenons le même ratio (70:30) entre l'attendu **18Ch.1** et son produit d'élimination **226.4**, qu'en série racémique, mais avec un rendement sensiblement plus faible (15% vs. 33%). L'abaissement de la température à -20°C entraîne une légère hausse de rendement et de sélectivité en faveur de l'attendu **18Ch.1**. L'amidoalcool β -chloré **17D** a, quant à lui, permis d'accéder au δ -lactame correspondant **18Dh.1** avec un rendement faible mais toujours une excellente diastéréosélectivité.

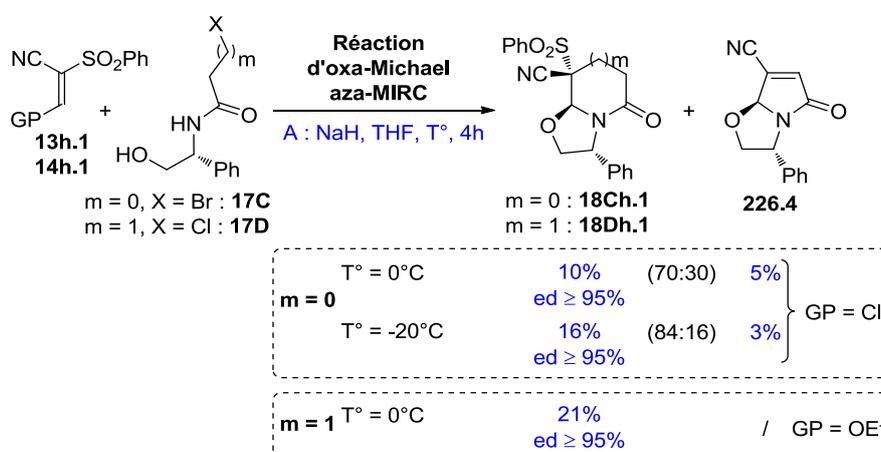


Schéma 124 : Synthèse en série énantioenrichie avec les accepteurs nitrile/sulfone

c. Etude de la sélectivité *via* des calculs théoriques

Afin d'expliquer les résultats obtenus empiriquement, l'étude théorique a été poursuivie en utilisant cette fois l'amidoalcool énantioenrichi **17C** (Schéma 125). Au cours de cette étude, il a été décidé de tracer les profils énergétiques depuis les intermédiaires **II** jusqu'aux deux diastéréomères **18Cf.1'** (*cis/cis*) et **18Cf.1'** (*trans/cis*) en vue d'étudier la sélectivité induite par le centre stéréogène porté par l'amidoalcool énantioenrichi. Les résultats obtenus donnent deux informations des plus importantes. D'un côté, la stéréochimie finale reste toujours fixée par le passage de **III** à **IV** et que l'écart énergétique entre **ET'.1** et **ET'.2** implique une très bonne sélectivité pour cette étape. De l'autre, il n'existe que peu de différences énergétiques entre les états de transition **ET.1** (*c/c*) et **ET.1** (*t/c*) impliquant donc une très faible stéréosélectivité et donc un mélange des deux intermédiaires **III.1** (*c/c*) et **III.1** (*t/c*).

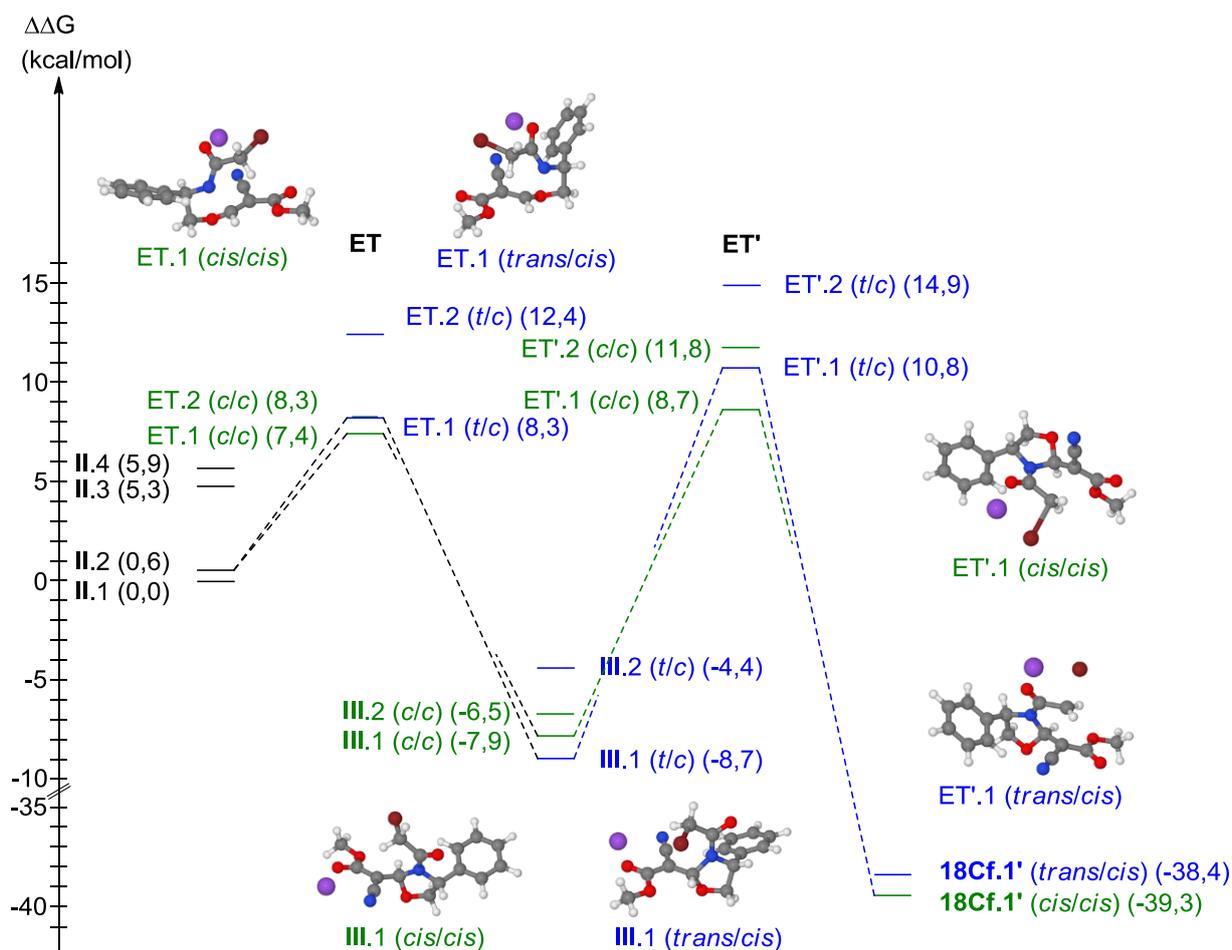
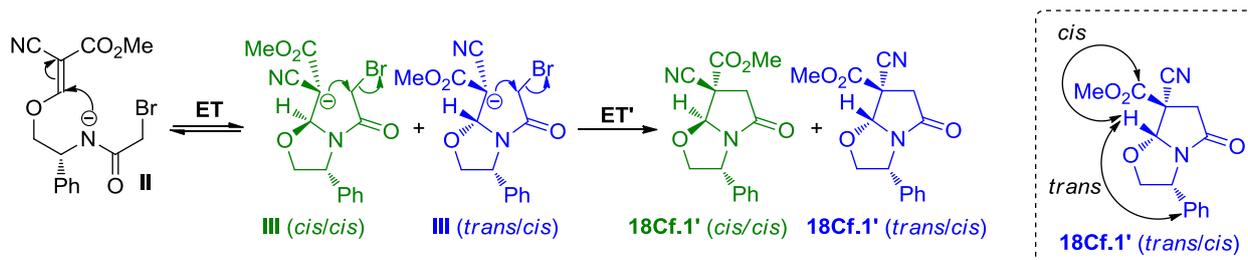


Schéma 125 : Tracé des profils énergétiques en série énantiorenrichie

Comme nous en avons discuté au tout début de l'étude de la stéréosélectivité avec le cas de l'accepteur nitrile/ester en série *gem*-diméthylée, le passage préférentiel de III vers II (*via* ET) ou celui de III vers le produit final (*via* ET') était intimement lié à la différence de niveau d'énergie entre les états de transition ET et ET'. Ainsi, dans la série *gem*-diméthylée, cette différence d'énergie était en faveur de l'ET' ($\Delta\Delta G_{\text{ET}} > \Delta\Delta G_{\text{ET}'}$) impliquant donc nécessairement le passage préférentiel de III vers le produit final. Néanmoins, en série énantiorenrichie, cette différence est, cette fois, en faveur du premier état de transition ET ($\Delta\Delta G_{\text{ET}} < \Delta\Delta G_{\text{ET}'}$) soit du passage de III vers II. Il va donc se produire un phénomène de sélection cinétique du diastéréomère (*cis/cis*) car l'apport énergétique nécessaire au passage

par le second état de transition (ET'.1 (c/c) vs. ET'.1 (t/c)) est plus faible que pour le diastéréomère (*trans/cis*). La cyclisation de l'intermédiaire III.1 (t/c) étant fortement défavorisée, celui-ci se retransforme donc en son homologue III.1 (c/c) via un passage par le premier état de transition ET.

Pour conclure, l'excellente diastéréosélectivité observée dans le cas du nitrile/ester en série énantiométrique résulte d'un phénomène bien plus complexe que le simple contrôle du centre stéréogène porté par l'amidoalcool et est en réalité le fruit d'une sélection cinétique liée au second état de transition ET'.

3) Synthèse de γ -lactames bicycliques à partir d'accepteurs tétrasubstitués

La méthode de lactamisation développée par Meyers ayant comme spécificité de permettre la synthèse de lactames bicycliques possédant un carbone quaternaire en jonction de cycle, nous avons voulu voir si le processus domino d'oxa-Michael/aza-MIRC permettrait d'atteindre de telles structures (Schéma 126). Le défi a donc été de savoir si les accepteurs tétrasubstitués seraient compatibles avec notre approche d'autant que les premières études, relatives aux pyrrolidines et γ -lactames monocycliques, avaient démontré que la modification du substituant porté par l'accepteur influençait grandement le rendement. De plus, l'encombrement généré par l'ajout d'un second substituant (en plus du groupe partant) risquerait d'amoindrir encore la réactivité de l'accepteur de Michael défavorisant ainsi la réaction domino. Nous avons de fait anticipé qu'il serait donc préférable d'employer des groupements électroattracteurs suffisamment réactifs pour compenser cette plus faible réactivité.

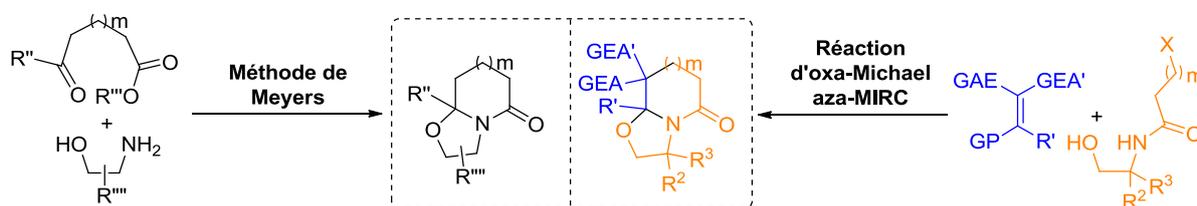


Schéma 126 : Synthèses des bislactames à jonction quaternaire

a. Résultats expérimentaux

Afin de vérifier notre supposition, plusieurs essais avec des accepteurs de plus en plus réactifs ont été réalisés (Schéma 127 - partie haute). L'accepteur tétrasubstitué diester **14b.3** (GEA = GEA' = CO₂Et, R' = Ph) a tout d'abord été testé mais, comme envisagé, aucune trace de l'attendu **18Ab.3** n'a été observée. L'accepteur nitrile/ester **14f.3** (GEA = CN, GEA' =

CO₂Et, R' = Ph) qui est plus activé que son prédécesseur a, quant à lui, permis d'accéder au premier bislactame **18Af.3** de cette série avec une excellente diastéréosélectivité mais un faible rendement. Du fait de la trop faible quantité de produit obtenu, il n'a malheureusement pas été possible de déterminer qu'elle était la configuration absolue des deux centres asymétriques créés dans le processus. Néanmoins, fort de ce résultat encourageant, l'accepteur dinitrile **13a.3** (GEA = GEA' = CN, R' = Ph), qui est parmi les plus activés, a été mis en jeu et a donné le bislactame correspondant **18Aa.3** avec un bon rendement validant ainsi notre postulat sur la réactivité des accepteurs tétrasubstitués et cette voie d'accès. Enfin l'accepteur tétrasubstitué dérivé de l'indandione **14e.3** (GEA-GEA' = indandione, R' = Ph), dont l'homologue trisubstitué était tellement réactif qu'il avait fallu développer des conditions très douces (conditions C), a été employé et permis d'accéder au produit désiré **18Ae.3** avec lui aussi un bon rendement.

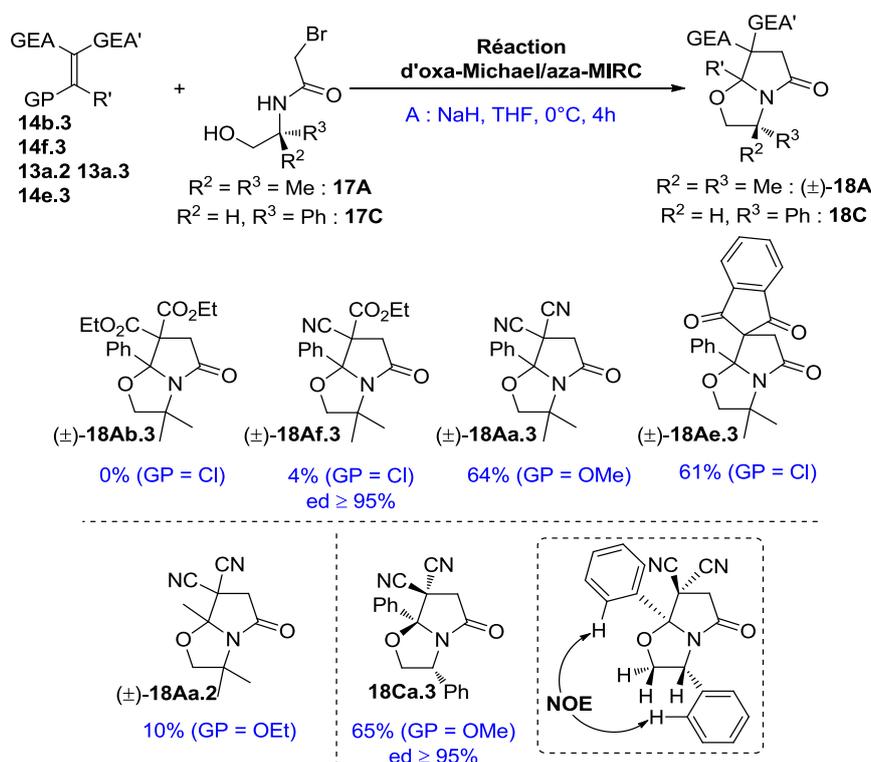


Schéma 127 : Résultats de la synthèse des bislactames à jonction quaternaire

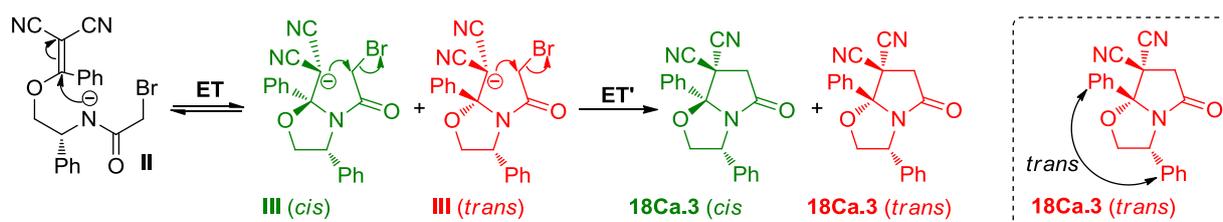
Dans un second temps, une variation du groupement R' a été envisagée. L'accepteur dinitrile/méthyle **13a.3** (GEA = GEA' = CN, R' = Me) a ainsi été mis en jeu mais n'a fourni le bislactame correspondant **18Aa.2** qu'avec un faible rendement. L'analyse du brut réactionnel a montré la présence de nombreux produits de dégradation impliquant donc

qu'il y ai eu des réactions secondaires surement dues à l'acidité des protons portés par le groupement méthyle de l'accepteur.

En dernier lieu, une réaction entre l'amidoalcool énantioenrichi **17C** et l'accepteur ayant donné les meilleurs résultats en série racémique **13a.3** a fourni le lactame bicyclique énantioenrichi correspondant **18Ca.3** avec à la fois un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité. Des analyses RMN des effets NOE, réalisées sur ce dernier composé, ont permis de déterminer que les deux groupements phényles se trouvaient en *cis* l'un de l'autre.

b. Etude de la sélectivité appuyée par des calculs théoriques

Afin de déterminer l'origine de la sélectivité dans le cas de l'accepteur tétrasubstitué dinitrile phényle **13a.3** (GEA = GEA' = CN, R' = Ph), une dernière série de calculs théoriques a été réalisée (Schéma 128).



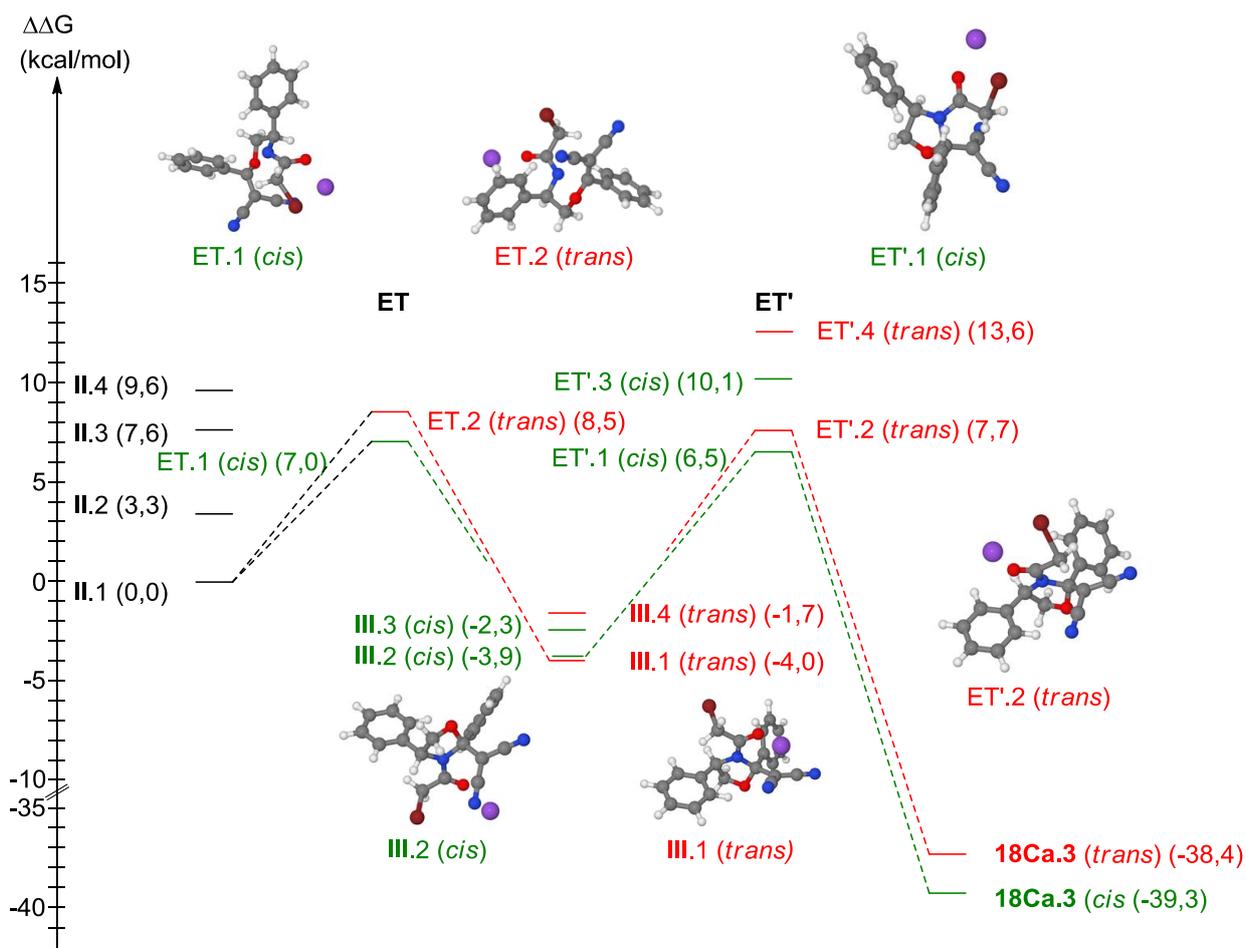


Schéma 128 : Tracé des profils énergétiques avec accepteur dinitrile tétrasubstitué **13a.3**

Contrairement aux séries précédentes où la présence de deux groupements électroattracteurs différents impliquait nécessairement un contrôle de la diastéréosélectivité par le dernier état de transition ET', dans celle-ci c'est l'avant dernier ET, au cours duquel le second et dernier centre stéréogène est formé, qui va induire la sélectivité de la séquence réactionnelle. En outre, le fait que les niveaux énergétiques des états de transition ET'.1 et ET'.2 soient inférieurs à leurs homologues ET.1 et ET.2 entraîne un contrôle cinétique de la sélectivité par le premier état de transition. Enfin, on observe que le cation sodium est placé entre l'amide et l'atome de brome ce qui est en accord avec les résultats obtenus dans les séries précédentes.

Pour conclure sur ces premières séries, notre séquence domino oxa-Michael/aza-MIRC a permis d'accéder à pas moins de 25 nouveaux bislactames, possédant jusqu'à trois centres stéréogènes dont deux contigus, par réaction entre des accepteurs de Michael et différents amidoalcools (Schéma 129). Les substrats *gem*-diméthylés **17A,B** ont ainsi permis de former

les composés bicycliques racémiques **18A,B** (eq. 1) tandis que les phényles **17C,D** ont donné accès à leurs analogues énantioenrichis **17C,D** (eq. 2). En parallèle de ces résultats empiriques, une étude mécanistique poussée, basée sur de nombreux calculs théoriques, a permis de déterminer les profils énergétiques suivis au cours de ces réactions et ainsi d'expliquer les sélectivités obtenues.

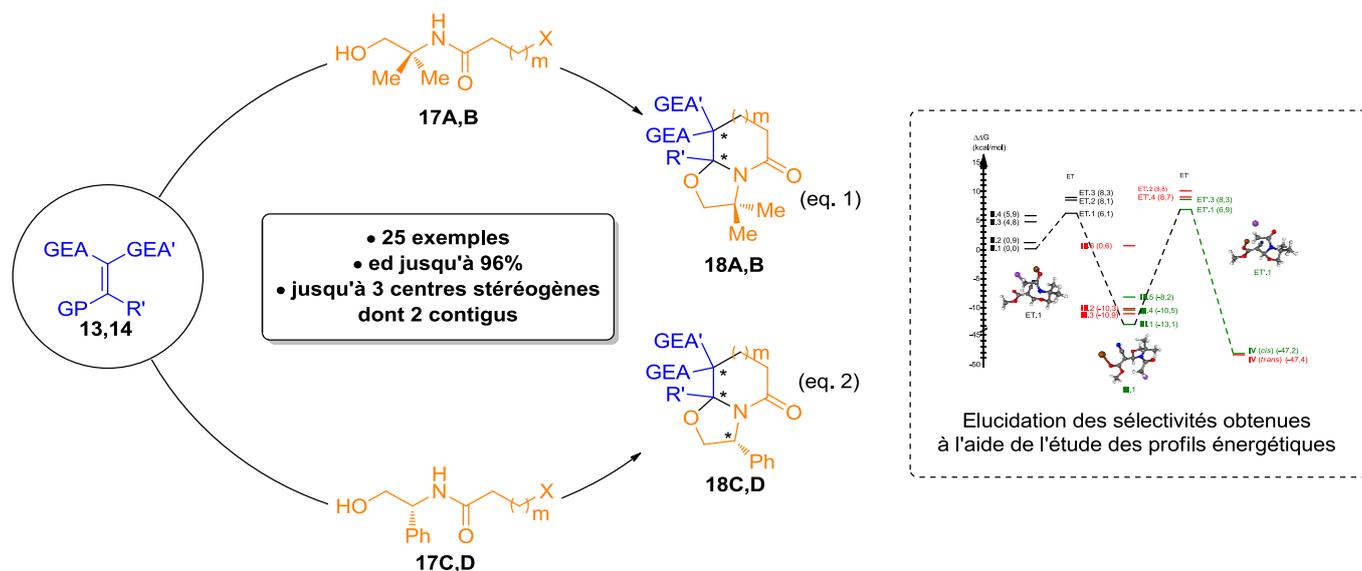


Schéma 129 : Résumé des résultats obtenus avec les amidoalcools **17A-D**

4) Synthèse de γ -lactames bicycliques polysubstitués

L'approche de Meyers, bien qu'efficace, souffre, comme nous l'avons vu et discuté précédemment de plusieurs inconvénients dont celui lié à la substitution du cycle lactamique. En effet, cette méthode ne permet pas d'accéder directement et de manière sélective à des bislactames possédant un cycle lactamique substitué en α de la fonction carbonyle. Dans le début de ce chapitre (cf. I-2), nous avons montré que la manière la plus efficace pour y accéder était, en réalité, de réaliser tout d'abord la synthèse du lactame bicyclique puis de le fonctionnaliser. Afin de pouvoir apporter une solution à cette limitation et fort des bons résultats obtenus au cours de l'étude de la réaction domino d'oxa-Michael/aza-MIRC, nous avons souhaité continuer son développement en vue d'accéder en une seule étape à des bislactames polysubstitués (Schéma 130). Pour ce faire, la structure des amidoalcools a été adaptée en y incorporant un ou des substituant(s) en α de la fonction carbonyle.

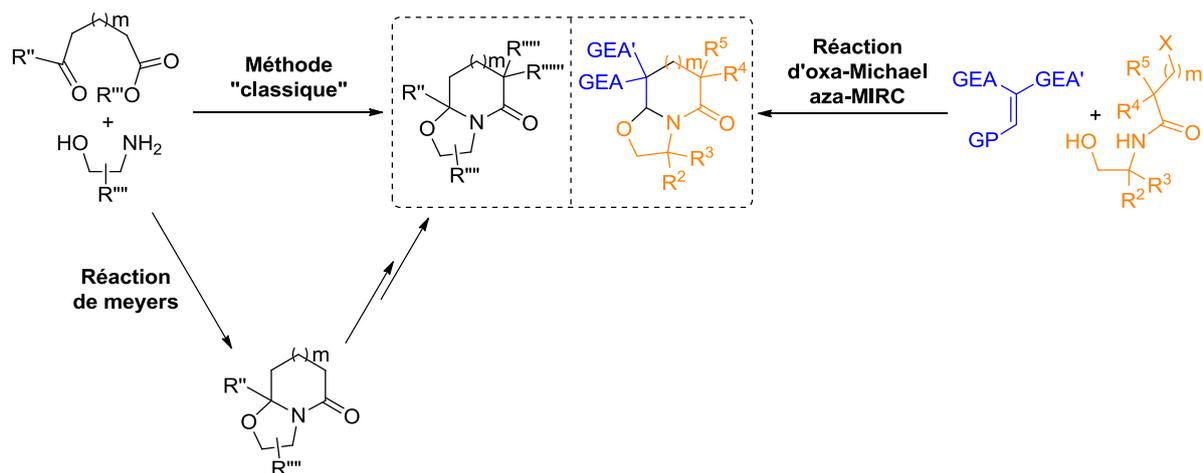


Schéma 130 : Synthèses des bislactames avec cycle lactamique substitué en α du carbonyle

Comme pour les travaux précédents, seuls des amidoalcools *gem*-diméthylés **17E-I** et des accepteurs **13,14** symétriques (GEA = GEA') seront, dans un premier temps, employés afin de pouvoir étudier au mieux l'influence du ou des groupements R^4/R^5 sur la sélectivité de la réaction (Schéma 131). Des accepteurs **13,14** dissymétriques (GEA \neq GEA') seront ensuite testés afin d'observer les influences relatives des deux centres stéréogènes placés en α sur celui portant les groupements électroattracteurs (eq. 1). Dans un second temps, des dérivés du phénylglycinol **17J-L** seront mis en jeu afin d'obtenir des bislactames énantioenrichis **18J-L** tout en étudiant l'influence du centre asymétrique porté par l'amidoalcool sur la sélectivité de la réaction (eq. 2).

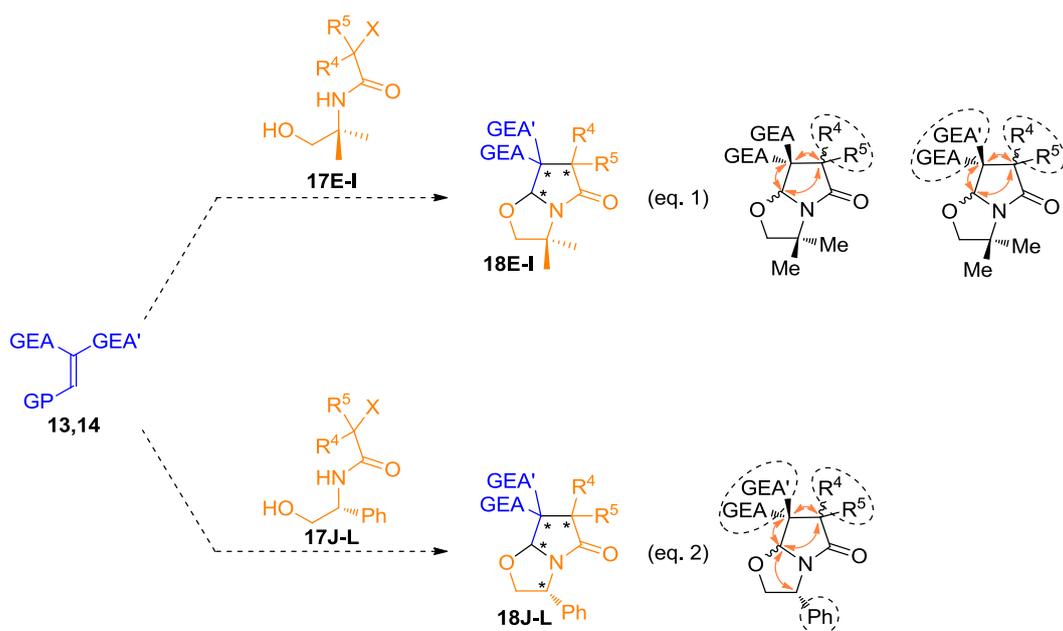


Schéma 131 : Présentation du plan d'étude de la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC en présence d'amidoalcools polysubstitués

Bien entendu, l'augmentation de l'encombrement stérique en α de la fonction carbonyle pourrait aussi avoir des répercussions très néfastes sur la réactivité des substrats ou du moins sur la faisabilité de la dernière étape de cyclisation qui, comme l'ont démontrés les calculs théoriques, est l'étape limitante de cette séquence (Schéma 132 - partie de gauche). En outre, dans le cas des bislactames 5/5 ($m = 0$), la présence d'un substituant en cette position serait susceptible de faciliter, dans certains cas, la réaction de β -élimination comme observée précédemment avec les sulfones (Schéma 132 - partie droite).

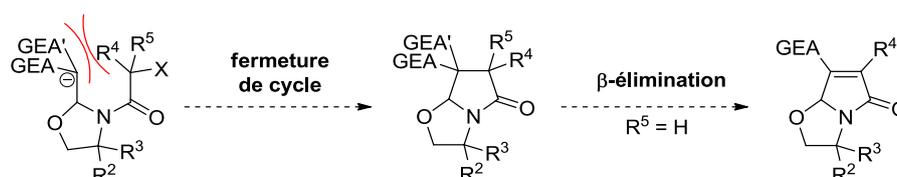


Schéma 132 : Interrogations liées à la synthèse de bislactames substitués en α de la fonction carbonyle

a. Synthèses à partir d'amidoalcools *gem*-diméthylés

Afin d'étudier au mieux l'influence du ou des groupements R portés par les amidoalcools, une première série de tests utilisant des amidoalcools *gem*-diméthylés **17E-G** et l'accepteur symétrique diester **13b.1** a été réalisés (Schéma 133). Les substrats alkylés **17E** et **17F** ($R^4 = \text{Me}$, $i\text{Pr}$ et $R^5 = \text{H}$) ont fourni les composés désirés **18Eb.1** et **18Fb.1** avec de très bons rendements et une excellente diastéréosélectivité. Des analyses des effets NOE ont permis de déterminer que le groupement R^4 se positionnait en *trans* par rapport à l'hydrogène de jonction de cycle. En outre, il est très intéressant d'observer que les rendements sont supérieurs à ceux obtenus sans groupement R^4 (77-84% vs. 60-67% sans groupement R^4). Un test a ensuite été réalisé avec un groupement phényle ($R^4 = \text{Ph}$, $R^5 = \text{H}$) et a entraîné la formation de deux diastéréomères (**18Gb.1** et **18Gb.1'**) dont les proportions diffèrent en fonction de la quantité de base mise en jeu. L'analyse NOESY du bislactame **18Gb.1** obtenu en défaut de base (0,8 eq de NaH) montre que celui-ci présente une relation *cis* entre le groupement R^4 phényle et l'hydrogène de jonction de cycle, tandis que celui **18Gb.1'** obtenu en excès (1,2 eq de NaH) présente une relation *trans*. Compte tenu de ces résultats, il semble clair que le produit *trans*, obtenu en utilisant un excès de base, résulte donc de l'épimérisation du composé *cis*. Ce phénomène est probablement dû à la plus grande acidité du proton énolisable de par la présence du groupement R^4 phényle. Afin de vérifier cette théorie, les deux premiers substrats **17E** et **17F** ($R^4 = \text{Me}$ et $i\text{Pr}$, $R^5 = \text{H}$) ont été mis en jeu en

présence d'un défaut de base et seul les diastéréomères *trans* **18Eb.1** et **18Fb.1** ont été obtenus confirmant la réactivité différente des substrats alkylés.

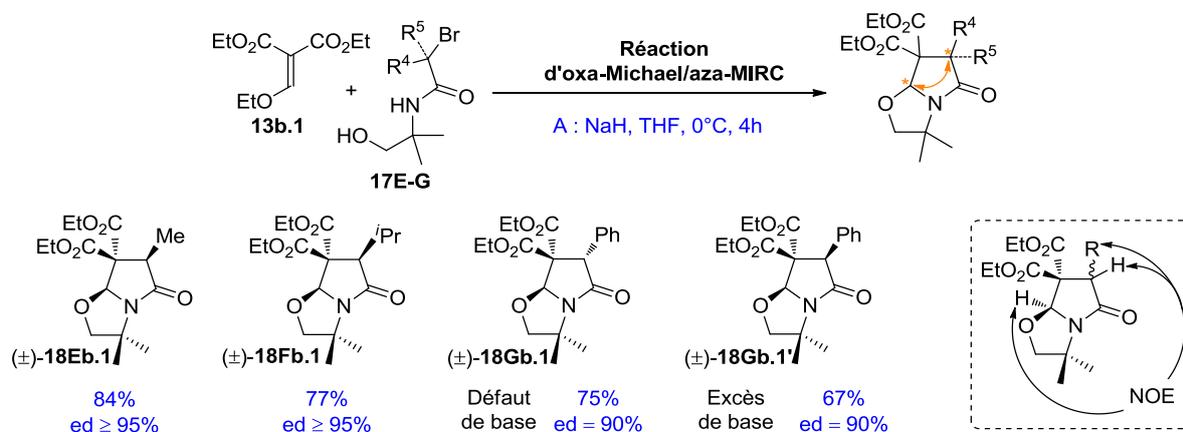


Schéma 133 : Synthèse en série racémique avec accepteurs symétriques

Le fait que les substrats alkylés ($R^4 = \text{Me}$, $i\text{Pr}$ et $R^5 = \text{H}$) et phénylé ($R^4 = \text{Ph}$ et $R^5 = \text{H}$) conduisent, en défaut de base, à des sélectivités différentes implique donc que ces résultats ne sont pas uniquement liés à la réactivité des composés finaux. En effet, il est envisageable que cela soit dû au passage par des chemins réactionnels différents en fonction du groupement R^4 (Schéma 134). Des résultats récents publiés par Box et Kamarasinghe montrent qu'en milieu basique le 2-bromo-*N*-(*tert*-butyle)-2-phénylacétamide **15.4** conduit à l'intermédiaire α -lactamique **227.1** qui est ensuite ouvert par l'addition d'un dérivé indolique.^{91a} Ils précisent aussi que, contrairement à d'autres α -lactames plus stables et donc isolables, les α -phénylés *N*-alkylés sont tellement réactifs qu'il faut nécessairement les former *in situ*. Un second travail, réalisé cette fois par Jeffrey *et al.*, présente la formation, à partir des *N*-benzyloxyamides **15.5**, des cations aza-oxyallyles **229.1** qui sont ensuite utilisés comme dipôles 1,3 pour réaliser des réactions de cycloaddition [4+3].^{92b} Néanmoins, quand ils réalisent cette même réaction à partir du substrat *N*-alkylé **15.6** (*N*-benzyl-2-bromo-2-méthylpropanamide) aucune trace du composé de cycloaddition **230.2** n'est observée. Un tel résultat peut s'expliquer soit par le fait qu'ils n'aient effectivement pas formé l'intermédiaire aza-oxyallylique **229.2** correspondant soit que celui-ci soit instable dans leurs conditions réactionnelles. Le second cas impliquerait donc soit une dégradation de cet

⁹¹ Réaction inhérentes à l'amido-alcool α -phénylé α -bromé : (a) Box, H. K.; Upul Kumarasinghe, K. G.; NaReddy, R. R.; Akurathi, G.; Chakraborty, A.; Raji, B.; Rowland, G. B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9709; (b) Jeffrey, C. S.; Barnes, K. L.; Eickhoff, J. A.; Carson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7688; (c) Cohen, A. D.; Showalter, B. M.; Toscano, J. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 401.

intermédiaire ou alors sa cyclisation intramoléculaire formant ainsi l' α -lactame correspondant **227.2**, avec éventuellement un passage par l'intermédiaire iminooxirane **231** issu de la cyclisation de l'alcoolate sur l'anion au pied des groupements méthyle.^{92c} Ensuite, ils montrent que l'absence de groupements R ($R^4 = R^5 = H$) ne permet pas de former les produits de cycloaddition expliquant ainsi pourquoi un tel type de réactivité n'avait pas été observé dans les séries précédentes. Enfin, ils observent que la formation de l'intermédiaire aza-oxyallylique **229** est d'autant plus facilitée et donc rapide que le ou les groupements R stabilisent la charge positive.

En se basant sur ces différents travaux, la formation de l' α -lactame **227.3** ou du cation aza-oxyallylique **229.3** ont été envisagés pour le cas de l'amidoalcool phényle **17G** ($R^4 = Ph$ et $R^5 = H$). L'accès à ces deux types d'intermédiaires ne semble d'ailleurs pas invraisemblable du fait de la présence du cation sodium qui, comme nous l'avons vu précédemment, assisterait le départ de l'atome de brome et faciliterait donc la formations de ces composés. Le passage par l'intermédiaire α -lactamique **227.3** impliquerait donc, à la fois, l'addition sur l'accepteur de Michael d'un atome d'azote, amidique et tertiaire, très faiblement nucléophile, et le passage, lors de la dernière étape du chemin réactionnel, par une substitution nucléophile de type S_N2 qui est relativement sensible à l'encombrement stérique. Le fait que les bislactames **18Eb.1** et **18Fb.1** soient obtenus avec des rendements globalement supérieurs à ceux des autres séries et que l'encombrement stérique du groupement phényle ne semble pas gêner la cyclisation, semble donc ne pas être en faveur d'un tel type intermédiaires. A l'inverse l'intermédiaire aza-oxyallylique **229.3** impliquerait, lui, une cyclisation finale de type S_N1 qui est beaucoup moins sensible aux problèmes de gêne stérique et donc plus en accord avec les résultats obtenus. En outre, la formation d'un tel composé serait d'autant plus favorisée que la stabilisation de la charge positive serait accrue par la présence du groupement phényle. Les deux premiers substrats **17E** et **17F** ($R^4 = Me$, iPr , $R^5 = H$) possèdent eux aussi des groupements capables de stabiliser la charge positive mais dans une bien moindre mesure. La formation des intermédiaires aza-oxyallylique étant d'autant plus favorisée que la charge cationique est stabilisée, il est donc possible que les deux premiers amidoalcools **17E-F** ne passe pas par de tels composés expliquant ainsi la différence de réactivité observée. Afin de vérifier cette hypothèse, l'amidoalcool possédant deux groupements R méthyles **17I** ($R^4 = R^5 = Me$) a été mis en jeu mais malheureusement aucune

trace du bislactame **18Ib.1** n'a été observée. La plus faible réactivité de l'accepteur diester **13b.1** (GEA = GEA' = CO₂Et) pouvant être à l'origine de ce résultat, l'accepteur dinitrile **13a.1** (GEA = GEA' = CN) a lui aussi été testé mais seule des traces du produit désiré **18Ia.1** ont été obtenues. Ces derniers résultats semblent donc montrer que même les amidoalcools dialkylés, qui pourtant stabiliseraient bien plus la charge positive, ne passeraient pas par un intermédiaire aza-oxyallylique **229**.

En conclusion, il semblerait que les amidoalcools alkylés **17E-F** (R⁴ = Me, ⁱPr; R⁵ = H et R⁴ = R⁵ = H) suivent le même chemin réactionnel que celui emprunté dans les séries précédentes alors que le substrat phénylé **17G** (R⁴ = Ph, R⁵ = H) passerait par une autre séquence avec éventuellement la formation de l'intermédiaire cationique aza-oxyallylique **229**. Nous espérons pouvoir, à l'avenir, apporter des éléments, tels que des calculs théoriques, capables d'expliquer les résultats obtenus dans cette série.

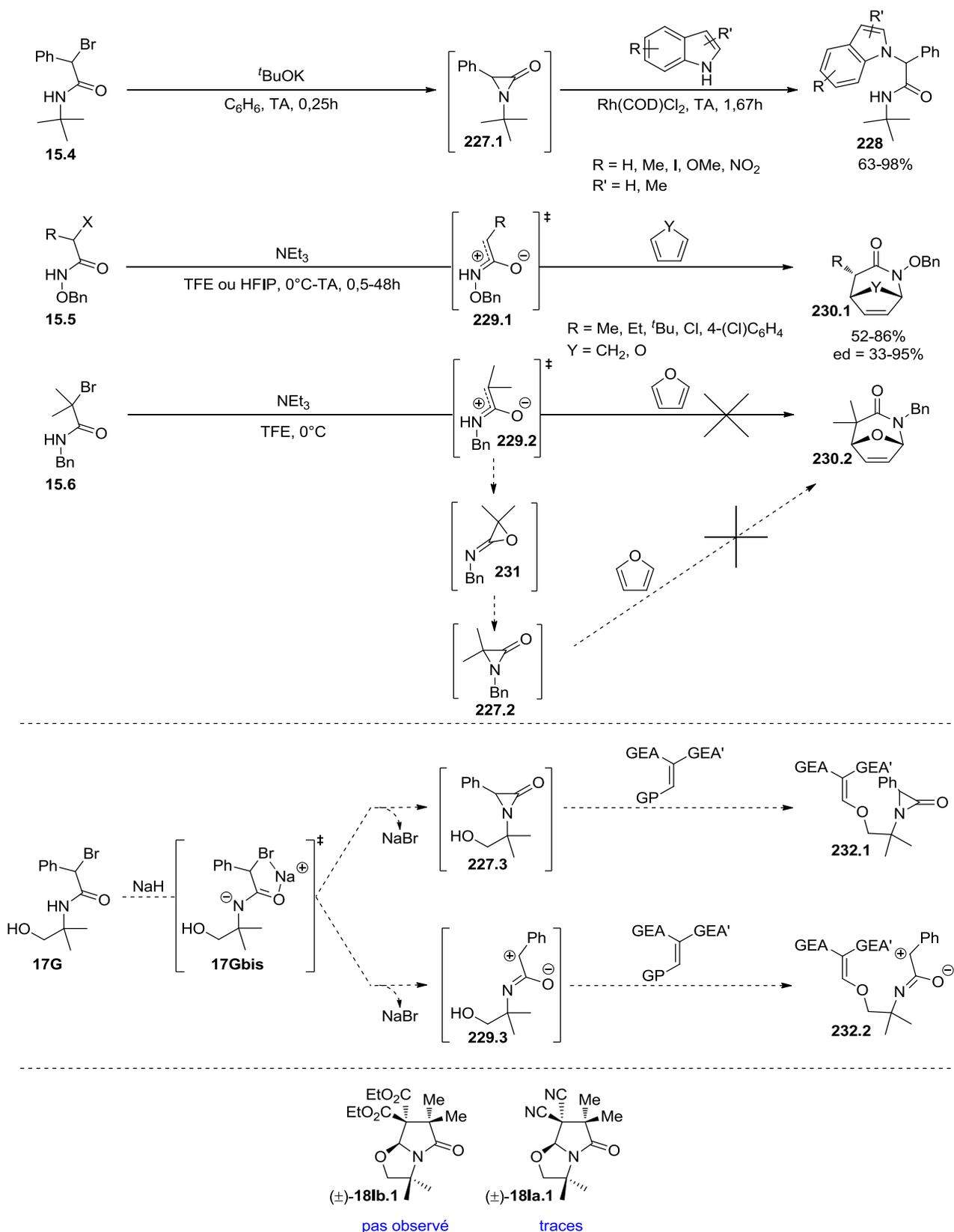


Schéma 134 : Intermédiaires possibles basés sur la littérature

Nous avons ensuite souhaité mettre à profit une des particularités inhérentes aux amidoalcools polysubstitués. Dans les séries précédentes ($R^4 = R^5 = \text{H}$), l'accès aux composés

énantioenrichis **18C** ne pouvait se faire que par l'intermédiaire d'amidoalcools dérivés du (*R*)-phénylglycinol **17C** (Schéma 135 - eq. 1). La présence d'un groupement R⁴ sur la partie haute de l'amidoalcool peut ainsi permettre de synthétiser des composés *gem*-diméthylés **17E-I** mais pour autant énantioenrichis (eq. 2) ainsi que, bien sûr, des substrats issu de (*R*)-phénylglycinol **17J-L** (eq. 3). Les premiers sont accessibles *via* une réaction de « couplage peptidique » entre l'acide carboxylique énantioenrichi portant le groupement R⁴ désiré et le 2-amino-2-méthylpropanol, comme décrit dans le chapitre relatif aux produits de départ (*cf.* Chapitre 2-III). L'utilisation de ces conditions douces (DCC, DMAP, CH₂Cl₂, TA) plutôt que celles, plus dures (SOCl₂, Reflux puis K₂CO₃, MeCN, -20°C), employées pour l'accès aux autres substrats permet d'éviter toute épimérisation du carbone asymétrique portant le groupement R⁴.

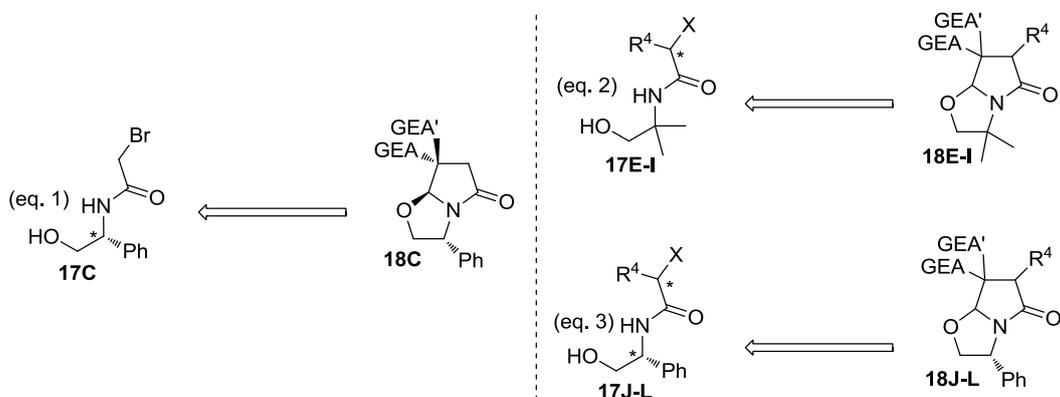


Schéma 135 : Comparaison des voies d'accès aux composés énantioenrichis entre les différentes séries

Un test a été réalisé afin de vérifier si l'emploi de tels amidoalcools permet bien d'accéder à des composés bislactamiques de manière énantiocontrôlée, c'est-à-dire sans qu'il y ait d'épimérisation de ce centre au cours du processus d'oxa-Michael/aza-MIRC (Schéma 136). Le lactame bicyclique diester (GEA = GEA' = CO₂Et) n'absorbant pas assez en UV, il ne permet donc pas de réaliser la vérification de la pureté énantiomérique par HPLC chirale. Afin de pallier à ce problème l'accepteur symétrique dicétone **14d.1** (GEA = GEA' = COPH) a été employé et a fourni le bislactame **18Fd.1** en version racémique avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité. Cette même réaction a ensuite été réalisée avec l'amidoalcool (**S**)-**17F** et a permis d'accéder à la version énantioenrichie du composé **18Fd.1** avec toujours une excellente sélectivité mais un rendement bien plus faible. Le fait que cet unique essai ai été réalisé à une échelle bien plus petite que le premier pourrait,

éventuellement expliquer cette baisse de rendement. En effet, la quantité de NaH introduite étant plus faible, son hydrolyse, même partielle, aurait des conséquences bien plus importantes à cette échelle. L'analyse de l'excès énantiomérique a ensuite été réalisée et n'a pas montré de différence avec celui du produit de départ **(S)**-**17F** (ee = 98%) et d'arrivé **18Fd.1** (ee = 98%). Ces résultats démontrent ainsi qu'aucune épimérisation n'avait eu lieu au cours de notre processus réactionnel et ce malgré l'utilisation d'un léger excès de base. En outre, cela montre aussi que les composés alkylés ne passent pas par des dérivés aza-oxyallyliques **229** car ceux-ci auraient impliqué une perte totale de l'information stéréogénique.

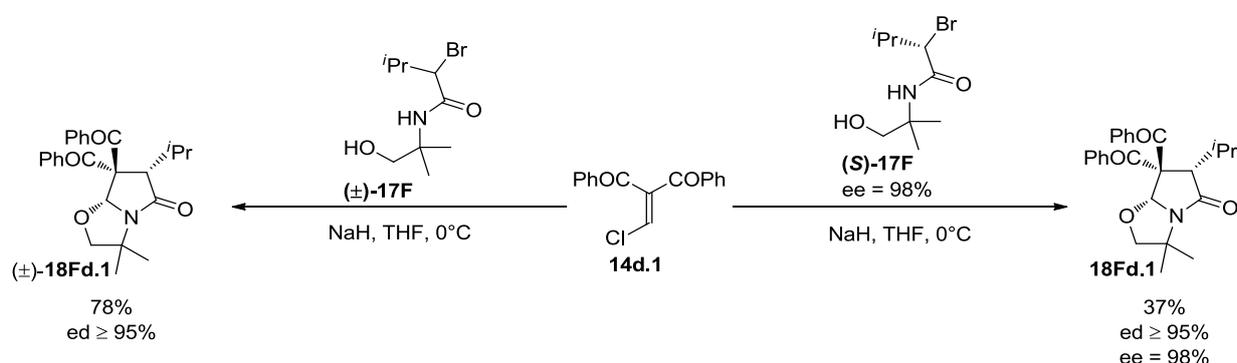


Schéma 136 : Vérification des excès énantiomériques

L'emploi de l'accepteur symétrique diester **13b.1** (GEA = GEA' = CO₂Et) a permis d'étudier l'influence des groupements R⁴ sur la sélectivité de la séquence domino et plus précisément sur la relation entre le centre stéréogène de jonction de cycle et celui portant les groupements R⁴ en question. Dans cette seconde partie, notre attention s'est portée sur l'influence que pouvait avoir ces substituants R⁴ sur la stéréochimie du carbone portant les deux groupements électroattracteurs (GEA et GEA') lorsque ceux-ci sont différents. L'accepteur nitrile/ester **13f.1** (GEA = CN, GEA' = CO₂Et), qui porte des groupements très différents du point de vue stérique, ayant donné de très bons résultats en l'absence de groupement R⁴, a donc été choisi comme substrat modèle pour cette étude (Schéma 137).

L'emploi de cet accepteur avec l'amidoalcool racémique non substitué **17A** (R⁴ = R⁵ = H) a permis d'accéder de manière très sélective au bislactame **18Af.1** présentant une relation *cis* entre l'hydrogène de jonction de cycle et le groupement ester (eq. 1). En outre, les premiers résultats avec les groupements R⁴ ont démontré que ceux-ci se positionnaient sélectivement du même côté que le cycle oxazolidinique, soit aussi en *trans* de l'hydrogène de jonction de cycle (eq. 2). Enfin, nous pensons que les substituants R⁴ seraient susceptibles de se placer

préférentiellement, pour des raisons stériques, du côté du plus petit substituant c'est-à-dire le nitrile. En se basant sur ces informations, nous avons donc anticipé que les produits obtenus posséderaient le cycle oxazolidinique, le nitrile et le groupement R⁴ du même côté afin de présenter la relations *cis* entre la fonction ester et l'hydrogène de jonction de cycle et *trans* entre ce dernier et le groupement R⁴ (eq. 3).

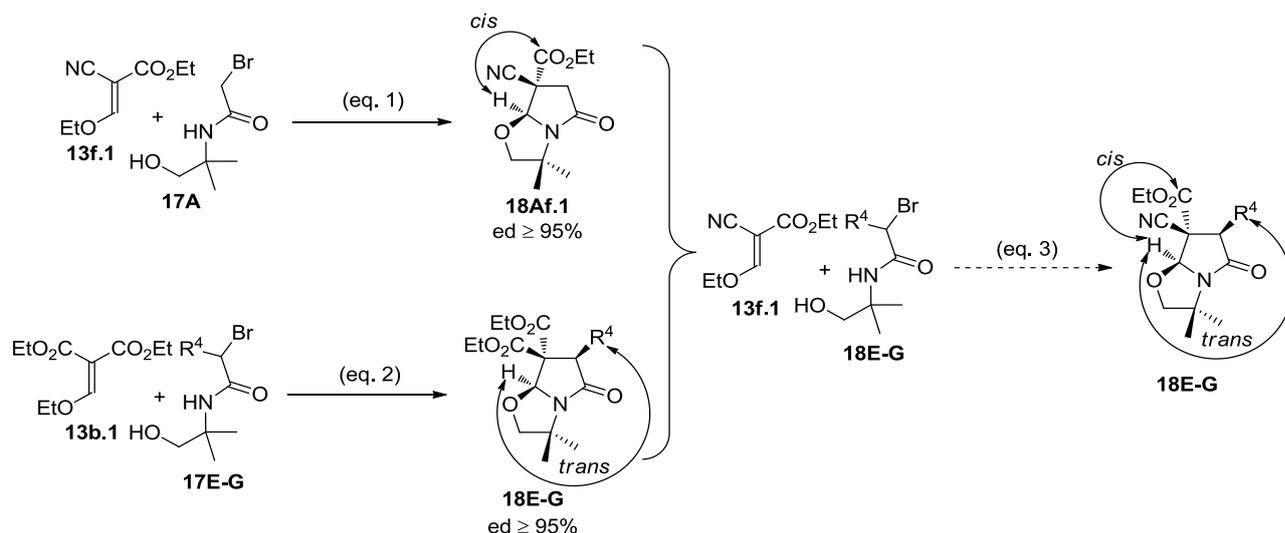


Schéma 137 : Stéréochimies relatives anticipées avec l'accepteur dissymétrique nitrile/ester

L'emploi des deux amidoalcools alkylés **17E** et **17F** (R⁴ = Me, ⁱPr et R⁵ = H) a donné lieu à la formation des bislactames correspondants **18Ef.1** et **18Ff.1** avec des bons rendements mais des diastéréosélectivités variables. Contrairement à la série précédente où le changement de substituant alkyle n'a pas eu d'influence sur la sélectivité de la réaction, celle-ci semble beaucoup plus impactée par l'encombrement stérique des groupements R⁴. En effet, plus le groupement R⁴ sera encombrant et meilleure sera l'excès diastéréoisomérique (Me < ⁱPr). Ces résultats démontrent donc qu'une fois encore le contrôle de la sélectivité est bien le fait d'interactions stérique. En outre, il est intéressant d'observer que le diastéromère majoritaire est bien celui anticipé avec une relation *cis* entre le nitrile et l'hydrogène de jonction de cycle et *trans* entre ce dernier et le groupement R⁴. Enfin un test avec le substrat phénylé **17G** (R⁴ = Ph et R⁵ = H), en excès de base, a fournis le composé désiré **18Gf.1** avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité. L'amidoalcool phénylé ayant démontré, lors de la série précédente, une capacité à s'épimériser, cette dernière réaction a été répétée une nouvelle fois avec une légère augmentation du nombre d'équivalent de base. Comme attendu, une augmentation de l'excès diastéréoisomérique a été obtenue démontrant une fois encore la réactivité particulière de ce substrat.

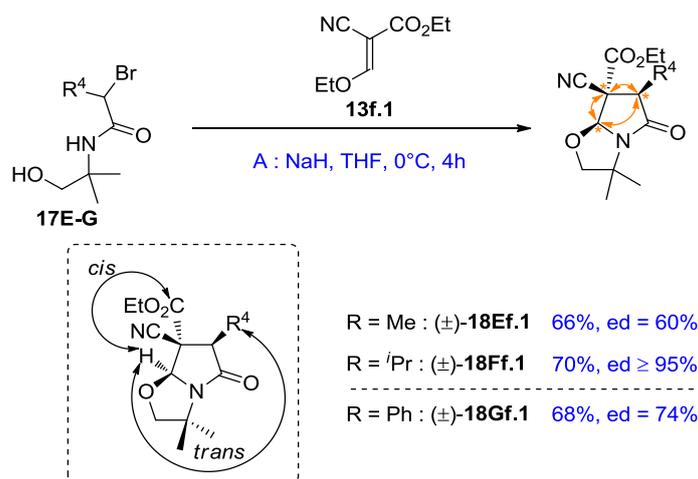


Schéma 138 : Synthèse en série racémique avec accepteurs dissymétriques

b. Synthèses avec amidoalcools dérivés du (*R*)-phénylglycinol

La seconde partie de cette étude a porté sur l'utilisation d'amidoalcools énantioenrichis dérivés du phénylglycinol **17J-L** (Schéma 139). Les résultats obtenus avec les substrats ne possédant pas de groupements R ($R^4 = R^5 = \text{H}$) ont montré que l'emploi de dérivés du phénylglycinol permettait d'accéder aux bislactames possédant toujours une relation *cis* entre le groupement phényle et l'hydrogène de jonction de cycle (eq. 1). Le début de cette étude sur les groupements R a, quant à lui, montré que les bicycles obtenus **18E-Gb.1** présentent une relation *trans* entre l'hydrogène de jonction de cycle et le groupement R^4 dans le cas des groupements alkylés ($R^4 = \text{Me}, ^i\text{Pr}$), tandis que dans le cas du phénylé ($R^4 = \text{Ph}$), cette relation est soit *cis* soit *trans* en fonction du nombre d'équivalent de base mis en jeu (eq. 2). A partir de ces observations, nous avons donc émis l'hypothèse que nous obtiendrions des diastéréomères différents en fonction de la nature du groupement R^4 et du nombre d'équivalents de base employé. Ainsi, en défaut de base, les produits bicycliques possédant des relations *cis/trans* seraient favorisés dans le cas des substrats alkylés ($R^4 = \text{Me}, ^i\text{Pr}$ - eq. 3), tandis que leurs homologues *cis/cis* le seraient pour le phénylé ($R^4 = \text{Ph}$ - eq. 4). L'emploi d'amidoalcools (*R,R*) devrait ainsi permettre la formation des premiers (*cis/trans*) et celui de leurs homologues (*R,S*) fourniraient, de leur côté, les seconds (*cis/cis*). A l'inverse, en excès de base, seuls les diastéréomères *cis/trans* devraient être obtenus quelque soit la structure du substrat de départ ($R^4 = \text{Me}, ^i\text{Pr}$ ou Ph). Dans ce cas, seuls les diastéréomères (*R,R*), soit ceux menant aux composés présentant une relation *cis* entre le groupement phényle et l'hydrogène de jonction de cycle et *trans* entre ce dernier et le groupement R^4 , devraient permettre la formation des bislactames correspondants (eq. 5).

Les dérivés (*R,S*), qui mèneraient aux composés défavorisés *cis/cis* ne devraient, quant à eux, pas permettre leurs accès ou du moins qu'avec de faibles rendements (eq. 6).

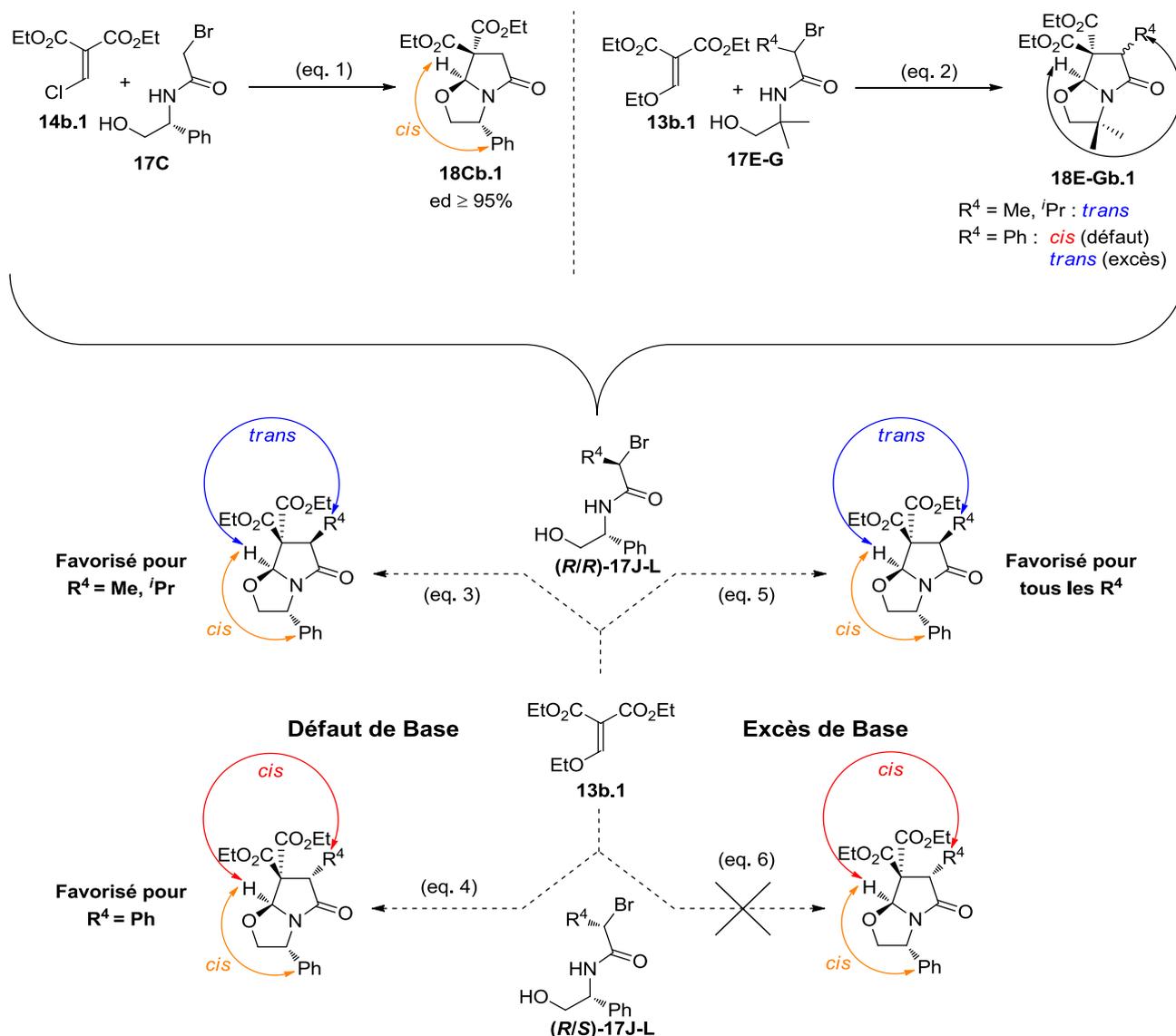


Schéma 139 : Comportements anticipés en série énanti enrichie avec l'accepteur symétrique diester

Dans cette série, nous avons choisi de nous intéresser exclusivement aux groupements **isopropyle** ($\text{R}^4 = \textit{iPr}$, $\text{R}^5 = \text{H}$) et **phényle** ($\text{R}^4 = \text{Ph}$, $\text{R}^5 = \text{H}$). Le premier du fait de l'excellent stéréocontrôle qu'il induit et le second en raison de sa réactivité différente (Schéma 140).

Un premier test a ainsi été réalisé avec l'amidoalcool isopropylique **(R/R)-17K** qui, d'après nos prévisions, devait permettre d'accéder sélectivement au bislactame correspondant **18Kb.1**. Néanmoins, un mélange de deux diastéréomères (ed = 84%) comprenant minoritairement l'attendu *cis/trans* **18Kb.1** et majoritairement le composé *cis/cis* **18Kb.1'** a

été obtenu à la place. Le second diastéréomère **18Kb.1'** ne devant normalement être obtenu qu'à partir de l'amidoalcool **(R/S)-17K**, son obtention résulte donc d'une épimérisation du carbone portant le groupement isopropyle. Afin de vérifier si l'excès de base employé était bien à l'origine de la formation du diastéréomère *cis/cis*, nous avons de nouveau mis en jeu le substrat **(R/R)-17K** avec, cette fois, un défaut de base. Comme escompté, seul le diastéréomère attendu *cis/trans* **18Kb.1** a été obtenu validant ainsi la thèse de l'épimérisation. En outre, ces résultats semblent montrer que le produit thermodynamique de cette série serait celui obtenu en excès de base soit le *cis/cis* **18Kb.1'**. L'amidoalcool **(R/S)-17K** a ensuite été employé et, comme attendu, aucune trace du produit bicyclique *cis/cis* **18Kb.1'** n'a été observée. L'analyse RMN du brut réactionnel montre néanmoins la présence très majoritaire du produit **233**. Les quelques analyses réalisées sur ce composé sont dans le sens de l'intermédiaire monocyclique présenté dans le Schéma 140 avec le bon nombre de protons en RMN et une bande C-Br à 653 cm^{-1} qui est en accord avec celles des amidoalcools. L'obtention de cet intermédiaire confirme donc notre hypothèse de départ selon laquelle l'agencement *cis* entre l'hydrogène, au pied des atomes d'oxygène et d'azote du cycle oxazolidinique, et le groupement R^4 ne permet pas la cyclisation finale. Enfin, la présence de ce composé serait un autre élément en faveur de la théorie selon laquelle les composés alkylés ($R^4 = \text{Me}$, $i\text{Pr}$ et $R^5 = \text{H}$) suivraient bien, contrairement au phényle ($R^4 = \text{Ph}$, $R^5 = \text{H}$), le même chemin réactionnel que celui des séries sans groupement R ($R^4 = R^5 = \text{H}$ - cf. Chapitre 4-III-4a).

Les premiers résultats en série *gem*-diméthyle ($R^2 = R^3 = \text{Me}$) ont démontré que les amidoalcools **phénylés** ($R^4 = \text{Ph}$, $R^5 = \text{H}$) présentent une réactivité particulière due à une séquence réactionnelle différente qui implique notamment la perte de l'information stéréogénique du carbone portant le groupement phényle (passage par l'intermédiaire **229.4** responsable de cette perte d'information). En se basant sur cette constatation, les deux diastéréomères de l'amidoalcool **17L** devraient donc logiquement mener à la formation du même bislactame. De fait, les deux substrats **(R/R)-17L** et **(R/S)-17L** ont ainsi été mis en jeu et conduisent, comme escompté, au même composé final **18Lb.1'** dont les analyses des effets NOE impliquent une relation *cis/cis*.

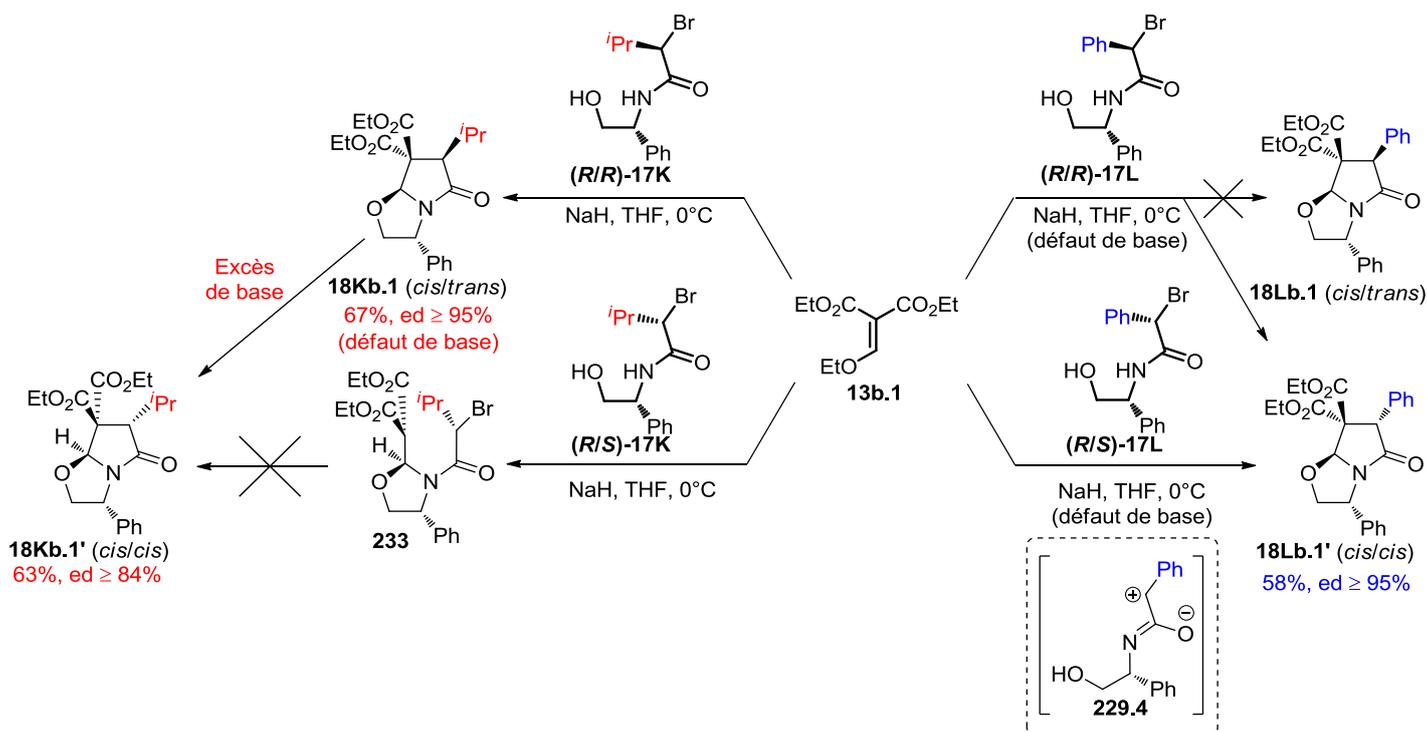


Schéma 140 : Synthèses en série énantioenrichie avec l'accepteur symétrique diester

Dans la dernière partie de cette étude, nous avons souhaité apporter encore plus de diversité en utilisant comme groupement R^4 un atome de brome (Schéma 141). Alors que la structure des produits bicycliques formés était, jusqu'alors, limitée par la disponibilité des substrats de départ (principalement alkyles et aromatiques), la présence de cet atome de brome devrait permettre de réaliser de nombreuses fonctionnalisations ultérieures. En outre, l'emploi des amidoalcools dibromés possédant un carbone prochiral est extrêmement intéressant des points de vue synthétique et mécanistique. En effet, la formation, dans le produit final, du centre stéréogène portant le brome pourrait être contrôlée par les mêmes phénomènes que ceux intervenant dans le cas du substrat phényle ($R^4 = \text{Ph}$, $R^5 = \text{H}$).

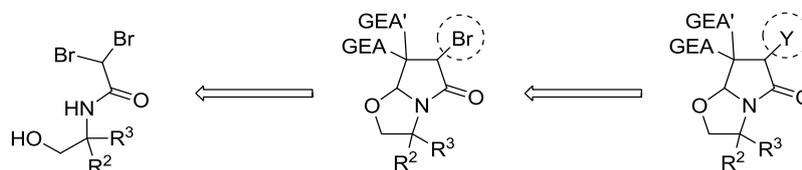


Schéma 141 : Ouverture vers de nouvelles structures par fonctionnalisation de l'atome de brome

Le Schéma 142 rassemble les deux premiers essais réalisés avec les amidoalcools dibromés ($R^4 = \text{Br}$, $R^5 = \text{H}$). Afin d'étudier au mieux la sélectivité propre à ce nouveau type de substrat,

nous sommes partis de l'amidoalcool *gem*-diméthylé **17H** ($R^2 = R^3 = \text{Me}$). L'emploi de l'accepteur de Michael diester **13b.1** (GEA = CO_2Et) a fourni le bislactame correspondant **18Hb.1** avec un rendement légèrement plus faible que pour les autres composés et surtout avec un excès diastéréoisomérique moyen. N'ayant pas réalisé cette réaction en défaut de base, nous n'avons pu déterminer si l'excès obtenue était dû à une mauvaise sélectivité inhérente au substrat ou à une épimérisation partielle. L'accepteur dissymétrique nitrile/ester **13f.1** (GEA = CN, GEA' = CO_2Et) a ensuite été mis en jeu et a permis d'accéder au bislactame **18Hf.1** avec toujours un rendement moyen mais une bien meilleur sélectivité.

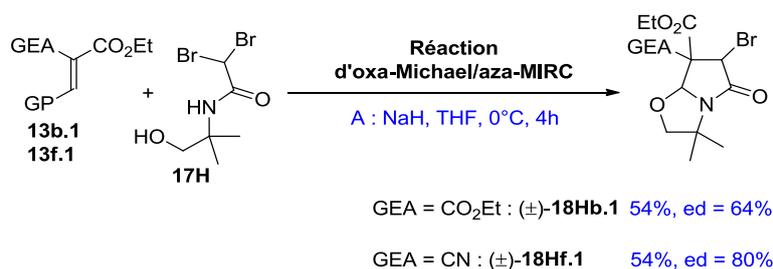


Schéma 142 : Premiers résultats avec l'amidoalcool *gem*-diméthylé dibromé **17H**

Pour conclure sur les résultats obtenus avec les amidoalcools polysubstitués, 12 γ -lactames bicycliques possédant trois centres stéréogènes contigus et jusqu'à quatre centres asymétriques ont été synthétisés (Schéma 143). De plus ces composés ont généralement été obtenus avec de très bons rendements et une excellente diastéréosélectivité. En outre, les amidoalcools phénylés **17G** et **17L** ($R^4 = \text{Ph}$, $R^5 = \text{H}$) ont montré une réactivité différente des autres amidoalcools employés jusque là donnant ainsi des informations mécanistiques très intéressantes. Enfin, un phénomène d'épimérisation de certains produits finaux a été observé avec l'accès sélectif possible aux deux diastéréomères par simple modification de la quantité de base mise en jeu.

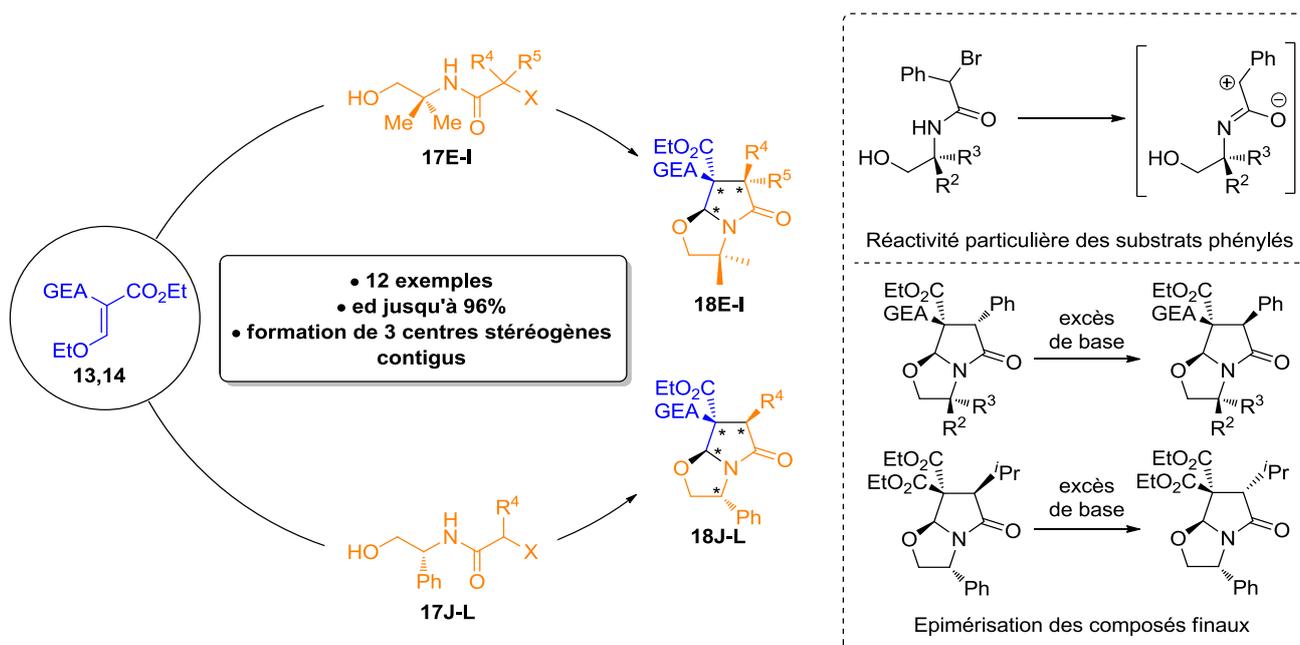


Schéma 143 : Résumé des résultats obtenus avec les amidoalcools polysubstitués

5) Application à la synthèse de composés spirooxindoliques

a. Premiers résultats en série spirooxindole

Un des intérêts majeurs de la méthode « oxa-Michael/aza-MIRC » par rapport à celle « aza-MIRC » est, comme nous l'avons vu précédemment, de pouvoir accéder à des composés finaux énanti enrichis. Pour cette raison, nous n'avons pas souhaité approfondir d'avantage l'accès aux spirooxindoles *via* l'approche « aza-MIRC » mais plutôt privilégié l'« oxa-Michael/aza-MIRC ». Afin d'accéder aux composés désirés et en se basant sur les bons résultats obtenus lors de la synthèse de la (\pm)-Coerulescine (*cf.* Chapitre 3-II-3a), nous avons envisagé deux voies d'accès (Schéma 144). Une première voie (**voie A**) faisant intervenir un accepteur de Michael portant des groupements électroattracteurs précurseurs du motif oxindolique et une seconde (**voie B**) utilisant un accepteur possédant le motif spirooxindolique.

La **voie A** débute par la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC entre l'accepteur de Michael *o*-nitrophényle et l'amidoalcool énanti enrichi **17C**. L'accepteur *o*-nitrophényle/ester **14j.1** (GEA = 4-(NO₂)C₆H₄, GEA' = CO₂Et) ayant donné de mauvais résultats en terme de rendement et sélectivité en série racémique (*cf.* III-2b), seul l' *o*-nitrophényle/nitrile **14i.1** (GEA = 4-(NO₂)C₆H₄, GEA' = CN) a été mis en jeu en version énanti enrichie. L'utilisation de ce second accepteur **14i.1** a permis, comme vu auparavant, d'obtenir le bislactame correspondant

18Ci.1 avec un rendement de 53% et surtout une très bonne diastéréosélectivité. L'étape suivante a consisté en la réduction du groupement nitro puis en la cyclisation de l'amine qui en résulte sur la fonction nitrile. L'emploi du fer dans l'acide acétique à chaud (Fe, AcOH, 80°C) n'a pas conduit au produit pentacyclique désiré **18.2** mais très majoritairement au produit de dégradation **234**. Un test à plus basse température (40°C vs. 80°C) a ensuite été réalisé mais sans plus de succès. Enfin un dernier essai à température ambiante a permis la formation du produit désiré **18.2** mais malheureusement en mélange avec un second diastéréomère et toujours le produit de dégradation **234**. Nous avons donc décidé de ne pas continuer dans cette voie et avons opté pour une hydrogénation par le tandem catalyseur de Pearlman (Pd(OH)₂)/hydrogène. Ces nouvelles conditions ont fourni le composé désiré **18.2** avec un rendement moyen mais une excellente diastéréosélectivité. Une analyse approfondie du brut réactionnel montre qu'il reste toujours de l'intermédiaire réduit mais non cyclisé expliquant ainsi le faible rendement. Cette réaction a ensuite été refaite plusieurs fois avec des temps de réaction plus importants (jusqu'à 24h vs. 6h pour le premier essai) mais aucune amélioration de la conversion n'a été observée. La dernière étape a consisté en l'hydrolyse du composé **18.2**, obtenu au cours de l'étape précédente, afin d'accéder au spirooxindole correspondant **18Ck''.1** (R = H). Pour ce faire de très nombreuses conditions ont été testées mais aucune n'a permis d'accéder au produit final **18Ck''.1**. Dans la grande majorité des cas aucune modification du substrat **18.2** n'a été observée excepté pour des conditions telles que l'acide acétique à température ambiante ou encore l'eau à 40°C qui ont résulté en une dégradation totale du produit de départ. L'incapacité à pouvoir hydrolyser le composé **18.2** nous a fait douter de la validité de cette voie d'accès. Nous nous sommes donc ensuite intéressés à la seconde voie (**voie B**), qui devrait fournir un accès direct au produit souhaité **18Ck'.1** par réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC entre l'accepteur **14k'.1** et l'amidoalcool énantiométrique **17C**. Le spirooxindole **18Ck'.1** a ainsi été synthétisé avec un bon rendement mais malheureusement une faible diastéréosélectivité. Les deux « côtés » du motif oxindolique étant de tout évidence trop peu différenciés du point de vue stérique, il en a donc résulté une faible sélectivité rendant, en l'état, non viable cette seconde voie d'accès.

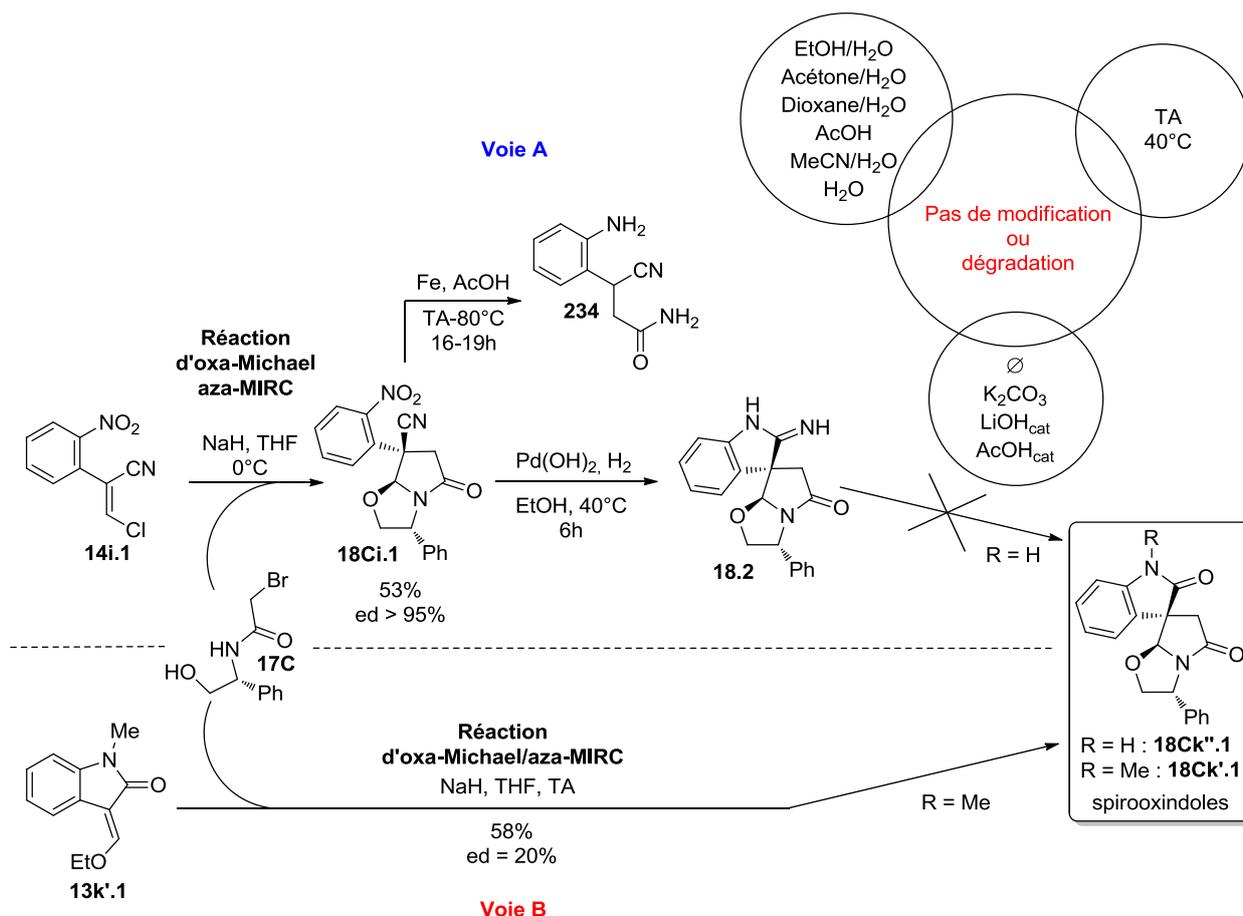


Schéma 144 : Accès aux spirooxindoles par le processus oxa-Michael/aza-MIRC

b. Etude et amélioration de la voie B

Le seul problème de cette seconde voie étant sa faible diastéréosélectivité, une étude plus poussée a été réalisée afin de déterminer s'il serait possible de l'améliorer. Néanmoins, le coût relatif de l'amidoalcool énanti enrichi **17C** et le fait que celui-ci n'influe pas sur la sélectivité entre le carbone de jonction de cycle et celui en α , nous a poussé à réaliser une partie de cette étude avec l'amidoalcool *gem*-diméthylé **17A**.

Cette réaction ayant été réalisée uniquement avec les **conditions A**, les deux autres conditions réactionnelles (**B** et **C**) ont, dans un premier temps, été testées (Schéma 145). Les résultats montrent clairement que seule la première permet d'accéder au produit désiré **18Ak'.1**.

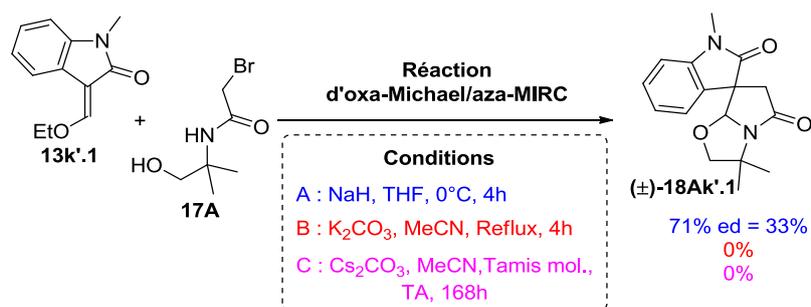


Schéma 145 : Tests avec les trois conditions réactionnelles

L'influence de la température sur la diastéréosélectivité a ensuite été évaluée (Schéma 146). Les résultats précédents ayant montré une légère variation de l'excès diastéréoisomérique entre les substrats *gem*-diméthylé et énantiorenrichi (33% vs. 20% respectivement), l'amidoalcool dérivé du (*R*)-phénylglycinol **17C** a donc été employé pour cette série afin d'être au plus proche de la réaction étudiée. Cette série ayant pour unique but d'étudier la sélectivité de la réaction, notre attention s'est seulement portée sur les ratios entre les deux diastéréomères du produit désiré **18Ck'.1** et pas sur les rendements de ces différentes synthèses. Comme le montrent ces résultats, la température influe donc bien sur la sélectivité de ce processus mais de manière trop minime pour apporter, à elle seule, la solution à notre problème. En outre, il est important de noter que ce n'est pas le même diastéréomère qui est favorisé en fonction de la température (T < 0°C vs. TA ou Reflux).

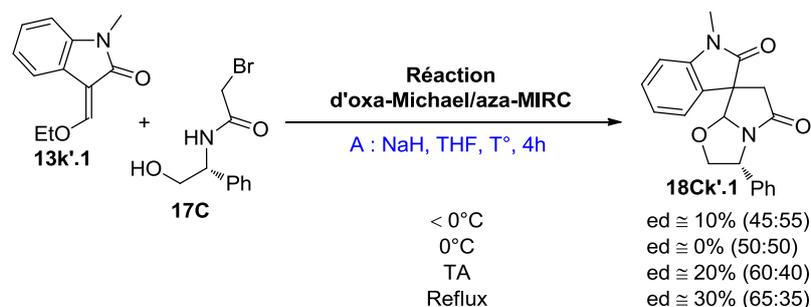


Schéma 146 : Etude de l'influence de la température

Comme l'ont montré les calculs réalisés par le Pr. Arnaud Martel, le cation sodium (Na⁺) possède une réelle influence sur la sélectivité de la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC. Une modification des conditions de chélation de ce cation devrait donc avoir un impact non négligeable et c'est la raison pour laquelle des tests avec d'autres solvants ont été réalisés (Schéma 147). De plus, l'utilisation d'un agent chélatant très sélectif du sodium, l'éther couronne (15-C-5), a été étudiée.

Quelques solvants usuels ont ainsi été testés en absence puis en présence d'éther couronne et les résultats sont présentés par ordre décroissant de polarité (THF : 4, CH₂Cl₂ : 3,1, Et₂O : 2,8, Toluène : 2,4). Nous observons que l'effet du solvant seul sur la diastéréosélectivité est négligeable mais qu'en présence d'éther couronne l'impacte est important. Le THF présente ainsi une bien meilleure diastéréosélectivité même si celle-ci reste toujours trop faible pour être exploitable. Le dichlorométhane (CH₂Cl₂) voit ainsi son excès diastéréoisomérique fortement augmenté (ed = 20% puis 80%) mais présente toujours un rendement faible. Le toluène, quant à lui, implique à priori une excellente diastéréosélectivité mais une conversion très faible. Afin de pallier à ce problème, un test à reflux a été réalisé et une conversion totale des produits de départ a été observée. Le spirooxindole **18Ak'.1** a ainsi été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité (ed = 94%) mais un rendement trop faible. L'éther diéthylique (Et₂O) a ensuite été testé mais seuls des produits de dégradations ont été observés en RMN. Il est néanmoins très intéressant de noter que le diastéréomère majoritaire diffère entre le THF et les autres solvants. Bien que cette première série de résultats n'ait pas permis de trouver les conditions idéales alliant rendement et sélectivité, elle a néanmoins clairement démontré que la chélation du cation sodium par l'éther couronne influençait grandement la diastéréosélectivité de la réaction.

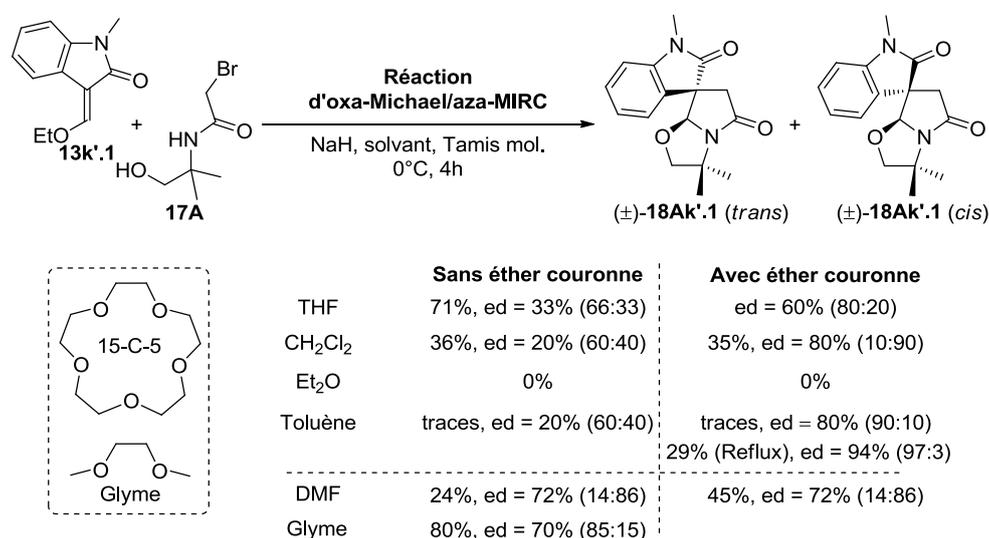


Schéma 147 : Etude de l'effet du solvant et de l'éther couronne

En partant de cette observation, deux autres solvants plus polaires et connus pour mieux chélater le cation sodium que le tétrahydrofurane (THF) ont été testés.⁹² Le

⁹² Arnett, E. M.; Ko, H. C.; Chao, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4776.

diméthylformamide (DMF) présente ainsi naturellement une bonne sélectivité mais néanmoins un faible rendement qui s'avère être amélioré en présence d'éther couronne (45% vs. 24%). De façon très satisfaisante, le diméthoxyéthane ou glyme, qui peut être considéré comme un « monomère » d'éther couronne, a permis d'accéder au produit désiré avec à la fois un bon rendement et une sélectivité correcte.

L'amidoalcool *gem*-diméthylé possédant un groupement isopropyle **17F** ($R^4 = iPr$) ayant démontré son efficacité avec l'accepteur asymétrique nitrile/ester (*cf.* Chapitre 4-III-4a), nous avons décidé de réaliser un essai avec le dérivé oxindolique **13k'.1** en espérant que la présence du groupement R^4 permettrait d'induire une sélectivité à la réaction (Schéma 148). Le produit spirooxindolique correspondant **18Fk'.1** a été obtenu avec un très bon rendement et surtout une excellente diastéréosélectivité démontrant ainsi toute l'importance du groupement R^4 .

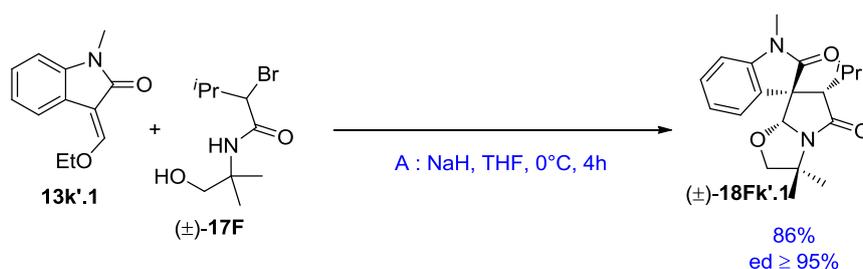


Schéma 148 : Essai à partir de l'amidoalcool *gem*-diméthylé isopropylique **17F**

Fort de ce très bon résultat, deux voies d'accès aux spirooxindoles énanti enrichis ont ensuite été envisagées (Schéma 149). La première voie (eq. 1) est basée sur l'approche employée avec les amidoalcools non substitués et fait intervenir le substrat énanti enrichi dérivé du (*R*)-phénylglycinol **(R/R)-17K**. Le choix du diastéréomère à mettre en jeu n'est pas anodin et se base sur les résultats obtenus précédemment (*cf.* III-4b). Néanmoins, ces mêmes résultats ont montré que l'excès diastéréoisomérique obtenu à partir de ce substrat est très sensible à la quantité de base employée ce qui pourrait être problématique dans notre cas. Afin de vérifier la validité de cette première voie d'accès un test a été réalisé et montre que le composé spirooxindolique **18Fk'.1** est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de seulement 40%. Ce résultat pouvant être le fruit d'un problème de sélectivité inhérent à l'utilisation de l'accepteur oxindolique **13k'.1** et/ou d'une épimérisation de produit final, nous avons décidé de ne pas étudier plus avant cette première voie et de plutôt nous concentrer sur la seconde.

L'autre voie d'accès est, quant à elle, directement tirée de la synthèse du spirooxindole **18Fk'.1** présentée juste avant (eq. 2). En partant cette fois de la version énanti enrichie de l'amidoalcool *gem*-diméthylé **17F**, il devrait donc être possible d'accéder sélectivement à un des énantiomères du composé **18Fk'.1** tout en gardant l'excellente diastéréosélectivité obtenue précédemment ($ed \geq 95\%$). Le composé (**S**)-**17F** a donc été mis en jeu et le produit désiré a été obtenu avec un rendement légèrement plus faible mais toujours un excellent diastéréocontrôle. De plus, l'analyse de l'excès énantiomérique du produit final **18Fk'.1** ($ee = 98\%$) est identique à celle du produit de départ (**S**)-**17F** ($ee = 98\%$) démontrant ainsi, qu'une fois encore, aucune épimérisation n'a eu lieu au cours de notre processus réactionnel (cf. III-4a).

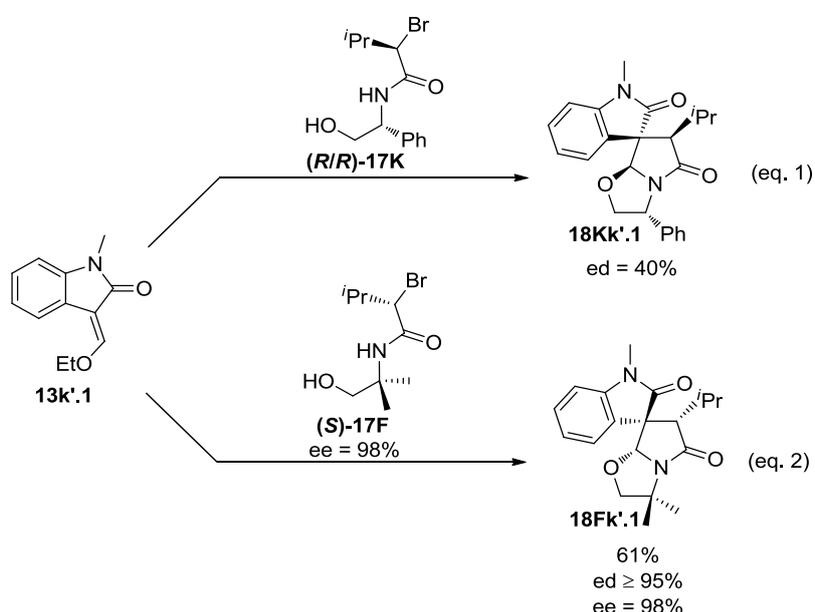
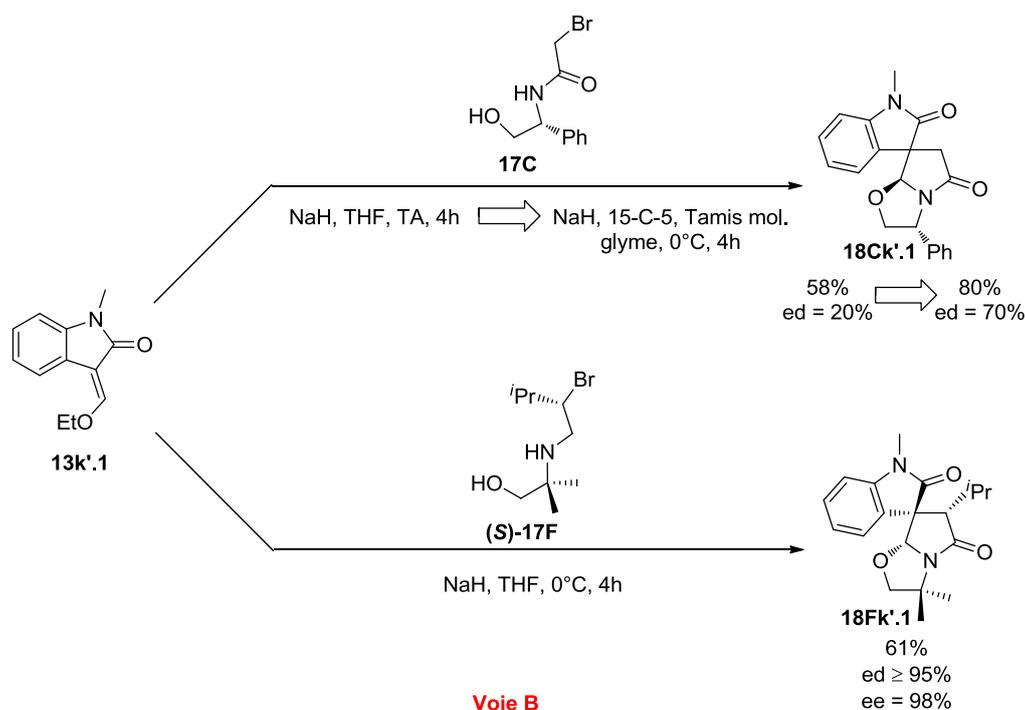
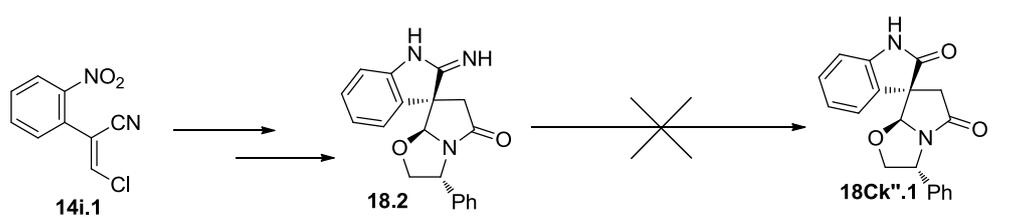


Schéma 149 : Accès aux spirooxindoles énanti enrichis à partir des amidoalcools polysubstitués

Pour conclure sur cette dernière partie, l'accès énantio- et diastéréosélectif aux spirooxindoles énanti enrichis a finalement été atteint (Schéma 150). Parmi les deux voies envisagées, la première (voie A) a dû être abandonnée car la dernière étape n'a jamais pu être réalisée malgré les très nombreuses tentatives. La voie B a, de son côté, nécessité des optimisations mais a fini par fournir un accès aux spirooxindoles énanti enrichis. Dans sa version originale, cette voie faisait réagir l'amidoalcool dérivé du (*R*)-phénylglycinol **17C** avec l'accepteur oxindolique **13k'.1** dans les conditions classiques (conditions A : NaH, THF, TA, 4h). Malheureusement, le composé désiré **18Ck'.1** n'a été obtenu qu'avec un rendement moyen et une faible diastéréosélectivité. Après de nombreuses optimisations, de nouvelles

conditions (NaH, 15-C-5, Tamis moléculaire, glyme, 0°C, 4h) ont permis, avec les mêmes substrats, d'obtenir des résultats nettement meilleurs (80%, ed = 70% vs. 58%, ed = 20% avant optimisation). Le remplacement de l'amidoalcool **17C** par son homologue isopropyle *gem*-diméthylé énatioenrichi (**S**)-**17F** a permis d'exploiter la très bonne sélectivité obtenue grâce aux groupements R et a donné accès au spirooxindole énatioenrichi **18Fk'.1** avec une excellente énatio- et diastéréosélectivité.

Voie A



Voie B

Schéma 150 : Résumé de résultats obtenus lors de la synthèse des spirooxindoles énatioenrichis

Au cours de ce chapitre il a été démontré que le processus domino oxa-Michael/aza-MIRC est un outil puissant permettant de synthétiser un grand nombre de bislactames 5/5 et 6/5 de manière rapide et efficace à partir de produits commerciaux ou faciles d'accès. En parallèle des résultats expérimentaux, une étude mécanistique poussée a été réalisée et a permis d'expliquer la majeure partie des résultats obtenus.

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

L'objectif de la thèse était de proposer de nouveaux accès rapides et efficaces aux hétérocycles azotés que sont les pyrrolidines, les γ - et δ -lactames. Afin d'y parvenir deux méthodes avaient été envisagées : une tandem aza-MIRC (Michael Induced Ring Closure) pour les composés monocycliques tels que les pyrrolidines et une domino oxa-Michael/aza-MIRC menant aux γ - et δ -lactames bicycliques. La première voie d'accès avait déjà été explorée avec la synthèse d'un certain nombre de γ -lactames et son étude a été poursuivie en vue d'accéder, cette fois, aux pyrrolidines. La seconde méthode était, quant à elle, beaucoup moins aboutie et a donc nécessité une étude poussée afin d'en appréhender tous les aspects.

A l'issue de ces trois années de recherches, nous avons montré qu'il était possible d'accéder rapidement aux motifs ciblés, à partir d'accepteurs de Michael diactivés facilement accessibles, au moyen des réactions **tandem (aza-MIRC)** et **domino (oxa-Michael/aza-MIRC)** développées dans notre équipe. De plus, une étude poussée de la seconde a été réalisée permettant, grâce à l'apport inestimable des calculs théoriques, de pouvoir non seulement comprendre en détail une grande partie des rouages de cette réaction mais aussi de pouvoir prévoir, dans la mesure du possible, une partie des résultats qui seront obtenus avec de nouveaux substrats. Le Schéma 151 présente le bilan des résultats principaux ayant été obtenus au cours de mon doctorat.

La **réaction d'aza-MIRC** nous a permis d'accéder à 13 pyrrolidines avec des rendements compris entre 43 et 89% pour la série aromatique (**I**), 57 et 98% pour la série alkoxy (**II**), et toujours une excellente diastéréosélectivité ($ed \geq 95\%$) dans le cas où les groupements électroattracteurs étaient différents ($GEA \neq GEA'$). Cette méthode a, en outre, été appliquée à la synthèse totale d'une molécule naturelle, la (\pm)-Coerulescine **6**, et a permis d'y accéder à partir de produits commerciaux avec un rendement global de 17% à *via* une synthèse en cinq étapes. Une seconde voie de synthèse, toujours basée sur notre **processus tandem**, a permis elle aussi d'y accéder avec un rendement plus faible de 6% mais possède l'intérêt d'être une méthode divergente permettant d'apporter une fonctionnalisation de la molécule spirooxindolique et ainsi d'accéder à bien d'autres composés de cette famille. Enfin, la

réaction d'aza-MIRC fut utilisée pour accéder au squelette **216** du composé naturel, la Martinelline, démontrant ainsi son intérêt synthétique.

La réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC, quant à elle, a fait l'objet d'une étude plus complète et nous a permis d'accéder à pas moins de 41 γ - ou δ -lactames bicycliques. Tout au long de cette étude, nous n'avons cessé de démontrer l'étendue du champ d'action qu'elle pouvait avoir en synthétisant des structures toujours plus complexes jusqu'à réaliser celles de bislactames possédant un cycle lactamique substitué sur toutes les positions. En parallèle de la partie expérimentale, nous avons réalisé une étude théorique, en collaboration avec le Pr. Arnaud Martel, qui a permis de grandement expliquer les différentes diastéréosélectivité obtenues au cours de ces travaux.

Tout cela a commencé par l'utilisation de nouveaux accepteurs de Michael symétriques qui ont permis d'accéder à quelques bislactames **III** (GEA = GEA' - rdt = 60-78%) mais surtout de développer le trio de conditions réactionnelles qui ont servi pour l'ensemble de l'étude. L'utilisation inédite d'accepteurs dissymétriques (GEA \neq GEA') nous a fourni non seulement l'accès à de nouvelles structures **II** mais aussi la possibilité d'étudier la diastéréosélectivité résultante (rdt = 17-78%, ed = 0-95%). Nous avons ensuite décidé de modifier la partie basse de l'amidoalcool en vue d'accéder à des composés énanti enrichis **IV** (rdt = 41-76%, ed \geq 95%) permettant ainsi d'étudier l'effet du centre stéréogène de cette partie inférieure sur la formation de celui en jonction de cycle. Suite à cela, les deux premières parties de cette étude ont été combinées en utilisant à la fois des accepteurs dissymétriques (GEA \neq GEA') et un amidoalcool énanti enrichi. La sélectivité obtenue dans le cas des composés bicycliques **V** (rdt = 53-77%, ed = 20-95%) a ainsi permis d'en déduire un certain nombre d'informations qui ont été expliquées à l'aide des calculs théoriques. Nous avons ensuite utilisé des accepteurs de Michael tétrasubstitués afin d'accéder à des bislactames **VI** et **VII** (rdt = 0-61%, ed = 4-65%) possédant une jonction de cycle quaternaire et ainsi de compléter l'étude de la sélectivité. La dernière partie de cette étude a, quant à elle, porté sur l'utilisation d'amidoalcools portant des substituants R⁴ et/ou R⁵, donnant ainsi accès à des γ -lactames bicycliques possédant un cycle lactamique substitué sur toutes ses positions avec jusqu'à trois centres stéréogènes contigus contrôlés (**VIII** à **X** - rdt = 54-84%, ed = 60-95%). Tout comme pour les séries précédentes, l'influence des différents groupements R⁴ et R⁵ sur la sélectivité de la réaction a été étudiée. Nous avons, en outre, découvert que certains

substrats possédaient une réactivité particulière les faisant, à priori, passer par des intermédiaires inédits dans ce processus domino. Enfin, certains produits finaux ont montré une capacité à s'épimériser en présence d'un excès de base permettant ainsi d'accéder sélectivement à l'un ou l'autre des diastéréomères possibles.

En se basant sur l'ensemble des résultats obtenus au cours de cette étude, nous avons appliqué notre processus d'oxa-Michael/aza-MIRC à la synthèse de composés spirooxindoliques énantioenrichis. Tout comme pour la synthèse de la (±)-Coerulescine **6**, deux voies d'accès ont été développées. La première qui devait permettre d'accéder au motif désiré en 5 étapes à partir de produits commerciaux à malheureusement due être abandonnée car la dernière étape n'a jamais pu être finalisée malgré le grand nombre de tentatives. La seconde a permis après optimisation d'accéder en 4 étapes au spirooxindole énantioenrichi **18Ck'.1** avec à la fois un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité (ed = 70%). Enfin, l'utilisation d'un amidoalcool substitué énantioenrichi a permis de former un second type de composé spirooxindolique énantioenrichi **18Fk'.1** avec un rendement moyen mais une excellente dia- et énantiosélectivité (ed ≥ 95%, ee = 98%).

nous serait éventuellement possible d'atteindre les motifs pyrrolidiniques, pipéridinique, γ - et δ -lactamiques. Ainsi une fonction carbonylée de type cétone ou aldéhyde (GEA = COR) pourrait être activée *via* une catalyse par un pyrrolidine (eq.1), et une fonction nitro (GEA = NO₂) par une thiourée (eq. 2). De plus, l'utilisation de tels catalyseurs chiraux serait susceptible d'apporter de très bonnes sélectivités, ainsi que des conditions réactionnelles plus douces. Les trois exemples de droite sont, quant à eux, des extensions envisageables et très intéressantes de la réaction d'oxa-Michael/aza-MIRC. Ainsi l'utilisation d'amidoalcools substitués dérivés du 2-(aminométhyl)phénol **17.7** devrait permettre de générer des γ -lactames tricycliques **18.3** de manière dia- et énantiosélective (eq. 3). Parmi les autres perspectives envisagées se trouvent l'emploi d'amidoalcools α,β -insaturés **17.8** ou de leurs homologues époxydes **17.9** ce qui devrait permettre de former les bislactames 6/5 polysubstitués **18.4** ou **18.5** (eq. 4 et 5). Outre le fait que ces deux réactions donneraient accès à des structures des plus intéressantes, il serait aussi envisageable de les réaliser avec juste une quantité catalytique de base vue que l'espère générée à l'issue de la seconde cyclisation serait susceptible de venir déprotoner à son tour un intermédiaire/produit de départ.

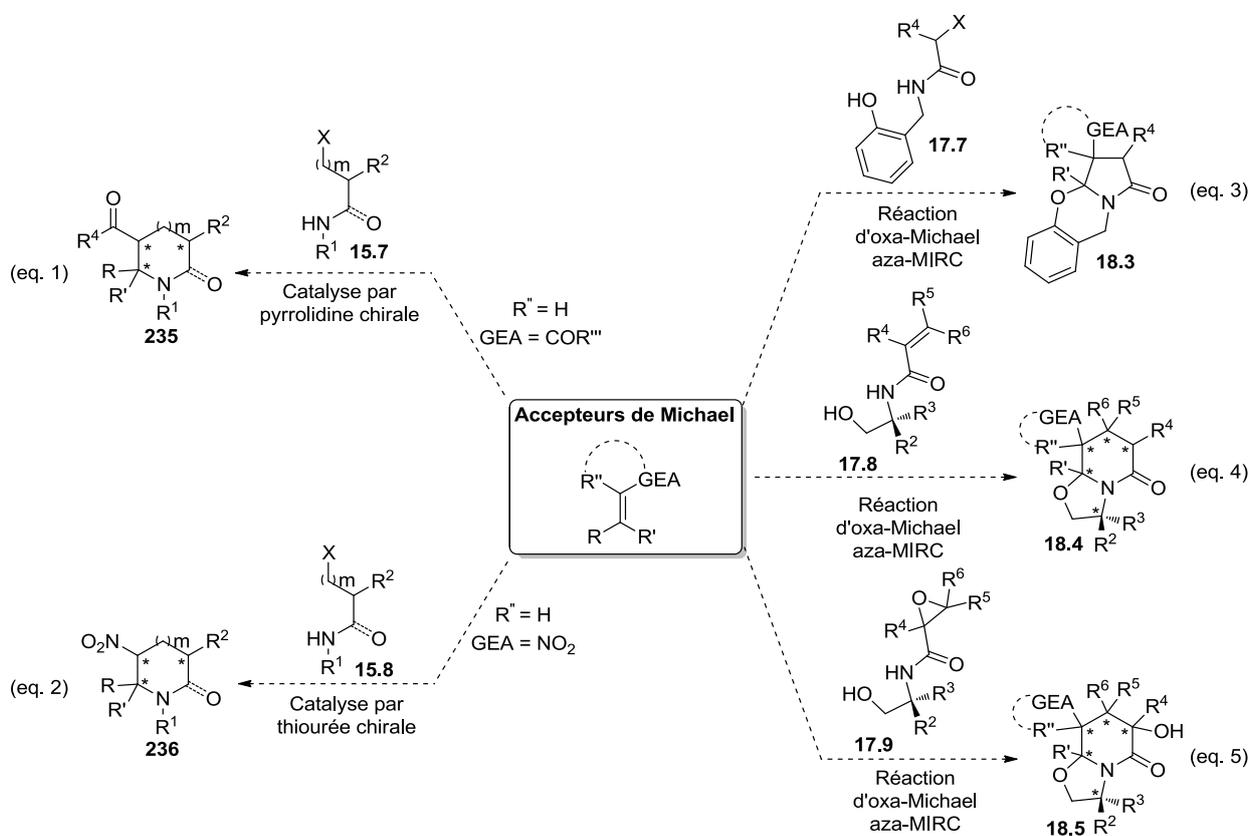


Schéma 152 : Exemples de perspectives

Partie expérimentale

Partie expérimentale – Experimental part

General remarks

All reactions were carried out under argon. THF was distilled from sodium/benzophenone ketyl and MeCN over CaH₂. All commercially available starting materials have been used without further purification. Thin layer chromatography (TLC) was performed using silica gel analytical plates (*F*₂₅₄) of 0.25 mm thickness. The detection on TLC plates was performed by UV light at 254 or 365 nm or using a permanganate or *p*-anisaldehyde revelator. Compositions of stereoisomeric mixtures were determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture before any purification. Melting points (Mp) were taken with a SMP10 capillary melting point apparatus (Stuart) and are uncorrected. The infrared (IR) absorption spectra were record by a Frontier FT-IR instrument (Perkin Elmer) and are reported in wavenumbers (cm⁻¹). The NMR spectra were recorded as solutions in CDCl₃ or CD₃OD at 300 MHz (¹H) and 75 MHz (¹³C), respectively, and chemical shifts (δ) are expressed in ppm. The analytical results of elemental analysis are within 0.4 % of theoretical values and were obtained from INSA institution at Rouen, F-76130 Mt-St-Aignan in France. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a MicroTOF-Q III mass instrument (Bruker) from University du Main at Le Mans, F-76085 Le Mans in France. Optical rotation were recorded on a 241 Polarimeter (Perkin Elmer) in CHCl₃ at 25°C with [α]_D values reported in degrees and concentraton (c) in g/100 mL. The X-Ray diffraction analyses were performed at the SMS laboratory of the University of Rouen, F-76821 Mt-St-Aignan in France. The crystal structures were determined from single crystal diffraction on a SMART APEX diffractometer (with Mo_{Kα1} radiation: λ=0.71073Å). The cell parameters and the orientation matrix of the crystal were preliminary determined by using SMART Software.⁹³ Data integration and global cell refinement were performed with SAINT Software.⁹⁴ Intensities were corrected for Lorentz polarisation, decay and absorption effects (SAINT and SADABS Softwares) and reduced to F_o.⁹⁵ The structures were solved by direct methods (SHEL-XS).⁹⁵ Anisotropic displacement

⁹³ SMART for WNT/2000 V5.622 (2001), Smart software reference manual, Bruker Advanced X Ray Solutions, Inc., Madison, Wisconsin, USA.

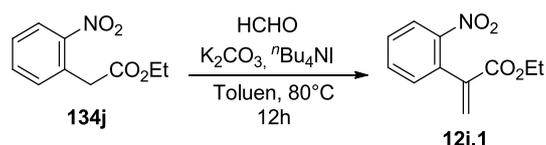
⁹⁴ SAINT+ V6.02 (1999), Saint software reference manual, Bruker Advanced X Ray Solutions, Inc., Madison, Wisconsin, USA.

⁹⁵ SHELXS-97: Sheldrick, G. M. Acta Crystallogr. 1990, A46, 467e473.

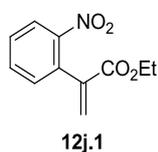
parameters were refined for all non-hydrogen atoms using SHELXL⁹⁶ available with the WinGX package.⁹⁷ All hydrogen atoms were located by Fourier-difference synthesis and fixed geometrically according to their environment with a common isotropic factor.

I. Syntheses of starting material

1) Synthesis of unsubstituted Michael acceptor



To a solution of ethyl 2-(2-nitrophenyl)acetate (**134j**, 15 mmol, 1 eq) in toluene (20 mL) was added formaldehyde (42 mmol, 2.8 eq), tetrabutylammonium iodide (0.3 mmol, 0.04 eq) and potassium carbonate (45 mmol, 3 eq) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 12 h at 80 °C. After cooling to room temperature, water (15 mL) was added and the aqueous phase was extracted twice with toluene (2 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The crude product was finally purified to give ethyl 2-(2-nitrophenyl)acrylate **12j.1**.



ethyl 2-(2-nitrophenyl)acrylate (12j.1)

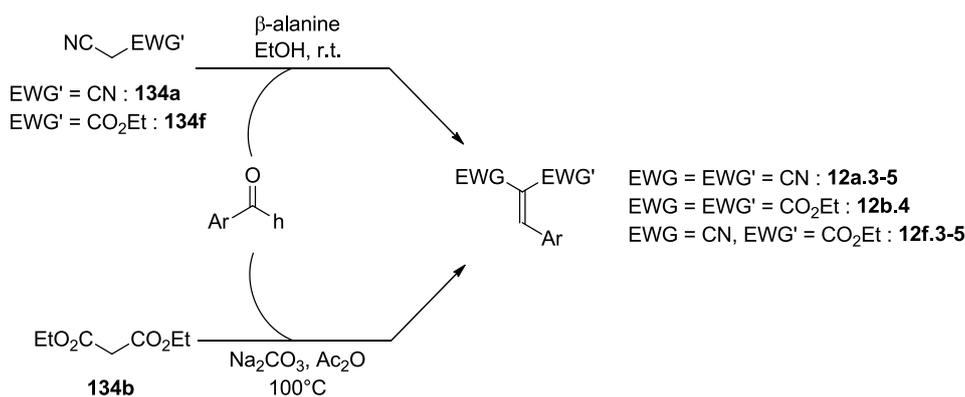
This product was already prepared following the above procedure and used without further purification.

2) Syntheses of trisubstituted Michael acceptors

a. Syntheses of aromatic substituted Michael acceptors

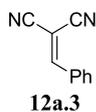
⁹⁶ Sheldrick, G. M. SHELXL-97 A Program for Crystal Structure Refinement; University of Gottingen: Gottingen, Germany, 1997; release 97-2.

⁹⁷ Farrugia, L. J. WinGX: Version 1.80.05 An Integrated System of Windows Programs for the Solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-ray Diffraction Data. Dept. of chemistry, University of Glasgow.



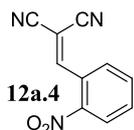
For EWG = CN: The required methylene derivative (**134a** or **134f**, 30 mmol, 3 eq), aromatic aldehyde (10 mmol, 1 eq) and a catalytic amount of β -alanine (4 mmol, 0.4 eq) were dissolved in ethanol (300 mL) and stirred at r.t. for 72h. The mixture was then cooled on ice, and H₂O was added (10 mL) to precipitate the product. In cases for which the product remained soluble, the mixture was concentrated under vacuum, and the product precipitated on cooling. The product was removed by filtration, washed with ice-cold H₂O (15 mL), ice-cold ethanol (15 mL), and hexanes (15 mL) and dried under vacuum.

For EWG = EWG' = CO₂Et: Diethylmalonate (**134b**, 1.52 mL, 10 mmole, 1 eq) and sodium carbonate (940 mg, 15 mmole, 1.5 eq) were added to a solution of *o*-nitrobenzaldehyde (1.51 g, 10 mmole, 1eq) in acetic anhydride (4 mL). The resulting mixture was stirred at 100°C for 6h before being cooled to r.t. The solution was extracted with a AcOEt/H₂O (1:1) mixture (3x10 mL). The organic layers were combined, washed with a concentrated aqueous solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The desired compound **12b.4** was finally obtained by trituration in Et₂O.



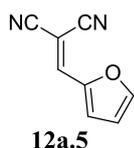
2-benzylidenemalononitrile (**12a.3**)

This product is commercially available.



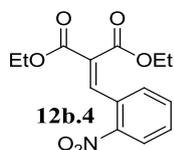
2-(2-nitrobenzylidene)malononitrile (**12a.4**)

This product was already prepared following the above procedure and used without further purification.



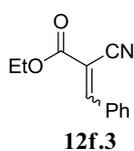
2-(furan-2-ylmethylene)malononitrile (12a.5)

This product is commercially available.



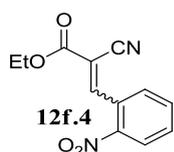
diethyl 2-(2-nitrobenzylidene)malonate (12b.4)

This product was already prepared following the above procedure and used without further purification.



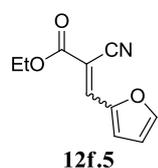
ethyl 2-cyano-3-phenylacrylate (12f.3)

This product was already prepared following the above procedure and used without further purification.



ethyl 2-cyano-3-(2-nitrophenyl)acrylate (12f.4)

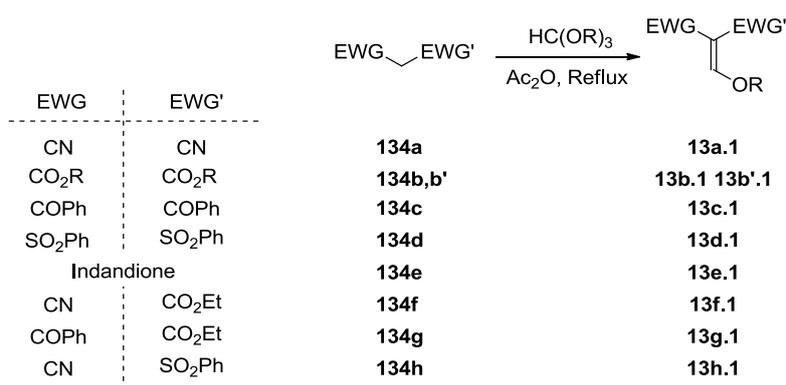
This product was already prepared following the above procedure and used without further purification.



ethyl 2-cyano-3-(furan-2-yl)acrylate (12f.5)

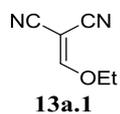
This product was already prepared following the above procedure and used without further purification.

b. Syntheses of ethoxy substituted Michael acceptors **13**



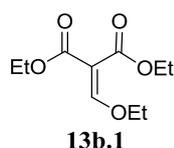
The required methylene derivative (**134**, 10 mmol, 1 eq), acetic anhydride (6.6 mL, 70 mmol, 7 eq) and triethyl orthoformate (11.6 mL, 70 mmol, 7 eq) were stirred at 140°C until completion (followed by NMR). In the case of **13e.1** which is water sensitive, the mixture was directly evaporated to afford the desired product. In the case of other ethoxy

substituted Michael acceptors, the mixture was then quenched at r.t. by addition of water. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The crude product was finally purified (except for **13e.1**) to give the desired compound.



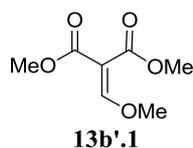
2-(ethoxymethylene)malononitrile (13a.1)

This product is commercially available.



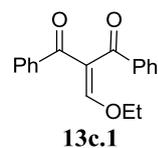
diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate (13b.1)

This product is commercially available.



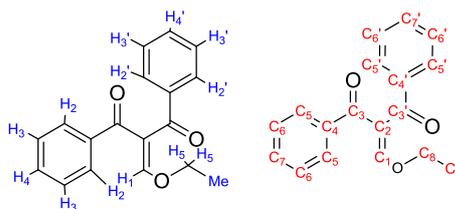
dimethyl 2-(methoxymethylene)malonate (13b'.1)

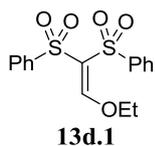
This product is commercially available.



2-(ethoxymethylene)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (13c.1)

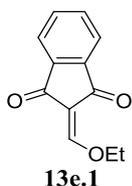
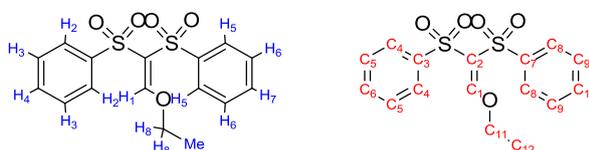
This product was isolated as brown oil: yield: 64% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 1672 (C=O), 1655 (C=O), 1608 (C=C), 1597 (C=C), 1205 (C-C_{ketone}), 720 (C-H_{Ar}), 691 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{2/2'}), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{2/2'}), 7.58 (s, 1H, H₁), 7.55-7.34 (m, 6H, H_{3+3'+4+4'}), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 193.6 (C_{3/3'}), 193.3 (C_{3/3'}), 164.4 (C₁), 138.8 (C_{4/4'}), 137.6 (C_{4/4'}), 133.3 (C_{7/7'}), 132.1 (C_{7/7'}), 129.4 (C_{5/5'}), 128.7 (C_{5/5'}), 128.6 (C_{6/6'}), 128.5 (C_{6/6'}), 121.0 (C₂), 72.4 (C₈), 15.4 (C₉). MS Calculated for C₁₈H₁₆O₃Na [M+Na]⁺ 303.0997, found 303.0994.





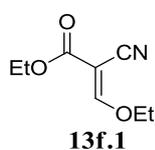
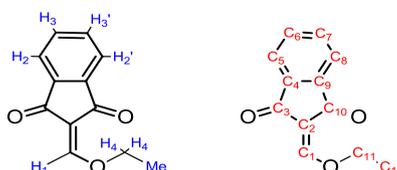
(2-ethoxyethene-1,1-diyldisulfonyl)dibenzene (13d.1)

This product was isolated as a white powder: yield: 92% (trituated in Et₂O). Mp = 162-163°C. IR (neat): ν 1587 (C=C), 1328 (S=O), 1153 (S=O), 1145 (S=O), 1083 (C-O_{ether}), 721 (C-H_{Ar}), 685 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_{2/5}), 8.00 (s, 1H, H₁), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{2/5}), 7.71-7.54 (m, 4H, H_{4+7+3/6}), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H_{3/6}), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₈), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.5 (C₁), 141.4 (C_{3/7}), 141.0 (C_{3/7}), 133.6 (C_{4/8}), 133.5 (C_{4/8}), 128.9 (C_{5/6/9/10}), 128.7 (C_{5/6/9/10}), 128.5 (C_{5/6/9/10}), 128.1 (C_{5/6/9/10}), 122.5 (C₂), 75.3 (C₁₁), 15.2 (C₁₂). MS Calculated for C₁₆H₂₀NO₅S² [M+NH₄]⁺ 370.0783, found 370.0781.



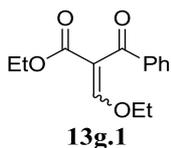
2-(ethoxymethylene)-1H-indene-1,3(2H)-dione (13e.1)

This product was isolated as a red solid: yield: 97%. Mp = 124-125°C. IR (neat): ν 1726 (C=O), 1671 (C=O), 1611 (C=C), 1589 (C=C), 1208 (C-O_{ether}), 736 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.86-7.79 (m, 2H, H_{2+2'}), 7.68-7.63 (m, 2H, H_{3+3'}), 7.61 (s, 1H, H₁), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₄), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 190.8 (C_{3/10}), 188.0 (C_{3/10}), 163.0 (C₁), 141.2 (C_{4/9}), 140.3 (C_{4/9}), 134.7 (C_{6/7}), 134.3 (C_{6/7}), 122.8 (C_{5/8}), 122.6 (C_{5/8}), 112.4 (C₂), 74.8 (C₁₁), 15.5 (C₁₂). MS Calculated for C₁₂H₁₁O₃ [M+H]⁺ 203.0708, found 203.0710.



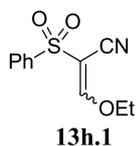
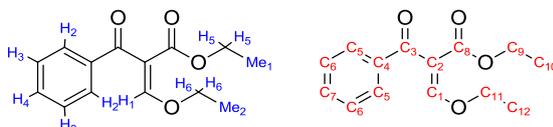
ethyl 2-cyano-3-ethoxyacrylate (13f.1)

This product is commercially available.



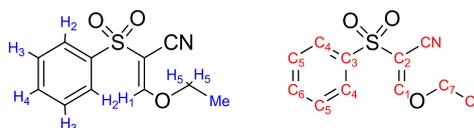
ethyl 2-benzoyl-3-ethoxyacrylate (13g.1)

This product was isolated as brown oil containing a mixture of Z and E diastereoisomers (86:14): yield: 82% (AcOEt/cyclohexane, 25:75). IR (neat): ν 1702 (C=O_{ester}), 1668 (C=O_{ketone}), 1625 (C=O), 1597 (C=C), 1200 (C-O_{ester}), 1092 (C-C_{ketone}), 729 (C-H_{Ar}), 690 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₂), 7.70-7.66 (m, 0.32H, H_{2'}), 7.70 (s, 1H, H₁), 7.62-7.32 (m, 3.64H, H_{3+3'+4+4'+1'}), 4.32-4.01 (m, 4.64H, H_{5+5'+6+6'}), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.48H, Me_{1'/2'}), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me_{1/2}), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me_{1/2}), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.48H, Me_{1'/2'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): major: 192.2 (C₃), 165.8 (C₈), 161.8 (C₁), 137.4 (C₄), 133.3 (C₇), 129.3 (C₅), 128.5 (C₆), 111.8 (C₂), 71.9 (C_{9/11}), 60.7 (C_{9/11}), 15.3 (C_{10/12}), 14.2 (C_{10/12}); minor: 185.2 (C_{3'}), 165.6 (C_{1'}), 164.8 (C_{8'}), 139.2 (C_{4'}), 132.1 (C_{7'}), 128.4 (C_{5'}), 128.3 (C_{6'}), 114.2 (C_{2'}), 73.05 (C_{9'/11'}), 60.7 (C_{9'/11'}), 15.4 (C_{10'/12'}), 13.9 (C_{10'/12'}). MS Calculated for C₁₄H₁₆O₄Na [M+Na]⁺ 271.0947, found 271.0938.

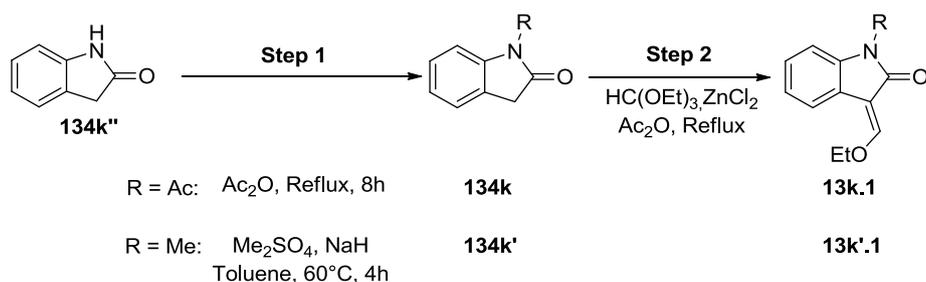


3-ethoxy-2-(phenylsulfonyl)acrylonitrile (13h.1)

This product was isolated as a white powder: yield: 66% (trituated in Et₂O). Mp = 74-75°C. IR (neat): ν 2219 (CN), 1609 (C=O), 1322 (S=O), 1258 (C-O), 1161 (S=O), 718 (C-H_{Ar}), 681 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.02 (s, 1H, H¹), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂), 7.72-7.58 (m, 3H, H₃₊₄), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.7 (C₁), 139.6 (C₃), 134.1 (C₄), 129.5 (C₆), 127.7 (C₅), 110.4 (CN), 98.6 (C₂), 74.6 (C₇), 15.2 (C₈). MS Calculated for C₁₁H₁₂NO₃S [M+H]⁺ 238.0538, found 238.0540.



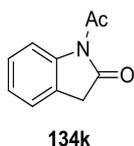
c. Synthesis of oxindolic Michael acceptors



Step 1: For R = Ac: Oxindole (**134k''**, 5.3 g, 40 mmole, 1 eq) was dissolved in acetic anhydride (2.9 mL, 44 mmole, 1.1 eq) and refluxed for 8h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the resulting solid was crystallized from EtOAc to give **134k**.

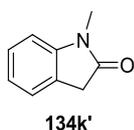
for R = Me: Oxindole (**134k''**, 5.3 g, 40 mmol, 1 eq) was dissolved in freshly distilled Toluene (100 mL). Sodium hydride (1.68 g, 60% suspension in mineral oil, 42 mmol, 1.05 eq) was added to the previous solution and the resulting mixture was stirred at 60°C for 20 min. Dimethyl sulfate (3.3 mL, 48 mmol, 1.2 eq) was then added dropwise to mixture. The solution was stirred at 60°C for another 3 hours. Once cooled to r.t. the mixture was washed with brine and then extracted using AcOEt (3x20 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was finally chromatographed on silica gel to afford **134k'**.

Step 2: Triethyl orthoformate (3.3 mL, 20 mmol, 2 eq) and zinc chloride (273 mg, 2 mmol, 0.1 eq) were added to a solution of *N*-protected oxindole (**134k** or **134k'**, 10 mmol, 1 eq) in acetic anhydride (6.6 mL, 30 mmol, 3 eq). The resulting mixture was stirred at 130°C for 4h and then quenched at r.t. by addition of water. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic layers were combined, dried over MgSO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was finally chromatographed on silica gel to give the desired compound.



1-acetyloxindole (134k)

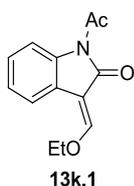
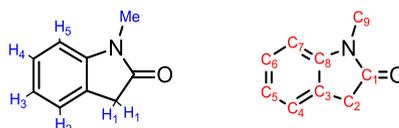
This product was already prepared following the above procedure and used without further purification.



1-methyloxindole (134k')

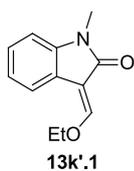
This product was isolated as a brown powder: yield: 95%

(AcOEt/cyclohexane, 50:50). IR (neat): ν 1696 (C=O), 1346 (CN), 1092 (CN), 752 (C-H_{Ar}), 653 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.39-7.15 (m, 2H, H_{2/5+3/4}), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{3/4}), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{2/5}), 3.52 (s, 2H, H₁), 3.21 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 175.2 (C₁), 145.2 (C_{3/8}), 127.9 (C_{5/6}), 124.5 (C_{3/8}), 124.4 (C_{4/7}), 122.4 (C_{5/6}), 108.1 (C_{4/7}), 35.8 (C₂), 26.2 (C₉). MS Calculated for C₉H₉NONa [M+Na]⁺ 170.0582, found 170.0574.



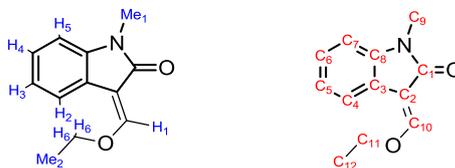
1-acetyl-3-(ethoxymethylene)indolin-2-one (13k.1)

This product was already prepared following the above procedure and used without further purification.

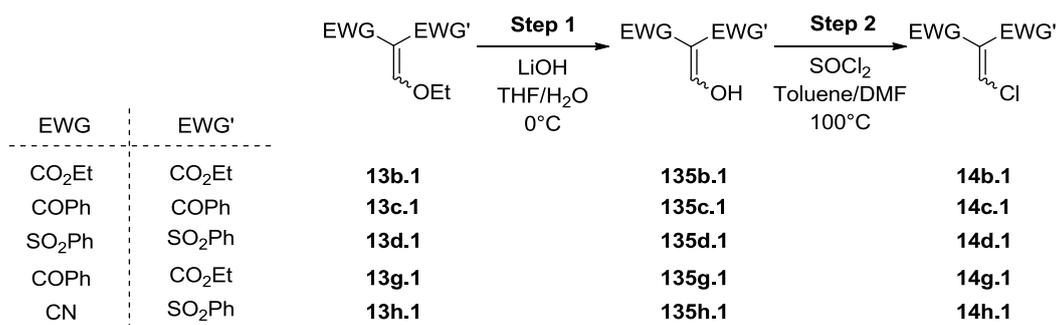


3-(ethoxymethylene)-1-methylindolin-2-one (13k'.1)

This product was isolated as a dark red solid: yield: 38% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). IR (neat): ν 1690 (C=O), 1640 (C=C), 1209 (C-O_{ether}), 1028 (C-O), 771 (C-H_{Ar}), 743 (C-H_{Ar}), 693 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.61 (s, 1H, H₁), 7.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_{2/5}), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{3/4}), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{3/4}), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{2/5}), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₆), 3.23 (s, 3H, Me₁), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.4 (C₁), 156.0 (C₁₀), 141.1 (C₂), 127.0 (C_{5/6}), 122.8 (C_{4/7}), 121.9 (C_{5/6}), 121.7 (C_{3/8}), 107.8 (C_{3/8}), 107.5 (C_{4/7}), 72.0 (C₁₁), 25.9 (C₉), 15.6 (C₁₂). MS Calculated for C₁₂H₁₃NO₂Na [M+Na]⁺ 226.0844, found 226.0837.

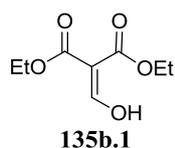


d. Syntheses of chlorinated Michael acceptors **14**



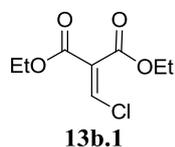
Step 1: The required ethoxy substituted Michael acceptor (**13**, 10 mmol, 1 eq) was dissolved in a mixture of THF/H₂O (60 mL, 5:1) and stirred at 0°C for 2 min then LiOH (284 mg, 12 mmol, 1.2 eq) was added slowly at 0°C. The mixture was stirred at 0°C until completion (followed by TLC) and was then evaporated. The residue was then dissolved in a mixture AcOEt/H₂O and acidified to pH = 1 by addition of an 3N aqueous solution of HCl. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 × 10 mL), the organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The crude product was used without further purification.

Step 2: The hydroxy substituted Michael acceptor obtained in the step 1 (**135**, 10 mmol, 1 eq) and a drop of DMF were dissolved in Toluene (10 mL). Thionyl chloride (802 μL, 11 mmol, 1.1 eq) was then slowly added and the resulting mixture was refluxing until completion (followed by NMR). The mixture was then concentrated to afford the desired product **14**.



diethyl 2-(hydroxymethylene)malonate (135b.1)

This product was isolated as colorless oil: yield: 65%. Compound analyses were in accordance with those described in the literature.⁹⁸

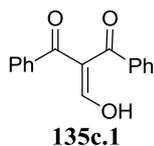


diethyl 2-(chloromethylene)malonate (14b.1)

This product was isolated as colorless oil: yield: 66% (distilled under reduced pressure). Compound analyses were in accordance with those described in the literature.⁹⁹

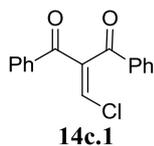
⁹⁸ Bazhin, D. N.; Kudyakova, Y. S.; Burgart, Y. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1961-1963.

⁹⁹ Egri, G.; Fogassy, E.; Novák, L.; Poppe, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 547.



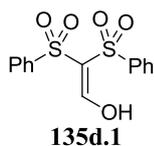
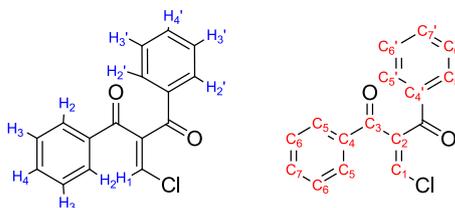
2-(hydroxymethylene)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (135c.1)

This product was isolated as a brown solid containing a mixture of the enol and aldehyde forms: yield: 99%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.82 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.43H), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58-7.21 (m, 12.3H).



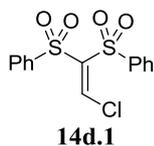
2-(chloromethylene)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (14c.1)

This product was isolated as a brown solid: yield: 99%. Mp = 68°C. IR (neat): ν 1677 (C=O), 1635 (C=O), 1593 (C=C), 1332 (C-C_{ketone}), 1231 (C-C_{ketone}), 844 (C-Cl), 730 (C-H_{Ar}), 688 (C-H_{Ar}), 682 (C-H_{Ar}) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H₂), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₂), 7.64-7.57 (m, 2H, H₄), 7.52-7.46 (m, 4H, H₃), 7.31 (s, 1H, H₁). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 191.9 (C₃), 190.8 (C₃), 143.4 (C₂), 136.6 (C₄), 135.6 (C₄), 135.1 (C₁), 134.4 (C₇), 133.6 (C₇), 129.6 (C₅), 129.6 (C₅), 129.1 (C₆), 128.9 (C₆). MS Calculated C₁₆H₁₁ClO₂Na [M+Na]⁺ 293.0346, found 293.0334.



2,2-bis(phenylsulfonyl)ethenol (135d.1)

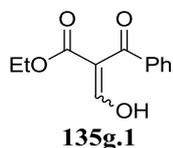
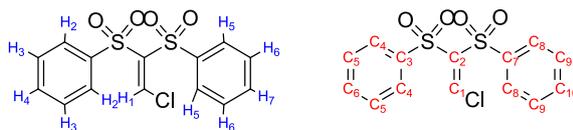
This product was isolated as yellow oil containing a mixture of the enol and aldehyde forms: yield: 88%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.50 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02-7.85 (m, 4H), 7.68-7.42 (m, 6H).



(2-chloroethene-1,1-diyl)disulfonyl) dibenzene (14d.1)

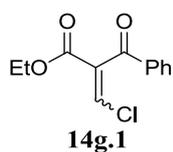
This product was isolated as an off-white solid: yield: 91%. Mp = 125°C. IR (neat): ν 1551 (C=C), 1315 (S=O), 1149 (S=O), 720 (C-H_{Ar}), 682 (C-H_{Ar}) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.31 (s, 1H, H₁), 8.09-8.05 (m, 4H, H₂₊₅), 7.80-7.68 (m, 2H, H₄₊₇), 7.68-7.54 (m, 4H, H₃₊₆). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 146.7 (C_{1/2}), 145.5 (C_{1/2}), 139.3 (C_{3/7}), 138.8 (C_{3/7}), 134.8 (C_{4/8}), 134.5 (C_{4/8}), 129.3 (C_{5/6/9/10}), 129.2 (C_{5/6/9/10}), 129.2 (C_{5/6/9/10}), 128.8 (C_{5/6/9/10}). MS Calculated

for $C_{14}H_{15}NS_2O_4Cl$ $[M+NH_4]^+$ 360.0131, found 360.0130.



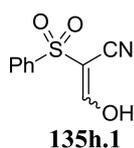
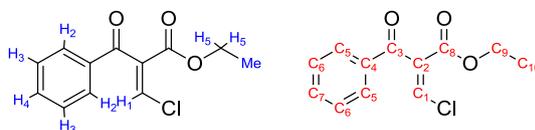
ethyl 2-benzoyl-3-hydroxyacrylate (135g.1)

This product was isolated as brown oil containing a mixture of the enol and aldehyde forms: yield: 78%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 16.33 (bs, 1.68H), 12.89 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1.68H), 7.90 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.66-7.36 (m, 11.4H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 3.36H), 1.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 8.04H).



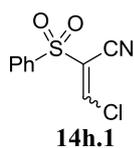
ethyl 2-benzoyl-3-chloroacrylate (14g.1)

This product was isolated as brown oil containing a mixture of *Z* and *E* diastereoisomers (88:12): yield: 99%. IR (neat): ν 1717 ($C=O_{ester}$), 1676 ($C=O_{ketone}$), 1597 ($C=C$), 1224 ($C-O_{ester}$), 716 ($C-H_{Ar}$), 686 ($C-H_{Ar}$) cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): mixture of the two diastereoisomers: 7.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_2), 7.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.28H, H_2'), 7.70-7.60 (m, 1.14H, $H_{4+4'}$), 7.67 (s, 1H, H_1), 7.55-7.50 (m, 2.28H, $H_{3+3'}$), 7.22 (s, 0.14H, H_1'), 4.33-4.21 (m, 2.28H, $H_{5+5'}$), 1.25-1.20 (m, 3.42H, Me+Me'). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): major diastereoisomer: 190.6 (C_3), 162.3 (C_8), 136.0 ($C_{1/2}$), 135.3 ($C_{1/2}$), 134.9 (C_4), 134.3 (C_7), 129.3 (C_5), 129.0 (C_6), 62.0 (C_9), 14.0 (C_{10}). MS Calculated for $C_{12}H_{12}ClO_3$ $[M+H]^+$ 239.0475, found 239.0468.



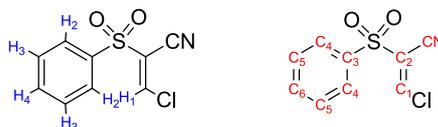
3-hydroxy-2-(phenylsulfonyl)acrylonitrile (135h.1)

This product was isolated as an off-white solid containing a mixture of the enol and aldehyde forms: yield: 72%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 11.07 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.73-7.54 (m, 3H).



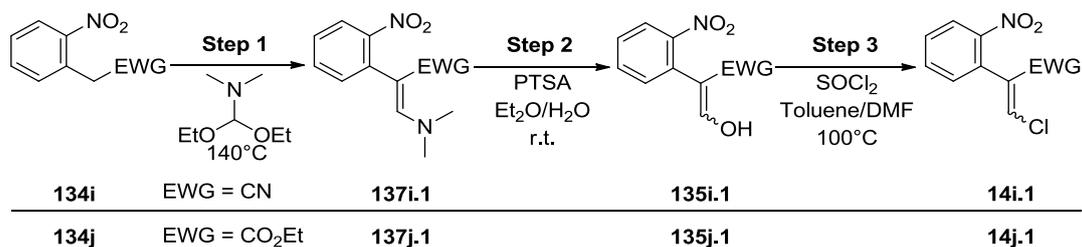
3-chloro-2-(phenylsulfonyl)acrylonitrile (**14h.1**)

This product was isolated as an off-white powder: yield: 30%. Mp = 95-96°C. IR (neat): ν 3075 (=H), 1579 (C=C), 1332 (S=O), 1152 (S=O), 1087 (C-H_{alkene}), 742 (C-H_{Ar}), 682 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.13 (s, 1H, H₁), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂), 7.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₄), 7.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 147.4 (C₁), 136.8 (C_{2/3}), 135.4 (C₄), 130.0 (C₆), 129.8 (C_{2/3}), 128.8 (C₅), 109.5 (CN). MS Calculated for C₉H₇NO₂SCl [M+H]⁺ 227.9886, found 227.9889.



e. Syntheses of the Michael acceptors **14i.1** and **14j.1**

For both compounds this 3 steps synthesis has been used instead of the one adopted formerly.

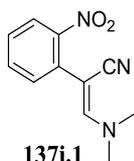


Step 1: A solution of the 2-nitrophenyl desired derivative (**134i/134j**, 10 mmol, 1 eq) and *N,N*-Dimethylformamide diethyl acetal (2.6 mL, 15 mmol, 1.5 eq) was stirred at 140°C for 15h then cooled to r.t. and evaporated under vacuum. The resulting mixture was dissolved in AcOEt (30 mL), filtered through a small pad of silica gel and the filtrate was evaporated. The crude product was finally chromatographed on silica gel to afford the desired compound **137i.1** or **137j.1**.

Step 2: A solution of *p*-toluenesulfonic acid (2.85 g, 15 mmol, 15 eq) in water (14 mL) was added to a solution of the amino substituted Michael acceptor obtained in the step one (**137i.1/137j.1**, 10 mmol, 1 eq) in Et₂O (21 mL). The resulting mixture was vigorously stirred at r.t. during 17h. Then stirring was stopped and phases were separated. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 20 mL) and organic layers were combined, brine, dried over

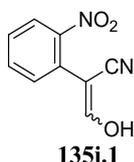
MgSO₄ and evaporated. Crude product was then triturated in cold Et₂O and filtered through a small pad of Celite 545 to afford the desired product **135i.1/135j.1** as a solid.

Step 3: The hydroxy substituted Michael acceptor obtained in the step two (**135i.1/135j.1**, 10 mmol, 1 eq) and a drop of DMF were dissolved in Toluene (10 mL). Thionyl chloride (802 μL, 11 mmol, 1.1 eq) was then slowly added and the resulting mixture was refluxing until completion (followed by NMR). The mixture was then evaporated and chromatographed on silica gel to afford **14i.1/14j.1**.



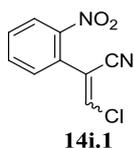
3-(dimethylamino)-2-(2-nitrophenyl)acrylonitrile (137i.1)

This product was isolated as an orange solid containing a mixture of Z and E diastereoisomers (86:14): yield: 49% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 110°C. IR (neat): ν 2183 (CN), 1622 (C=C), 1596 (C=C), 1515 (N-O), 1348 (N-O), 778 (C-H_{Ar}), 744 (C-H_{Ar}), 712 (C-H_{Ar}), 693 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.16H, H_{1'/4'}), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{1/4}), 7.61-7.19 (m, 3.48H, H_{2+2'+3+3'+1/4+1'/4'}), 6.85 (s, 0.16H, H_{5'}), 6.57 (s, 1H, H₅), 3.21 (s, 6H, Me), 2.71 (s, 0.96H, Me'). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): major: 151.9 (C₈), 148.7 (C_{2/7}), 132.6 (C_{4/5}), 131.5 (C_{3/6} + C_{2/7}), 127.1 (C_{4/5}), 124.9 (C_{3/6}), 119.8 (CN), 72.2 (C₁), 42.6 (C₉); minor: 150.8 (C_{8'}), 134.2 (C_{3'/4'/5'/6'}), 128.9 (C_{3'/4'/5'/6'}), 128.6 (C_{2'/7'}), 124.7 (C_{3'/6'}), 122.6 (CN), 72.9 (C_{1'}), 42.6 (C_{9'}). MS Calculated for C₁₁H₁₂N₃O₂ [M+H]⁺ 218.0930, found 218.0933.



3-hydroxy-2-(2-nitrophenyl)acrylonitrile (135i.1)

This product was isolated as an orange solid: yield: 96 %. Mp = 136°C. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 1H), 7.61-7.44 (m, 3H).

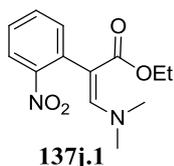


3-chloro-2-(2-nitrophenyl)acrylonitrile (14i.1)

The two stereoisomers of this product were isolated. The major one as a white solid: yield: 57% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 79°C. IR (neat): ν 2222 (CN), 1519 (N-O), 1347 (N-O), 848 (C-Cl), 781 (C-H_{Ar}), 756 (C-H_{Ar}), 703 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.22 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H, H₄), 7.77 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H₂), 7.67 (td, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H₃), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H₁), 7.26 (s, 1H, H₅). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 147.1 (C_{2/7}), 136.9 (C₈), 134.5 (C_{4/5}), 131.9 (C_{3/6}), 131.4 (C_{4/5}), 125.5 (C_{3/6}), 125.2 (C_{2/7}), 115.4 (C_{1/CN}), 115.1 (C_{1/CN}). MS Calculated for C₉H₉N₃O₂Cl [M+NH₄]⁺ 226.0383, found 226.0380.

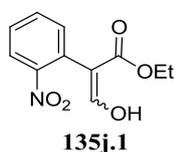
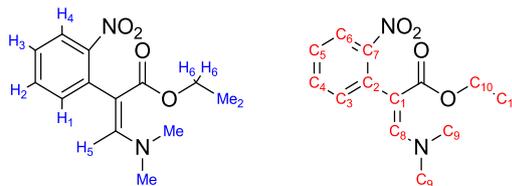


The minor one as a white solid: yield: 18 % (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 90°C. IR (neat): ν 2230 (CN), 1511 (N-O), 1347 (N-O), 785 (C-H_{Ar}), 738 (C-H_{Ar}), 704 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.18 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H₄), 7.85-7.60 (m, 2H, H_{3/2}), 7.45 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H₁), 6.99 (s, 1H, H₅). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 147.2 (C_{2/7}), 135.7 (C₈), 134.4 (C_{4/5}), 132.1 (C_{3/6}), 131.5 (C_{4/5}), 126.7 (C_{2/7}), 125.7 (C_{3/6}), 116.9 (C₁), 113.1 (CN). MS Calculated for C₉H₉N₃O₂Cl [M+NH₄]⁺ 226.0383, found 226.0382.



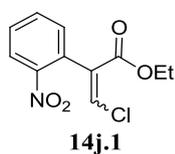
Ethyl 3-(dimethylamino)-2-(2-nitrophenyl)acrylate (137j.1)

This product was isolated as red oil: yield: 56% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 1719 (C=O_{ester}), 1595 (C=C), 1520 (NO₂), 1338 (NO₂), 1214 (C-O_{ester}), 754 (C-H_{alkene}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{1/4}), 7.60 (s, 1H, H₅), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{2/3}), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{2/3}), 7.30-7.17 (m, 1H, H_{1/4}), 4.18-3.89 (m, 2H, H₆), 2.73 (s, 6H, Me), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.2 (CO), 150.7 (C_{2/7}), 149.7 (C₈), 134.4 (C_{3/4/5/6}), 131.9 (C_{2/7}), 131.5 (C_{3/4/5/6}), 127.4 (C_{3/4/5/6}), 123.8 (C_{3/4/5/6}), 94.9 (C₁), 59.8 (C₁₀), 43.1 (C₉), 14.2 (C₁₁). MS Calculated for C₁₃H₁₇N₂O₄ [M+H]⁺ 265.1189, found 265.1183.



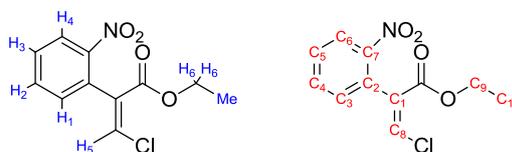
ethyl 3-hydroxy-2-(2-nitrophenyl)acrylate (135j.1)

This product was isolated as an orange solid containing a mixture of the enol and aldehyde forms: yield: 99%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 12.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 1.57H), 7.89 (s, 0.57H), 7.68-7.60 (m, 1.57H), 7.52-7.44 (m, 2.14H), 7.33 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.28-4.07 (m, 3.14H), 1.30-1.13 (m, 4.71H).



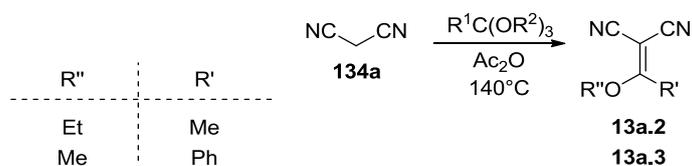
ethyl 3-chloro-2-(2-nitrophenyl)acrylate (14j.1)

This product was isolated as yellow oil containing a mixture of Z and E diastereoisomers: yield: 70% (AcOEt/cyclohexane, 90:10). IR (neat): ν 1731 (C=O), 1712 (C=O), 1522 (NO_2), 1344 (NO_2), 1194 (C-O_{ester}), 1025 (C-O_{ester}), 743 (C-H/C-Cl) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{1/4}$), 7.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{2/3}$), 7.65-7.57 (m, 1H, $\text{H}_{2/3}$), 7.65 (s, 1H, H_5), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{1/4}$), 4.24-4.22 (m, 2H, H_6), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 163.4 (C_9), 147.9 (C_1), 134.3 ($\text{C}_{2/7}$), 133.7 ($\text{C}_{4/5}$), 132.9 (C_8), 132.6 ($\text{C}_{3/6}$), 129.9 ($\text{C}_{4/5}$), 128.9 ($\text{C}_{2/7}$), 125.0 ($\text{C}_{3/6}$), 62.0 (C_{10}), 14.1 (C_{11}). MS Calculated $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 278.0196, found 278.0194.

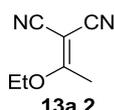


3) Syntheses of tetrasubstituted Micheal acceptors

a. Synthesis of ethoxy substituted Michael acceptors

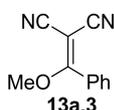


Malononitrile (**134a**, 630 μ L, 10 mmol, 1 eq), acetic anhydride (2.3 mL, 24 mmol, 2.4 eq) and triethyl orthoacetate for **13a.2** (1.83 mL, 10 mmol, 1 eq) or trimethyl orthobenzoate for **13a.3** (1.72 mL, 10 mmol, 1 eq) were stirred at 140°C until completion. The mixture was then quenched at r.t. by addition of water. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 \times 10 mL). The organic layers were combined, washed by a saturated aqueous solution of NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was triturated in Et₂O and filtrated to afford the desired compound.



2-(1-ethoxyethylidene)malononitrile (**13a.2**)

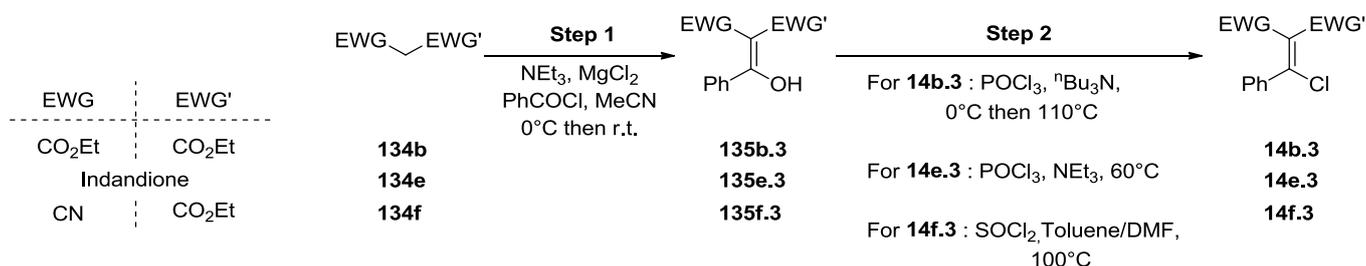
This product was isolated as a white solid: yield: 80%. Mp = 92°C. IR (neat): ν 2228 (CN), 2218 (CN), 1574 (C=C), 1015 (C-O_{ether}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.35 (q, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 2H, H₁), 2.40 (s, 3H, Me₂), 1.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 185.3 (C_{1/2}), 113.7 (CN/C_{1/2}), 111.5 (CN/C_{1/2}), 68.5 (C₄), 18.0 (C_{3/5}), 14.9 (C_{3/5}). MS Calculated for C₇H₉N₂O [M+H]⁺ 137.0715, found 137.0715.



2-(methoxy(phenyl)methylene)malononitrile (**13a.3**)

This product was isolated as a white solid: yield: 55%. Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰⁰

b. Synthesis of chlorinated tetrasubstituted Michael acceptors



Step 1 (except for 135e.1): Magnesium chloride (1 g, 10.5 mmol, 1.05 eq) was dissolved in MeCN (40 mL) at 0°C. The required methylene derivative (**134b** or **134f**, 10 mmol, 1 eq) and triethyl amine (2.7 mL, 20 mmol, 2 eq) were then successively added at 0°C. After 5 min of stirring at 0°C benzoyl chloride (1.2 mL, 10.5 mmol, 1.05 eq) was added dropwise to the

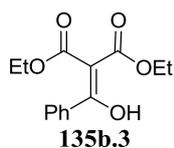
¹⁰⁰ Kraybill, B. C.; Elkin, L. L.; Blethrow, J. D.; Morgan, D. O.; Shokat K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12118.

solution. The mixture was stirred at 0°C for 10 min and then at r.t. for 16h. The mixture was then neutralized by addition of an aqueous 3N solution of HCl (20 mL) and extracted with AcOEt (2 × 50 mL). The organic layers were combined, brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was used for the next step without further purification.

Step 2: For **14b.3**: Tributylamine (2.9 mL, 12 mmol, 1.2 eq) was added dropwise at 0°C to a mixture of phosphorus oxychloride (5.2 mL, 56 mmol, 5.6 eq) and the hydroxy substituted Michael acceptor obtained in the step one (**135b.3**, 10 mmol, 1 eq). The mixture was then stirred at 110°C for 3 hours before being cooled to r.t. The mixture was neutralized by a slow addition of a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (50 mL) and then extracted by cyclohexane (2 x 50 mL). The organic layers were combined, washed by a saturated aqueous solution of NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄ and evaporated.

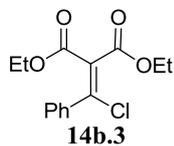
For **135e.3**: The hydroxy substituted Michael acceptor (**14e.3**, 10 mmol, 1 eq) and a drop of DMF were dissolved in Toluene (10 mL). Thionyl chloride (802 µL, 11 mmol, 1.1 eq) was then slowly added and the resulting mixture was refluxing until completion. The mixture was then concentrated under vacuum.

For **14f.3** : Tirethylamine (324 µL, 2.4 mmol, 1.2 eq) was added dropwise at r.t. to a mixture of phosphorus oxychloride (2.8 mL, 30 mmol, 15 eq) and the hydroxy substituted Michael acceptor obtained in the step one (**135f.3**, 2 mmol, 1 eq). The mixture was then stirred at 60°C for 4 hours before being cooled to r.t. The mixture was diluted by CH₂Cl₂ and then neutralized by a slow addition of a water (10 mL). The aqueous layer was extracted by CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), then organic layers were combined, brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Fractions containing product were combined, evaporated and then dissolved in AcOEt (10 mL). 10 mL of a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ was added to the resulting solution and the mixture was stirred for 4h at r.t. The aqueous layer was extracted by AcOEt (2 x 10 mL), then organic layers were combined, brine, dried over MgSO₄ and evaporated to afford **14f.3**.



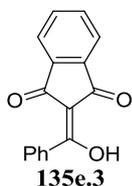
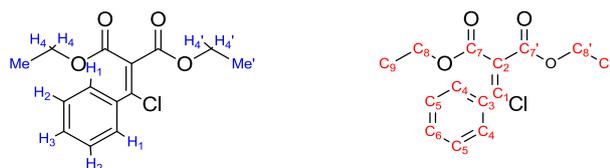
diethyl 2-(hydroxy(phenyl)methylene)malonate (**135b.3**)

This product was isolated as colorless oil: yield: 99%. Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰¹



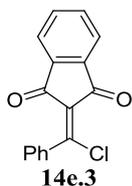
diethyl 2-(chloro(phenyl)methylene)malonate (**14b.3**)

This product was isolated as black oil: yield: 87%. IR (neat): ν 1730 (C=O), 1239 (C-O_{ester}), 1204 (C-O_{ester}), 1073 (C-O_{ether}), 761 (C-Cl/C-H_{Ar}), 694 (C-Cl/C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.50-7.30 (m, 5H, H₁₊₂₊₃), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_{4/4'}), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_{4/4'}), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me/Me'), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me/Me'). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 163.5 (C_{7/7'}), 163.0 (C_{7/7'}), 147.6 (C_{1/2}), 137.1 (C₃), 130.5 (C₆), 128.4 (C₄), 128.2 (C₅), 127.2 (C_{1/2}), 62.1 (C_{8/8'}), 61.9 (C_{8/8'}), 14.1 (C_{9/9'}), 13.7 (C_{9/9'}). MS Calculated for C₁₄H₁₉ClNO₄ [M+NH₄]⁺ 300.1003, found 300.1006.



2-(hydroxy(phenyl)methylene)-1H-indene-1,3(2H)-dione (**135e.3**)

This product was not synthesized using the same reaction than other hydroxy acceptors. In fact it was obtained after hydrolysis of the methoxy corresponding acceptor which occurred during the work-up process (see condition for acceptors **135b** and **135f**). It was isolated as a red solid: yield: 22% (recrystallised in cyclohexane). Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰²

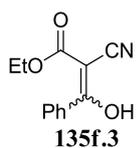


2-(chloro(phenyl)methylene)-1H-indene-1,3(2H)-dione (**14e.3**)

This product was isolated as a yellow-orange solid: yield: 49% (AcOEt/cyclohexane, 10:90). Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰²

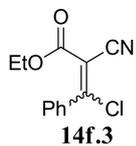
¹⁰¹ Jung, J.-C.; Watkins, E. N.; Avery, M. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3639.

¹⁰² Bernasconi, C. F.; Ketner, R. J.; Ragains, M. L.; Chen, X.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2155.



diethyl 2-(hydroxy(phenyl)methylene)malonate (135f.3)

This product was isolated as colorless oil: yield: 33%. Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰³



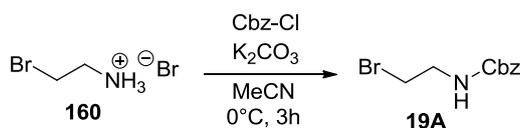
ethyl 3-chloro-2-cyano-3-phenylacrylate (14f.3)

This product was isolated as a white solid containing a mixture of the two diastereoisomers: yield: 68%. Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰⁴

¹⁰³ Jalanders, L. F. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2293.

¹⁰⁴ Shen, Q.; Huang, W.; Wang, J.; Zhou, X. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4491.

4) Synthesis of the β -brominated amine **19A**



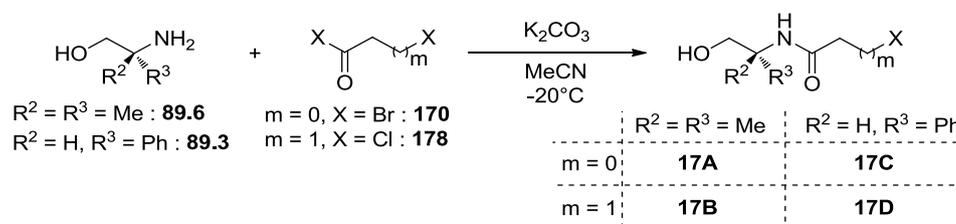
A solution of benzyl chloroformate (1.43 mL, 10 mmole, 1 eq) in acetonitrile (10 mL) is added dropwise at 0°C to a mixture of 2-bromoethylamine hydrobromide (**160**, 2 g, 10 mmole, 1 eq) and potassium carbonate (2.8 g, 20 mmol, 2 eq) in freshly distilled acetonitrile (90 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for another 3h, filtered on Celite 545 using MeCN and filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was finally chromatographed on silica gel to give the desired compound **19A**.



This product was isolated as a white powder: yield: 79% (AcOEt/cyclohexane, 30:70). Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰⁵

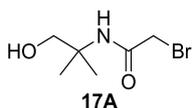
5) Syntheses of amidoalcohols **17A-L**

a. Syntheses of racemic and enantioenriched non-substituted amidoalcohols



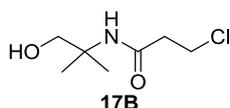
Acyl halide (**170** or **178**, 6.6 mmol, 1.1 eq) in freshly distilled MeCN (5 mL) was added dropwise at -20°C to a solution of the required aminoalcohol (**89.6** or **89.3**, 6 mmol, 1 eq) and potassium carbonate (2.07 g, 15 mmol, 2.5 eq) in freshly distilled MeCN (20 mL). The resulting mixture was stirred at -20°C for 3 hours, filtered on Celite 545 using MeCN and filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and washed with water. The organic layer was then brine, dried over MgSO₄ and evaporated to provide the desired product.

¹⁰⁵ Carrasco, M. R.; Alvarado, C. I.; Dashner, S. T.; Wong, A. J.; Wong, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5757.



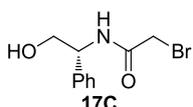
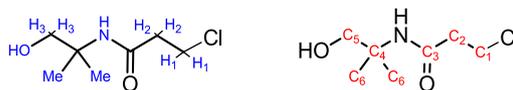
1-bromo-5-hydroxy-4,4-dimethylpentan-2-one (17A)

This product was isolated as a white solid: yield: 77%. Mp = 58-59°C. IR (neat): ν 3287 (O-H), 1654 (C=O_{amide}), 1550 (N-H_{amide}), 1063 (C-O_{alcohol}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.52 (s, 1H, NH), 3.87 (s, 2H, H_{2/1}), 3.64 (s, 2H, H_{2/1}), 1.35 (s, 6H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.1 (C₂), 69.9 (C₃), 56.6 (C₁), 29.5 (C₄), 24.2 (C₅). MS Calculated for C₆H₁₂BrNO₂ [M+H]⁺ 210.0130, Found 210.0134.



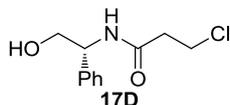
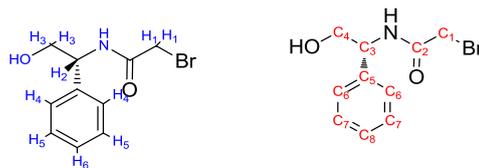
3-chloro-N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)propanamide (17B)

This product was isolated as a white powder: yield: 50%. Mp = 45°C. IR (neat): ν 3300 (O-H), 1651 (C=O_{amide}), 1557 (N-H_{amide}), 1053 (C-O_{alcohol}), 656 (C-Cl) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.91 (bs, 1H, NH), 4.60 (bs, 1H, OH), 3.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H₁), 3.58 (s, 2H, H₃), 2.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₂), 1.30 (s, 6H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.5 (C₃), 70.4 (C₄), 56.6 (C₁), 40.4 (C_{2/5}), 40.1 (C_{2/5}), 24.7 (C₆). MS Calculated for C₇H₁₄ClNO₂Na [M+Na]⁺ 202.0611, found 202.0603.



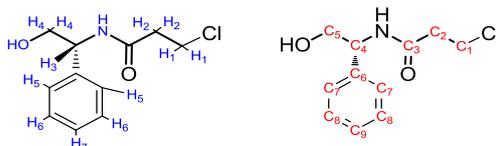
(R)-2-bromo-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)acetamide (17C).

This product was isolated as a white solid: yield: 89%. Mp = 105-106°C. IR (neat): ν 3291(O-H), 1657 (C=O_{amide}), 1536 (N-H_{amide}), 1043 (C-O_{alcohol}), 756 (C-H_{Ar}), 699 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.41-7.29 (m, 5H, H₄₊₅₊₆), 7.21 (bs, 1H, NH), 5.09-5.03 (m, 1H, H₂), 3.97-3.86 (m, 2H, H₃), 3.90 (s, 2H, H₁), 2.27 (bs, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 165.8 (C₂), 138.2 (C₅), 129.0 (C₇), 128.1 (C₈), 126.6 (C₆), 66.1 (C₃), 56.1 (C₁), 29.1 (C₄). MS Calculated for C₁₀H₁₂BrNO₂ [M+H]⁺ 258.0130, Found 258.0138. [α]_D²⁵ -9.93 (c = 0.91, CHCl₃).



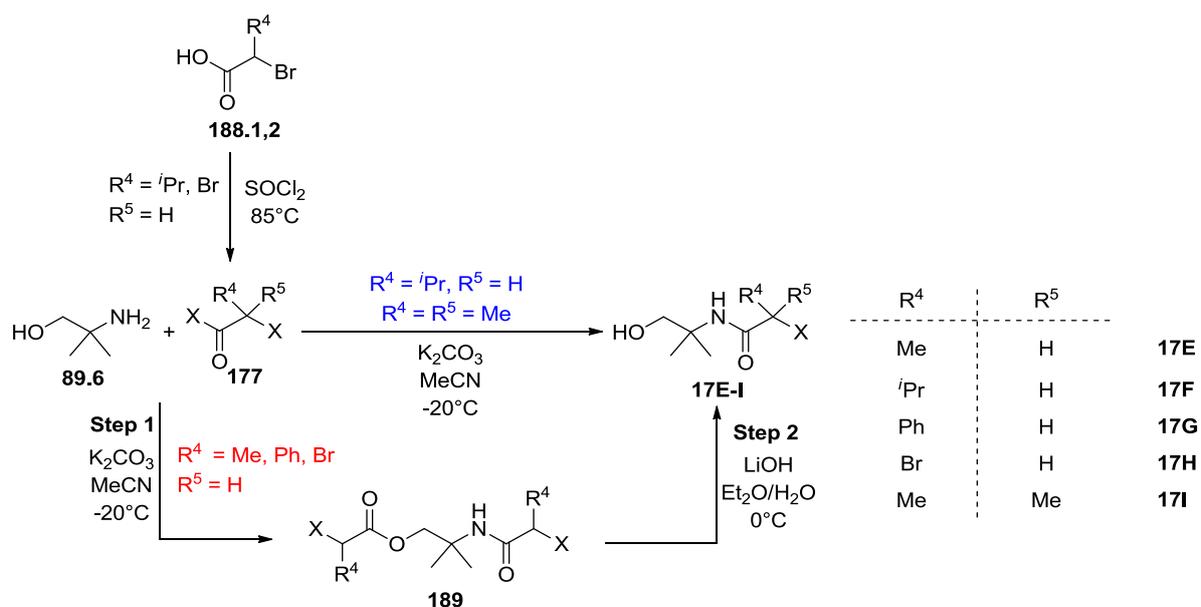
(R)-3-chloro-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide (17D)

This product was isolated as a white solid: yield: 54%. Mp = 86-87°C. IR (neat): ν 3315(O-H), 1650 (C=O_{amide}), 1537 (N-H_{amide}), 755 (C-H_{Ar}), 698 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.41 – 7.16 (m, 5H, H₅₊₆₊₇), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH), 5.06-5.00 (m, 1H, H₃), 3.87-3.68 (m, 4H, H₁₊₄), 3.15 (bs, 1H, OH), 2.65-2.60 (m, 2H, H₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.0 (C₃), 138.6 (C₆), 128.9 (C₇), 127.9 (C₉), 126.7 (C₈), 66.2 (C₅), 55.9 (C₄), 40.1 (C₁), 39.5 (C₂). MS Calculated for C₁₁H₁₅ClNO₂ [M+H]⁺ 228.0791, Found 228.0798. [α]_D²⁵ -60.8 (c = 0.84, CHCl₃).



b. Syntheses of racemic substituted amidoalcohols

For non-commercial acyl halide a former step was required. Depending on the R³ group formation of **189** was observed and involved an additional step to access the amidoalcohols **17E-I**.

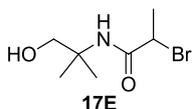


Procedure for the formation of non-commercial acyl halide: For R⁴ = *i*Pr: Thionyl chloride (2.9 mL, 40 mmol, 4 eq) was slowly added to a solution of 2-bromo-3-methylbutyric acid (**188.1** - R⁴ = *i*Pr, 1.81 g, 10 mmol, 1eq) and a drop of DMF and the resulting mixture was refluxing until completion (followed by NMR). The crude mixture was then evaporated and used for the next step without further purification.

For R³ = Br: Thionyl chloride (2.9 mL, 40 mmol, 4 eq) was slowly added to a solution of dibromoacetic acid (**188.2** - R⁴ = Br, 914 μ L, 10 mmol, 1 eq) and a drop of DMF and the resulting mixture was refluxing until completion (followed by NMR). Due to **177H** (R⁴ = Br) volatility the crude product was used for the next step without further purification.

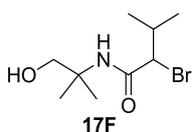
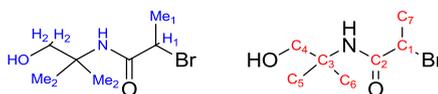
Procedure (for R⁴ = *i*Pr, R⁵ = H and R⁴ = R⁵ = Me) or Step 1 (for R⁴ = Me, Ph, Br and R⁵ = H): 2-amino-2-methylpropan-1-ol (**89.6**, 573 μ L, 6 mmol, 1 eq) and potassium carbonate (2.07 g, 15 mmol, 2.5 eq) were dissolved in freshly distilled MeCN (20 mL). A solution of acyl halide (**177**, 6.6 mmol, 1.1 eq) in freshly distilled MeCN (5 mL) was then added dropwise at -20°C. The resulting mixture was stirred for 3 hours at -20°C, filtered on Celite 545 using MeCN and filtrate was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and washed with water. The organic layer was then brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was finally chromatographed on silica gel to give the desired compound **17F,I** or **189E,G,H**.

Step 2 (for R⁴ = Me, Ph, Br and R⁵ = H): The product obtained in the first step (**189E,G,H**, 10 mmol, 1 eq) was dissolved in a mixture of Et₂O/H₂O (60 mL, 5:1) and stirred at 0°C for 2 min then LiOH (284 mg, 12 mmol, 1.2 eq) was added slowly at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 45 min and then stirring was stopped and phases were separated. The aqueous layer was extracted with AcOEt (10 mL) and then acidified to pH = 1 by addition of an 3N aqueous solution of HCl. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and the organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. Pure compounds **17E** and **17G** were directly obtained but **17H** required a purification on silica gel.



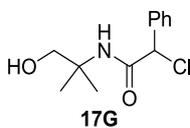
2-bromo-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)propanamide (**17E**)

This product was isolated as a white powder: yield: 79% over 2 steps. Mp = 84°C. IR (neat): ν 3269 (O-H/N-H), 1659 (C=O), 1559 (N-H), 1195 (C-C_{amide}), 1059 (C-O), 673 (C-Br) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.41 (bs, 1H, NH), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁), 4.06 (bs, 1H, OH), 3.60 (s, 2H, H₂), 1.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me₁), 1.31 (s, 6H, Me₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.0 (C₂), 70.1 (C₄), 56.4 (C₃), 45.4 (C₁), 24.4 (C₆), 24.2 (C₆), 23.1 (C₇). MS Calculated for C₇H₁₅BrNO₂ [M+H]⁺ 224.0287, found 224.0269.



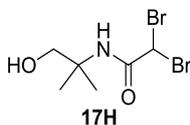
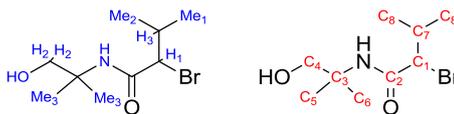
2-bromo-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methylbutanamide (**17F**)

This product was isolated as a white powder: yield: 35% over 2 steps (AcOEt/cyclohexane, 50:50). Mp = 89°C. IR (neat): ν 3275 (O-H/N-H), 1665 (C=O), 1561 (N-H), 1059 (C-O) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.57 (bs, 1H, NH), 4.33-4.13 (m, 2H, H₁+OH), 3.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₂), 2.35 (dq, *J* = 12.5, 6.4 Hz, 1H, H₃), 1.31 (s, 6H, Me₃), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me_{1/2}), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me_{1/2}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.1 (C₂), 70.3 (C₄), 61.7 (C₁), 56.7 (C₃), 32.6 (C₇), 24.5 (C_{5/6}), 24.3 (C_{5/6}), 21.1 (C₈), 18.5 (C₈). MS Calculated for C₉H₁₉BrNO₂ [M+H]⁺ 252.0600, found 252.0595.



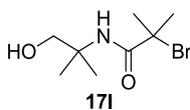
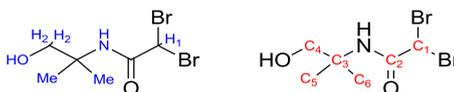
2-chloro-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2-phenylacetamide (17G).

This product was isolated as a white solid: yield: 53% over 2 steps. Mp = 135°C. IR (neat): ν 3355 (O-H), 3262 (N-H), 1658 (C=O), 1551 (N-H), 1060 (C-O), 692 (C-H_{Ar}/C-Cl) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.46 – 7.31 (m, 5H, H_{3/4/5}), 6.81 (bs, 1H, NH), 5.31 (s, 1H, H₁), 3.77 – 3.47 (m, 2H, H₂), 1.35 (d, J = 1.1 Hz, 6H, Me₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.0 (C₂), 137.1 (C₇), 129.3 (C₁₀), 129.1 (C₈), 127.7 (C₉), 70.0 (C₄), 61.9 (C₁), 56.8 (C₃), 24.6 (C_{5/6}), 24.5 (C_{5/6}). MS Calculated for C₁₂H₁₇ClNO₂ [M+H]⁺ 242.0949, found 242.0940.



2,2-dibromo-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)acetamide (17H)

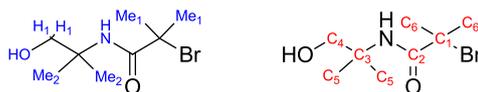
This product was isolated as a white powder: yield: 19% over 3 steps (Step 1: AcOEt/cyclohexane, 20:80 and Step 2: AcOEt/cyclohexane, 50:50). Mp = 114°C. IR (neat): ν 3283 (N-H/O-H), 1673 (C=O), 1539 (N-H), 1059 (C-O), 660 (C-Br) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.52 (bs, 1H, NH), 5.70 (s, 1H, H₁), 3.58 (s, 2H, H₂), 2.85 (bs, 1H, OH), 1.30 (s, 6H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 164.7 (C₂), 69.3 (C₄), 56.5 (C₃), 37.1 (C₁), 23.7 (C₅₊₆).



2-bromo-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2-methylpropanamide (17I)

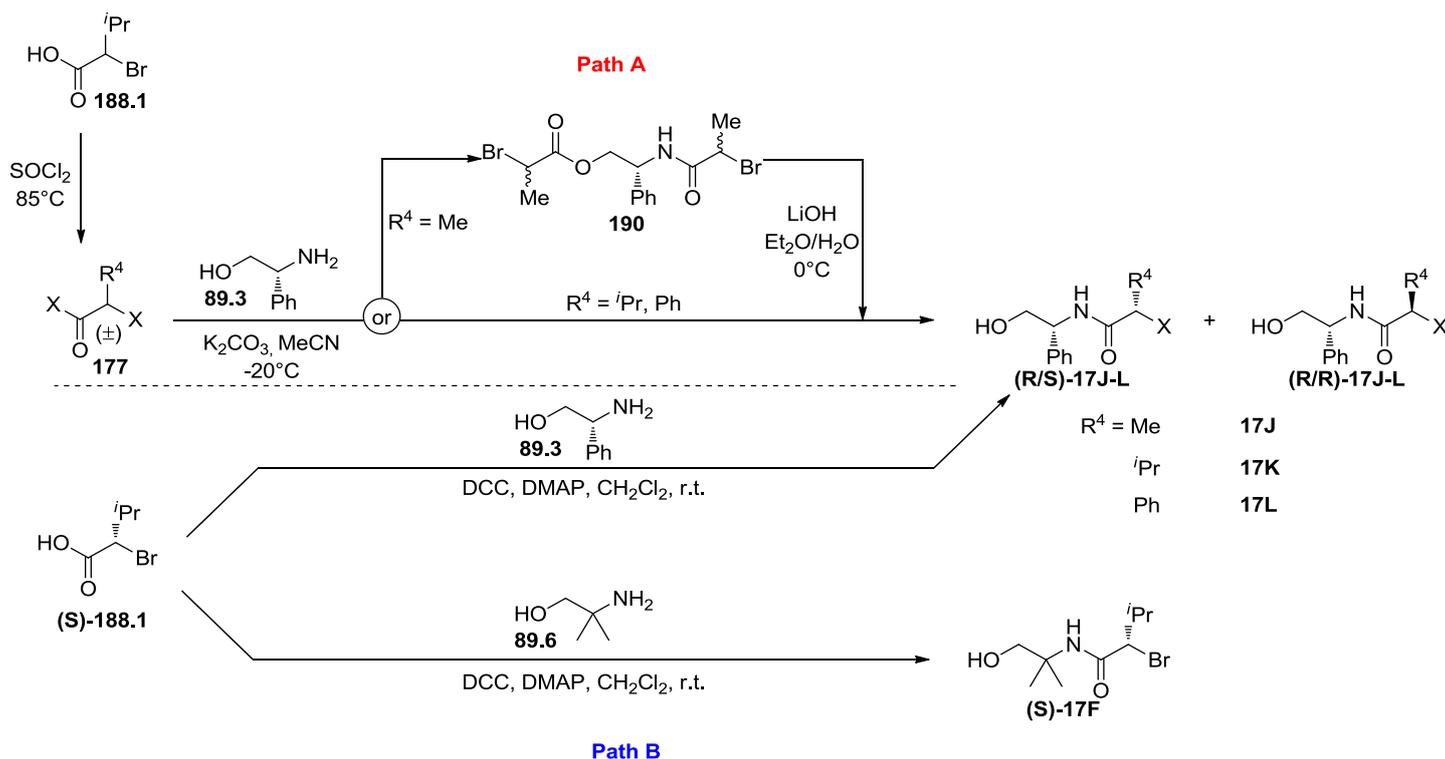
This product was isolated as a white powder: yield: 92% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). Mp = 61°C. IR (neat): ν 3357 (O-H/N-H),

1648 (C=O), 1520 (N-H), 1190 (C-C_{amide}), 1190 (C-H_{alkane}), 1057 (C-O), 650 (C-Br) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.78 (bs, 1H, NH), 4.48 (bs, 1H, OH), 3.44 (s, 2H, H₁), 1.81 (s, 6H, Me₁), 1.21 (s, 6H, Me₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 172.9 (C₂), 69.6 (C₄), 62.4 (C₁), 55.5 (C₃), 32.0 (C₆), 23.2 (C₅). MS Calculated for C₉H₁₇BrNO₂ [M+H]⁺ 238.0443, found 238.0428.



c. Syntheses of enantioenriched substituted amidoalcohols

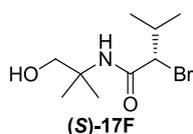
Two pathways have been investigated to access desired compounds. **Path A**, involves the use of racemic acyl halide and affords both diastereoisomers (R/S and R/R) of relative amidoalcohol, whereas **Path B** starts from both enantioenriched aminoalcohol and α -halogenated carboxylic acid.



Path A: (*R*)-phenylglycinol (**89.3**, 823 mg, 6 mmol, 1 eq) and potassium carbonate (2.07 g, 15 mmol, 2.5 eq) were dissolved in freshly distilled MeCN (20 mL). A solution of the required acyl halide (**177**, 6.6 mmol, 1.1 eq) in freshly distilled MeCN (5 mL) was then added dropwise

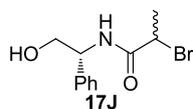
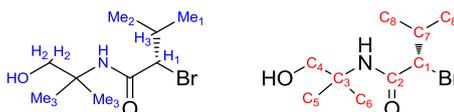
at -20°C. The resulting mixture was stirred for 3 hours at -20°C, filtered on Celite 545 using MeCN and filtrate was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and washed with water. The organic layer was then brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude mixture was finally purified on silica gel to give both diastereoisomers.

Path B: (*S*)-2-bromo-3-methylbutyric acid (**188.1**, 724 mg, 4 mmol, 1eq), (*R*)-phenylglycinol (**89.3**, 549 mg, 4 mmol, 1eq) or 2-amino-2-methyl-1-propanol (**89.6**, 382 μL, 4 mmol, 1eq) and 4-(dimethylamino)pyridine (49 mg, 0.4 mmol, 0.1 eq) were dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL). A solution of dicyclohexylcarbodiimide (908 mg, 4.4 mmol, 1.1 eq) in CH₂Cl₂ (4 mL) was then added dropwise to the previous mixture and the resulting solution was stirred at r.t. until completion. The mixture was then filtered on Celite 545 using CH₂Cl₂ and filtrate was concentrated under vacuum. The crude mixture was finally purified on silica gel to provide desired compound (*R/S*)-**17K** or (*S*)-**17F**.



(S)-2-bromo-N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methylbutanamide ((S)-17F)

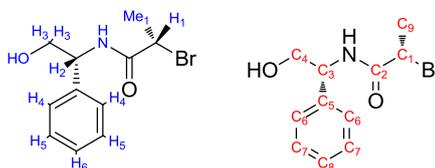
This product was obtained by reaction between **89.6** and (**S**)-**188.1** by **path B** and isolated as a white powder: yield: 13% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). IR (neat): ν 3275 (O-H/N-H), 1665 (C=O), 1561 (N-H), 1059 (C-O) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.57 (bs, 1H, NH), 4.33-4.13 (m, 2H, H₁+OH), 3.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₂), 2.35 (dq, *J* = 12.5, 6.4 Hz, 1H, H₃), 1.31 (s, 6H, Me₃), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me_{1/2}), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me_{1/2}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.1 (C₂), 70.3 (C₄), 61.7 (C₁), 56.7 (C₃), 32.6 (C₇), 24.5 (C_{5/6}), 24.3 (C_{5/6}), 21.1 (C₈), 18.5 (C₈). MS Calculated for C₉H₁₉BrNO₂ [M+H]⁺ 252.0600, found 252.0595.



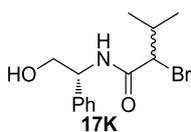
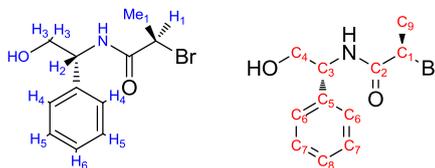
2-bromo-N-((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)propanamide (17J)

Those products were obtained by reaction between **89.3** and **177J** by

path A (yield: 85% over 2 steps) and could be separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 50:50). The R/S diastereoisomer (yield: 42%) has been isolated as a white solid: Mp = 119°C. IR (neat): ν 3300 (O-H/N-H), 1651 (C=O), 1540 (N-H), 1189 (C-C_{amide}), 1046 (C-O), 757 (C-H_{Ar}), 701 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.46-7.10 (m, 6H, H₄₊₅₊₆+NH), 5.05-4.99 (m, 1H, H₂), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁), 3.94 – 3.81 (m, 2H, H₃), 1.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.9 (C₂), 138.6 (C₅), 128.8 (C₆), 127.8 (C₈), 126.6 (C₇), 65.8 (C₄), 56.1 (C₃), 44.7 (C₁), 22.9 (C₉). MS Calculated for C₁₁H₁₅BrNO₂ [M+H]⁺ 272.0287, found 272.0280. [α]_D²⁵ -23.9 (c = 0.7, CHCl₃).



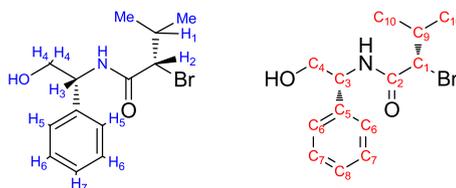
The R/R diastereoisomer (yield: 43%) has been isolated as a white solid: Mp = 88°C. IR (neat): ν 3297 (O-H/N-H), 1653 (C=O), 1545 (N-H), 1186 (C-C_{amide}), 1042 (C-O), 752 (C-H_{Ar}), 698 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.47-7.24 (m, 5H, H₄₊₅₊₆), 7.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 5.12-4.90 (m, 1H, H₃), 4.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁), 3.96-3.77 (m, 2H, H₂₊₃), 2.56 (bs, 1H, OH), 1.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.6 (C₂), 138.4 (C₅), 128.9 (C₆), 127.9 (C₈), 126.5 (C₇), 66.1 (C₄), 56.0 (C₃), 44.8 (C₉), 22.9 (C₁). MS C₁₁H₁₅BrNO₂ [M+H]⁺ 272.0287, found 272.0273. [α]_D²⁵ -20.8 (c = 0.83, CHCl₃).



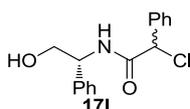
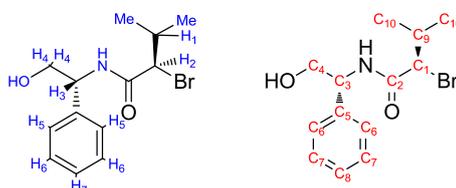
2-bromo-N-((R)-2-hydroxy-1-phenylethyl)-3-methylbutanamide (17K)

Those products were obtained by reaction between **89.3** and **177K** by **path A** (yield: 57% over 2 steps) and could be partially separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 50:50). The R/S

diastereoisomer has been synthesized following the **path A** (yield: 32%) and by reaction between **188.6** and **199** following **path B** (yield: 55%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.48-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.06 (dt, $J = 7.3, 4.9$ Hz, 1H, H_3), 4.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_2), 3.93-3.77 (m, 2H, H_4), 2.72 (bs, 1H, OH), 2.53-2.24 (m, 1H, H_1), 1.06 (dd, $J = 6.5, 4.0$ Hz, 6H, Me).

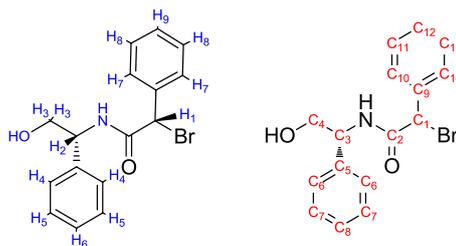


The R/R diastereoisomer (yield: 24%) has been isolated as a white solid: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.43-7.07 (m, 5H, H_{5+6+7}), 4.96 (dd, $J = 11.3, 4.9$ Hz, 1H, H_3), 4.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_2), 3.89-3.67 (m, 2H, H_4), 2.61 (s, 1H, OH), 2.40-2.16 (m, 1H, H_1), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Me), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 168.6 (C_2), 138.6 (C_5), 128.9 (C_6), 127.9 (C_8), 126.6 (C_7), 66.0 (C_4), 61.2 (C_1), 56.1 (C_3), 32.4 (C_9), 20.9 (C_{10}), 18.6 (C_{10}).



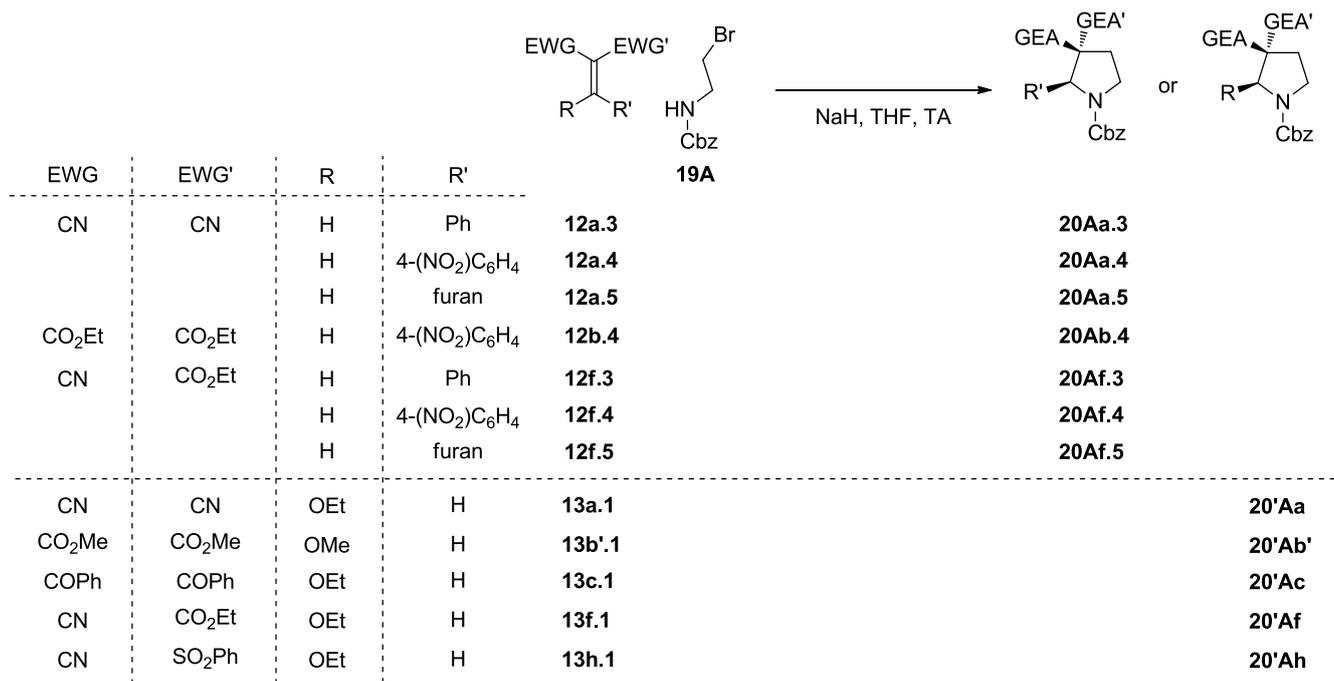
2-chloro-*N*-((*R*)-2-hydroxy-1-phenylethyl)-3-methylbutanamide (**17L**)

These products were obtained by reaction between **89.3** and **177L** by **path A** (yield: 68%) and could be partially separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 50:50). The first diastereoisomer has been isolated as a white solid: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.53-7.04 (m, 10H, H_{Ar}), 5.36 (s, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_1), 5.34-5.18 (m, 2H, H_2+NH), 4.48 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, H_3).



The second diastereomer has been isolated as a white solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.60-7.18 (m, 10H, H_{Ar}), 5.44 (s, 1H, H_1), 5.24-4.96 (m, 1H, H_2), 3.90 (s, 2H, H_3), 2.51 (s, 1H, OH).

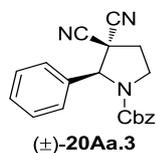
II. Syntheses of monocyclic pyrrolidines *via* the aza-MIRC reaction and its applications to natural products access



1) Syntheses of pyrrolidines

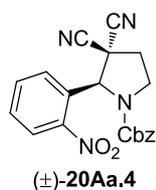
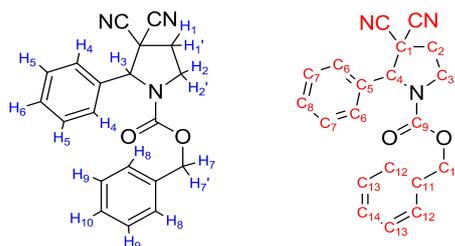
The required Michael acceptor (1.2 mmol, 1.2 eq) and benzyl (2-bromoethyl)carbamate (**19A**, 258 mg, 1.0 mmol, 1 eq) were dissolved in freshly distilled THF (10 mL) at r.t. Sodium hydride (48 mg, 60% suspension in mineral oil, 1.2 mmol, 1.2 eq) was then added at 0 °C. The mixture was stirred for 4 to 6 hours (monitored by TLC) and then quenched carefully at 0 °C by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The aqueous layer was

extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was then chromatographed on silica gel to provide the desired compound.



(±)-benzyl 3,3-dicyano-2-phenylpyrrolidine-1-carboxylate (20Aa.3)

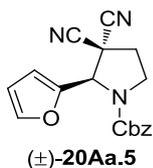
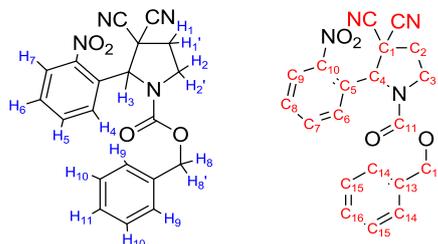
This product was obtained by reaction between **12a.3** and **19A** and isolated as a white solid: yield: 73% (AcOEt/cyclohexane, 30:70). IR (neat): 2253 (CN), 1702 (C=O), 1404 (C-C_{Ar}), 1349 (C-N_{amide}), 1120 (C-O_{Cbz}), 731 (C-H_{Ar}), 695 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, 60°C): 7.47-7.21 (m, 10H, H_{Ar}), 5.62 (s, 1H, H₃), 5.16-5.06 (m, 2H, H_{7+7'}), 4.07-3.92 (m, 2H, H_{2+2'}), 2.91-2.68 (m, 2H, H_{1+1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 153.6 (C₉), 135.58 (C₅), 135.1 (C_{Ar}), 129.6 (C₈), 128.9 (C₆), 128.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 126.5 (C₇), 116.5, 114.3 (CN), 112.1 (CN), 68.0 (C_{1/4}), 67.6 (C_{1/10}), 44.9 (C₂), 33.7 (C₃). MS Calculated for C₂₀H₁₈N₃O₂ [M+H]⁺ 332.1400, found 332.1393.



(±)-benzyl 3,3-dicyano-2-(2-nitrophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (20Aa.4).

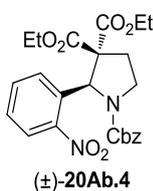
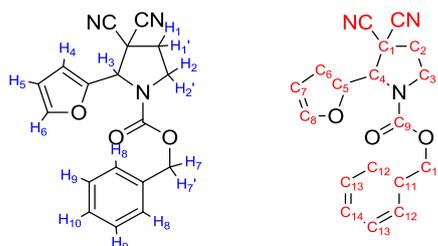
This product was obtained by reaction between **12a.4** and **19A** and isolated as a brown solid: yield: 74% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). IR (neat): ν 2253 (CN), 1707 (C=O_{Cbz}), 1524 (C-C_{NO2}), 1401 (C-C_{NO2}), 1335 (C-N_{amide}), 1122 (C-O_{Cbz}), 724 (C-H_{Ar}), 696 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, 60°C): 8.27 (bs, 1H, H_{Ar}), 7.71-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36-7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 6.82 (bs, 1H, H_{Ar}), 6.30-6.21 (m, 1H, H₃), 5.13-4.84 (m, 2H, H_{8+8'}), 4.11 (m, 1H, H_{2/2'}), 3.98-3.89 (m, 1H, H_{2/2'}), 2.88-2.81 (m, 1H, H_{1/1'}), 2.77-2.58 (m, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 153.7 and 153.1 (C₁₁), 147.3 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}) (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 114.2 (CN), 112.3 (CN), 68.2 and 67.8 (C₁₂), 65.4 and 64.5 (C₄), 45.3 and 45.1 (C₃), 40.7 and 39.9 (C₁), 34.9

and 34.0 (C₂). MS Calculated for C₂₀H₁₇N₄O₄ [M+H]⁺ 377.1251, found 377.1246.



(±)-benzyl 3,3-dicyano-2-(furan-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (20Aa.5)

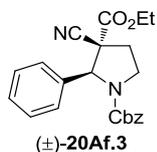
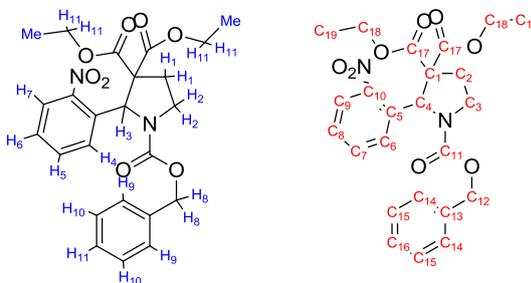
This product was obtained by reaction between **12a.5** and **19A** and isolated as orange oil: yield: 52% (AcOEt/cyclohexane, 30:70). IR (neat): ν 1703 (C=O_{Cbz}), 1401 (C-C_{Ar}), 1331 (C-N_{amide}), 1115 (C-O_{furane}), 1070 (C-O_{amide}), 752 (C-H_{Ar}), 699 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, 60°C): 7.45-7.14 (m, 6H, H_{Ar}), 6.54-6.41 (m, 2H, H_{Ar}), 5.63-5.54 (m, 1H, H₃), 5.17-5.08 (m, 2H, H_{7+7'}), 3.95-3.85 (m, 2H, H_{2+2'}), 3.00-2.75 (m, 2H, H_{1+1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 153.4 (C₉), 147.5 (C_{Ph}), 143.9 (C_{furan}), 135.6 (C_{furan}), 128.5 (C_{furan}), 128.3 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.7 (C_{Ph}), 114.1 (CN), 111.6 (CN), 110.9 (C_{furan}), 67.9 (C₄), 61.7 (C₁₀), 44.1 (C₃), 39.5 and 38.6 (C₁), 35.2 and 34.1 (C₂). MS Calculated for C₁₈H₁₆N₃O₃ [M+H]⁺ 322.1192, found 322.1191.



(±)-1-benzyl 3,3-diethyl 2-(2-nitrophenyl)pyrrolidine-1,3,3-tricarboxylate (20b.4)

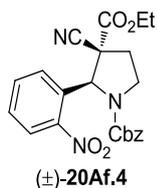
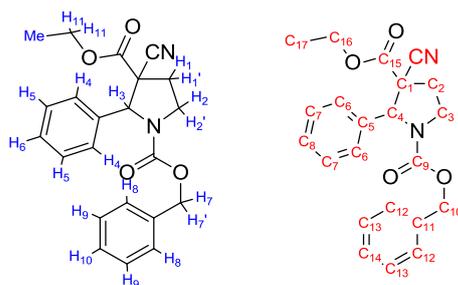
This product was obtained by reaction between **12b.4** and **19A** and isolated as orange oil: yield: 63% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 2253 (CN), 1730 (C=O_{ester}), 1704 (C=O_{Cbz}), 1529 (C-C_{NO2}), 1406 (C-C_{NO2}), 1347 (C-N_{Cbz}), 1259 (C-O_{ester}), 1104 (C-O_{Cbz}), 729 (C-H_{Ar}), 696 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, 60°): 7.91-7.83 (m, 1H, H_{4/5/6/7}), 7.51-7.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{4/5/6/7}), 7.38-7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.11 (bs, 2H, H_{PhCbz}), 6.87-6.86 (bs, 1H,

H_{PhCbz}), 6.66 (bs, 1H, H₃), 5.04-4.85 (m, 2H, H₈), 4.25-4.21 (m, 2H, H₁₁), 3.92-3.82 (m, 2H, H₂₊₁₁), 3.68-3.60 (m, 1H, H₁₁), 3.55-3.46 (m, 1H, H₂), 2.82-2.71 (m, 1H, H₁), 2.54-2.47 (m, 1H, H₁), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 169.0 (C₁₇), 167.2 and 167.0 (C₁₁), 153.8 (C_{Ar}), 148.4 (C_{Ar}), 148.3 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 124.6 (C_{Ar}), 67.0 and 66.7 (C₁₂), 65.0 and 64.1 (C₁), 62.3 (C₁₈), 61.9 (C₁₈), 60.5 and 59.5 (C₄), 45.1 and 44.8 (C₃), 31.5 and 30.5 (C₂), 13.9 (C₁₉), 13.4 (C₁₉). MS Calculated for C₂₄H₂₆N₂O₈ [M+H]⁺ 471.1768, found 471.1781.



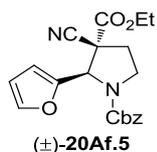
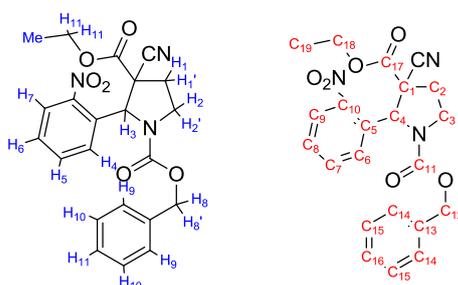
(±)-(2S,3R)-1-benzyl 3-ethyl 3-cyano-2-phenylpyrrolidine-1,3-dicarboxylate (20f.3)

This product was obtained by reaction between **12f.3** and **19A** and isolated as a white solid: yield: 51% (AcOEt/cyclohexane, 30:70). IR (neat): ν 2246 (CN), 1742 (C=O_{ester}), 1703 (C=O_{Cbz}), 1406 (C-C_{Ar}), 1349 (C-N_{amide}), 1236 (C-O_{ester}), 1117 (C-O_{amide}), 735 (C-H_{Ar}), 697 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CD₃CN, 60°C): 7.49-7.20 (m, 10H, H_{Ar}), 5.48 (s, 1H, H₃), 5.08 (m, 2H, H_{7+7'}), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₁), 3.93-3.87 (m, 2H, H_{2+2'}), 2.79-2.57 (m, 2H, H_{1+1'}), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 166.2 (C₁₅), 154.0 (C₉), 128.7 (C₅), 128.6 (C_{Ph}), 128.4 (C_{PhCbz}), 128.3 (C₁), 128.1 (C_{PhCbz}), 128.0 (C_{PhCbz}), 126.9 (C_{PhCbz}), 126.3 (C_{Ph}), 115.9 (CN), 67.2 and 66.6 (C_{1/4/10}), 63.7 (C₁₆), 45.8 (C₃), 33.0 (C₂), 13.9 (C₁₇). MS Calculated for C₂₂H₂₃N₂O₄ [M+H]⁺ 379.1659, found 379.1645.



(±)-(2*S*,3*R*)-1-benzyl 3-ethyl 3-cyano-2-(2-nitrophenyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate (20f.4)

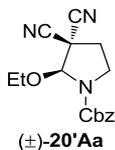
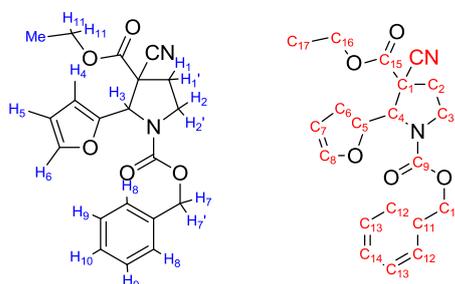
This product was obtained by reaction between **12f.4** and **19A** and isolated as orange oil: yield: 89% (AcOEt/cyclohexane, 40:60). IR (neat): ν 2250 (CN), 1742 (C=O_{ester}), 1704 (C=O_{Cbz}), 1524 (C-C_{NO2}), 1402 (C-C_{NO2}), 1337 (C-N_{Cbz}), 1239 (C-O_{ester}), 1120 (C-O_{Cbz}), 732 (C-H_{Ar}), 697 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, 60°C): 8.25-8.18 (m, 1H, H_{4/5/6/7}), 7.66-7.21 (m, 7H, H_{Ar}), 6.84 (bs, 1H, H_{Ar}), 6.18-6.11 (m, 1H, H₃), 5.13-4.57 (m, 2H, H_{8+8'}), 4.45-4.38 (m, 2H, H₁₁), 4.00-3.84 (m, 2H, H_{2+2'}), 2.71-2.58 (m, 2H, H_{1+1'}), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.6 (C₁₇), 153.6 (C₁₁), 147.6 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 116.1 (CN), 67.5 and 67.3 (C₁₂), 63.9 (C₁₈), 63.7 and 62.7 (C₄), 53.8 and 52.8 (C₁), 45.9 (C₃), 34.7 and 34.1 (C₂), 13.9 (C₁₉). MS Calculated for C₂₂H₂₂N₃O₆ [M+H]⁺ 424.1509, found 424.1504.



(±)-(2*R*,3*R*)-1-benzyl 3-ethyl 3-cyano-2-(furan-2-yl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate (20f.5)

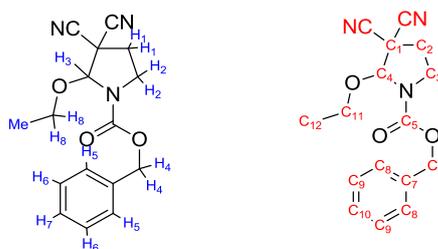
This product was obtained by reaction between **12f.5** and **19A** and isolated as orange oil: yield: 43% (AcOEt/cyclohexane, 30:70). IR (neat): ν 2250 (CN), 1743 (C=O_{ester}), 1703 (C=O_{Cbz}), 1407 (C-C_{Ar}), 1237 (C-O_{ester}), 1116 (C-O_{furane}),

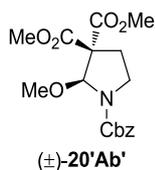
1012 (C-O_{Cbz}), 734 (C-H_{Ar}), 696 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, 60°C): 7.43-7.14 (m, 6H, H_{Ar}), 6.47-6.34 (m, 2H, H_{Ar}), 5.53 (bs, 1H, H₃), 5.12-5.04 (m, 2H, H_{7+7'}), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₁), 3.79-3.64 (m, 2H, H_{2+2'}), 2.82-2.69 (m, 2H, H_{1+1'}), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.0 (C₁₅), 153.9 (C₉), 149.9 (C_{Ph}), 143.2 (C_{furan}), 136.1 (C_{furan}), 128.5 (C_{furan}), 128.4 (C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}), 127.9 (C_{Ph}), 127.5 (C_{Ph}), 115.5 (CN), 110.6 (C_{furan}), 109.9 and 109.4 (C_{Ph}), 67.4 (C₁₀), 63.9 (C₁₆), 60.9 and 60.2 (C₄), 52.2 and 51.2 (C₁), 44.8 (C₃), 33.5 and 32.8 (C₂), 14.0 (C₁₇). MS Calculated for C₂₀H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺ 369.1451, found 369.1462.



(±)-benzyl 3,3-dicyano-2-ethoxyproline-1-carboxylate (20'Aa)

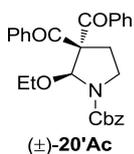
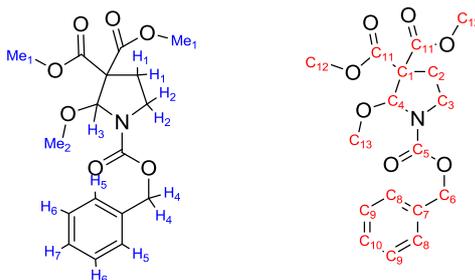
This product was obtained by reaction between **13a.1** and **19A** and isolated as colorless oil: yield: 81%. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, 60°C): 7.42-7.37 (m, 5H, H_{Ar}), 5.78 (s, 1H, H₃), 5.26-5.17 (m, 2H, H₄), 3.82-3.79 (m, 2H, H_{1/2/8}), 3.71-3.62 (m, 2H, H_{1/2/8}), 2.74-2.87 (m, 2H, H_{1/2/8}), 1.20 (t, *J* = 6 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 154.6 and 153.6 (C₅), 135.6 and 135.4 (C₇), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 113.1 (CN), 112.1 (CN), 89.6 and 89.2 (C₄), 68.5 and 68.2 (C_{11/6}), 67.2 and 66.7 (C₁), 43.2 and 43.0 (C_{11/6}), 40.0 and 39.3 (C_{2/3}), 33.7 and 32.7 (C_{2/3}), 15.0 and 14.9 (C₁₂). MS Calculated for C₁₆H₁₇N₃O₃Na [M+Na]⁺ 322.1168, found 322.1157.





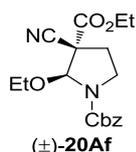
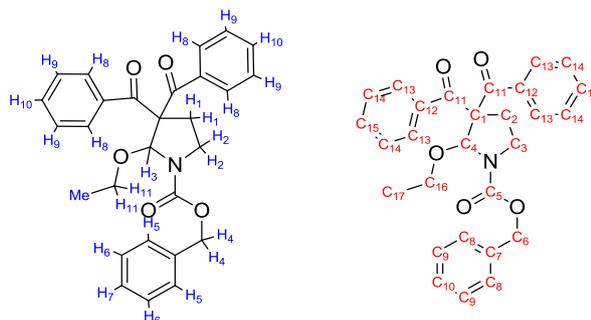
(±)-1-benzyl 3,3-dimethyl 2-methoxypyrrolidine-1,3,3-tricarboxylate (20'Ab')

This product was obtained by reaction between **13b'.1** and **19A** and isolated as a white solid: yield: 84%. Mp = 67-69°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.47-7.28 (m, 5H, ₅₊₆₊₇), 5.61 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H_{3/4}), 5.33-5.05 (m, 2H, H_{3/4}), 3.76 and 3.74 (s, 3H, Me₁), 3.71 and 3.70 (s, 3H, Me₁), 3.61-3.52 (m, 1H, H_{1/2}), 3.43-3.32 (m, 1H, H_{1/2}), 3.46 and 3.29 (s, 3H, Me₂), 2.91-2.68 (m, 1H, H_{1/2}), 2.38-2.29 (m, 1H, H_{1/2}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.2 (C_{11/8}), 167.1 and 166.9 (C_{11/8}), 155.6 and 154.9 (C_{11/8}), 136.5 and 136.4 (C₇), 128.7 (C_{8/9/10}), 128.3 (C_{8/9/10}), 128.2 (C_{8/9/10}), 127.9 (C_{8/9/10}), 127.1 (C_{8/9/10}), 90.9 and 90.4 (C₄), 67.7 and 67.3 (C₆), 64.7 and 63.9 (C₁), 57.6 and 56.9 (C_{12/13}), 53.2 (C_{12/13}), 52.9 (C_{12/13}), 43.9 and 43.8 (C_{2/3}), 29.3 and 28.4 (C_{2/3}). MS Calculated for C₁₇H₂₁NO₇Na [M+Na]⁺ 374.1216, found 374.1206.



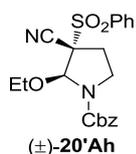
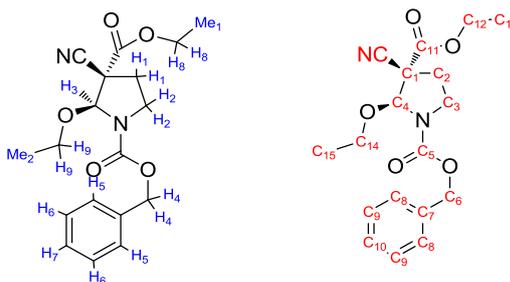
(±)-benzyl 3,3-dibenzoyl-2-ethoxypyrrolidine-1-carboxylate (20'Ac)

This product was obtained by reaction between **13c.1** and **19A** and isolated as colorless oil: yield: 57%. NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.09-7.80 (m, 4H, H_{Ar}), 7.60-7.29 (m, 11H, H_{Ar}), 6.22 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H₄), 5.47-5.07 (m, 2H, H₃₊₄), 3.78-3.20 and 3.07-2.97 (m, 5H, H_{1/2/11}), 2.50 (m, 1H, H_{1/2/11}), 0.72 and 0.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 196.0 and 195.9 (C_{5/11}), 193.4 and 193.2 (C_{5/11}), 156.1 and 155.1 (C_{5/11}), 137.4 and 137.2 (C_{7/12}), 136.6 and 136.5 (C_{7/12}), 134.6 and 134.5 (C_{7/12}), 133.9 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 91.0 and 90.0 (C₄), 74.2 and 73.1 (C₁), 67.7 and 67.3 (C_{6/16}), 65.4 and 64.7 (C_{6/16}), 43.7 and 43.4 (C_{2/3}), 30.8 and 30.0 (C_{2/3}), 14.5 and 14.4 (C₁₇). MS Calculated for C₂₈H₂₇NO₅Na [M+Na]⁺ 480.1787, found 480.1781.



(±)-(2S,3S)-1-benzyl 3-ethyl 3-cyano-2-ethoxypyrrolidine-1,3-dicarboxylate (20'Af)

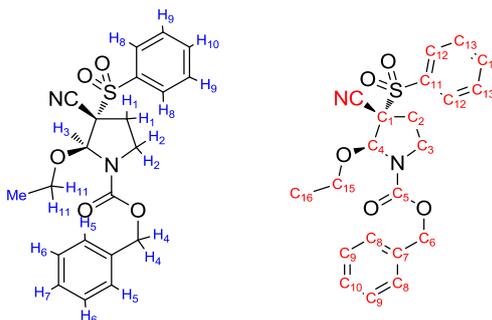
This product was obtained by reaction between **13f.1** and **19A** and isolated as a white solid: yield: 64%. Mp = 48-50°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.35 (s, 5H, H_{Ar}), 5.56 (d, $J = 26.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3/4}$), 5.28-5.08 (m, 2H, $\text{H}_{3/4}$), 4.35-4.14 (m, 2H, $\text{H}_{1/2}$), 3.84-3.82 (m, 1H, $\text{H}_{8/9}$), 3.71-3.49 (m, 3H, $\text{H}_{8/9}$), 2.68-2.65 (m, 2H, $\text{H}_{1/2}$), 1.31-1.24 (m, 4.5H, $\text{Me}_1 + \text{Me}_2$), 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5H, Me_1/Me_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 165.4 ($\text{C}_{5/11}$), 155.0 and 154.2 ($\text{C}_{5/11}$), 136.1 and 136.0 (C_7), 128.7 and 128.5 (C_{Ar}), 128.4 and 128.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 115.9 (CN), 89.8 and 89.2 (C_4), 67.9 and 67.6 ($\text{C}_{6/12/14}$), 66.2 and 65.6 ($\text{C}_{6/12/14}$), 63.7 (1 CH_2), 52.7 and 52.1 (C_1), 43.9 and 43.8 ($\text{C}_{2/3}$), 31.7 and 31.0 ($\text{C}_{2/3}$), 15.1 and 15.0 ($\text{C}_{13/15}$), 14.0 ($\text{C}_{13/15}$). MS Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 369.1426, found 369.1420.



(±)-(2S,3S)-benzyl 3-cyano-2-ethoxy-3-(phenylsulfonyl)pyrrolidine-1-carboxylate (20'Ah)

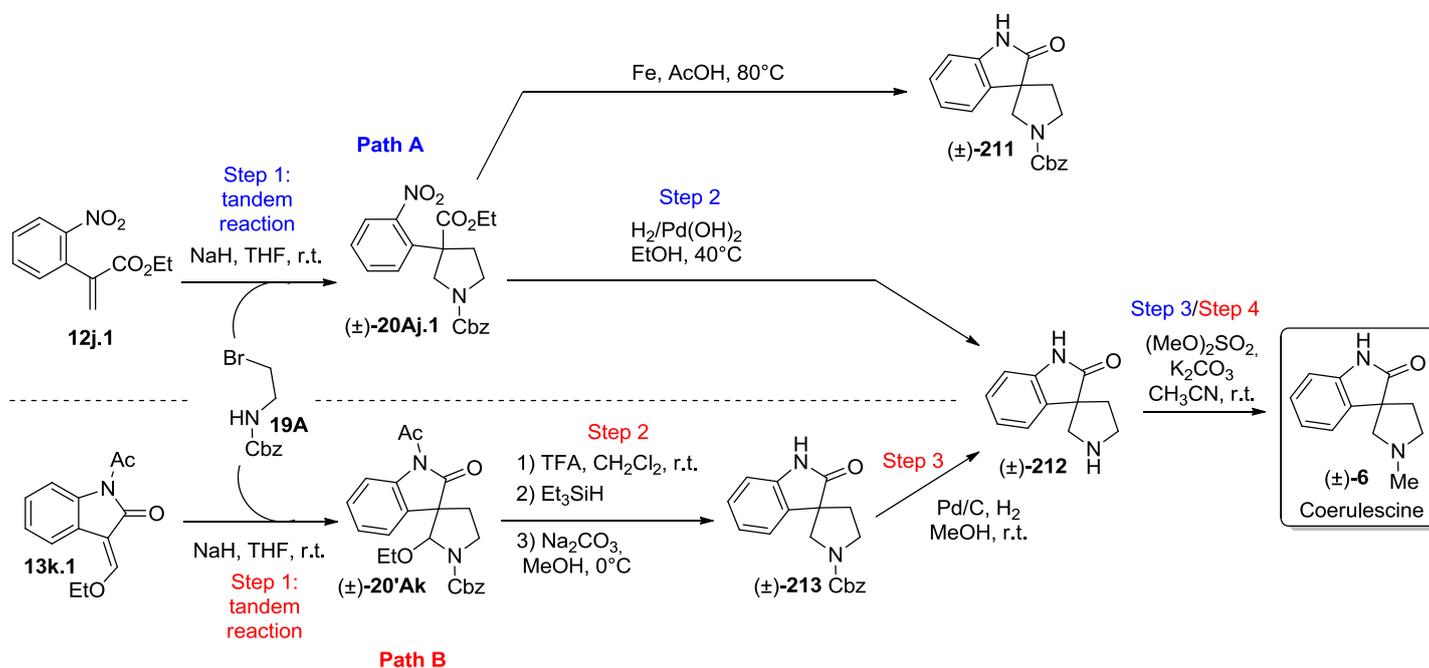
This product was obtained by reaction between **13h.1** and **19A** and isolated as colorless oil: yield: 98%. NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.85-7.71 (m, 1H, H_{Ph}), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ph}), 7.41-7.36 (m, 5H, H_{PhCbz}), 5.64 (d, $J =$

17.9 Hz, 1H, H_{3/4}), 5.36-5.06 (m, 2H, H₃₊₄), 4.02-3.80 (m, 1H, H_{1/2}), 3.80-3.37 (m, 3H, H_{1/2+11}), 2.99-2.66 (m, 2H, H_{1/2}), 1.22-0.99 (m, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 155.2 and 153.8 (C₅), 135.9 and 135.8 (C₁₁), 133.9 and 133.8 (C₇), 130.9 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 114.2 (CN), 88.3 and 87.5 (C₄), 71.0 and 70.1 (C₁), 68.1 and 67.8 (C_{6/15}), 65.7 and 65.3 (C_{6/15}), 44.5 and 44.3 (C_{1/2}), 30.4 and 30.0 (C_{1/2}), 14.7 and 14.6 (C₁₆).



2) Natural compounds totale or formal syntheses

a. Syntheses of racemic Coerulescine

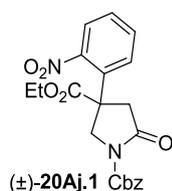


- **Pathway A**

Step 2: 1-benzyl 3-ethyl 3-(2-nitrophenyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate (**20Aj.1**, 199 mg, 0.5 mmol, 1 eq) was dissolved in EtOH (5 mL) and stirred at r.t. for 2 min. Palladium hydroxide (133 mg, 20w% on carbon, 0.125 mmol, 0.25 eq) was then added to the resulting mixture

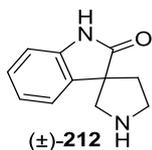
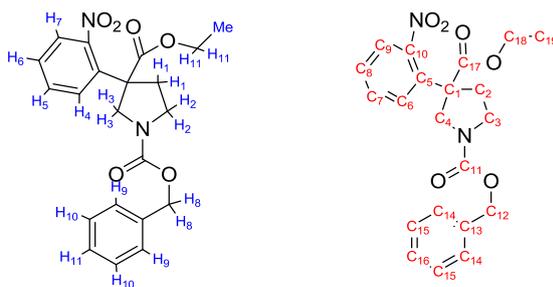
without stirring. The mixture was stirred under H₂ (1 atm) for 16 hours at 40°C. The mixture was then cooled, filtered on Celite and Celite was washed by MeOH (3 x 20 mL). The filtrate was evaporated and then quickly chromatographed on silica gel (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90) to afford **212** which is directly used for the next step to avoid fast degradation.

Step 3: Spiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2-one obtained in the **step 2** (**212**, 188 mg, 1 mmol, 1 eq) was dissolved in freshly distilled MeCN (20 mL). Then potassium carbonate (276 mg, 2 mmol, 2 eq) and dimethyl sulfate (72 μL, 1.05 mmol, 1.05 eq) were added to the resulting mixture. The mixture was stirred at r.t. for 16 hours, then filtered on Celite using CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The filtrate was then washed by a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), brine (10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was finally chromatographed on silica gel (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90) to afford (±)-coerulescine **6**.



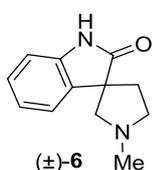
(±)-1-benzyl 3-ethyl 3-(2-nitrophenyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate (20Aj.1)

This product was obtained following the aza-MIRC reaction procedure between **12j.1** and **19A** and isolated as orange oil: yield: 79% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat) ν 1729 (C=O_{ester}), 1699 (C=O_{Cbz}), 1526 (C-CNO₂), 1414 (C-CNO₂), 1347 (C-NCbz), 1114 (C-OCbz or ester), 734 (C-H_{Ar}), 696 (C-H_{Ar}). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 1xH_{4/5/6/7}), 7.56-7.54 (m, 1H, H_{9/10/11}), 7.50-7.37 (m, 2H, H_{9/10/11+4/5/6/7}), 7.37-7.16 (m, 5H, H_{9/10/11+4/5/6/7}), 5.15 (s, 2H, H₈), 4.30-3.98 (m, 3H, H₁₁₊₃), 3.90-3.78 (m, 1H, H₃), 3.74-3.63 (m, 1H, H₂), 3.54-3.30 (m, 1H, H₂), 2.90-2.75 (m, 1H, H₁), 2.55-2.21 (m, 1H, H₁), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 171.7 (C₁₇), 154.2 (C₁₁), 154.1 (C₁₁), 148.2 (C₁₃), 148.2 (C₁₃), 136.5 (C_{5/10}), 135.1 (C_{5/10}), 133.4 (C_{14/15/16}), 128.5 (C_{6/7/8/9}), 127.9 (C_{14/15/16}), 127.8 (C_{14/15/16}), 127.7 (C_{14/15/16}), 125.5 (C_{6/7/8/9}), 66.9 (C₁₂), 61.8 (C₁₈), 61.7 (C₁₈), 56.0 (C₁), 55.2 (C₄), 55.1 (C₁), 54.7 (C₄), 44.9 (C₃), 44.5 (C₃), 35.3 (C₂), 34.7 (C₂), 13.9 (C₁₉). MS Calculated for C₂₁H₂₂N₂O₆ [M+H]⁺ 399.1557, found 399.1551.



(±)-spiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2-one (**212**)

This product was isolated as colorless oil: yield: 93%. Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰⁶



(±)-Coerulescine (**6**)

This product was isolated as a white solid: yield: 38%. Compound analyses were in accordance with those described in the literature.¹⁰⁷

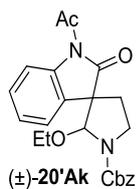
- **Pathway B**

Step 2: Trifluoroacetic acid (2 mL) was added to a solution of **20' Ak** (408 mg, 1 mmol, 1eq) in freshly distilled CH₂Cl₂ (10 mL) and the resulting mixture was stirred at r.t. for 5 min. Triethylsilane (480 μL, 3 mmol, 3eq) was added dropwise at r.t. to the previous mixture and the resulting solution was stirred at r.t. for another 16h. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x5 mL) and the organic layers were combined, washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The crude product was finally chromatographed on silica gel (AcOEt/cyclohexane, 50:50) and afford both desired compound **213** (20%) and its *N*-Ac derivative (66%).

Sodium carbonate (14 mg, 0.13 mmol, 0.2 eq) was added in one portion to a solution of acylated product (240 mg, 0.66 mmol, 1 eq) in MeOH (20 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at this temperature for 20 min, then poured into brine (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was finally purified by flash chromatography (AcOEt/cyclohexane: 50/50) to give the **213** in nearly quantitative yield.

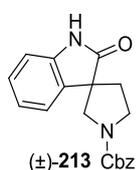
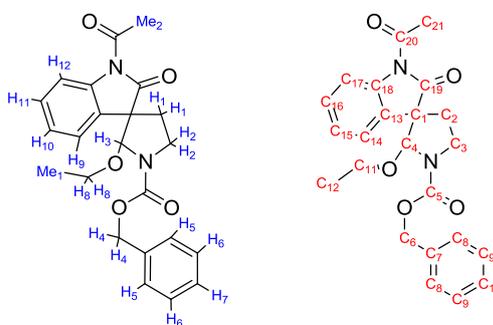
¹⁰⁶ Cossy, J.; Cases, M.; Pardo, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2331.

¹⁰⁷ White, J. D.; Li, Y.; Ihle, D. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3569.



(±)-benzyl 1-acetyl-2'-ethoxy-2-oxospiro[indoline-3,3'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (20'Ak)

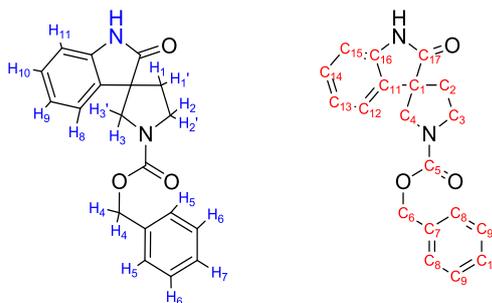
This product was obtained following the aza-MIRC reaction procedure between **13k.1** and **19A** and isolated as a complex mixture of two diastereoisomers and their corresponding rotamers as a pale orange solid: yield: 83% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). IR (neat) ν 1751 (C=O), 1702 (C=O), 1403 (C-N), 1363 (C-N), 1279 (C-O), 1268 (C-O), 1064 (C-O), 770 (C-H_{Ar}), 756 (C-H_{Ar}), 735 (C-H_{Ar}). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.28 (m, 10.47H, H_{Ar}), 7.25-7.14 (m, 1.08H, H_{Ar}), 5.30-5.05 (m, 6.14H, H₃₊₄), 4.09-3.84 (m, 2.04H, H_{1/2/8}), 3.73 (t, *J* = 10.0 Hz, 3.34H, H_{1/2/8}), 3.58-3.41 (m, 1.06H, H_{1/2/8}), 3.41-3.26 (m, 1.15H, H_{1/2/8}), 3.22-3.00 (m, 0.89H, H_{1/2}), 2.73-2.44 (m, 8.17H, H_{1/2}+Me₂), 2.33-2.19 (m, 1.97H, H_{1/2}), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.37H, Me₁), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3.19H, Me₁), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 2.12H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 177.6, 170.8, 155.8, 140.1, 136.5, 129.0, 128.5, 128.1, 128.0, 127.6, 126.6, 126.4, 126.0, 125.0, 116.0, 90.0, 89.5, 67.4, 67.2, 65.3, 64.7, 57.2, 56.4, 44.2, 43.8, 33.9, 33.1, 26.8, 14.8, 14.7.



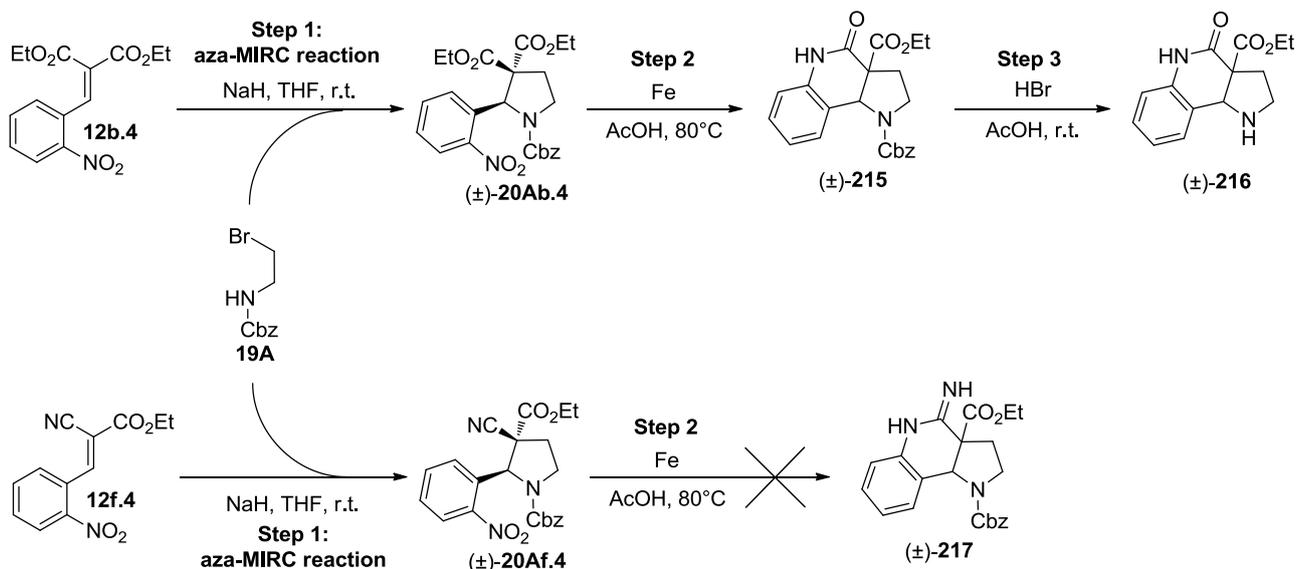
(±)-benzyl 2-oxospiro[indoline-3,3'-pyrrolidine]-1'-carboxylate (213)

This product was isolated as colorless oil: yield: 86%. IR (neat) 3229 (N-H), 1698 (C=OCbz), 1677 (C=O_{amide}), 1416 (C-H_{alkane}), 1121 (C-OCbz), 747 (C-H_{Ar}), 695 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) of a mixture of two rotamers (55:45), δ (ppm): 9.05 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42-6.93 (m, 8H, H_{Ar}), 5.29-5.08 (m, 2H, H₄), 3.94-3.64 (m, 4H, H_{2+2'+3+3'}), 2.48-2.38 (m, 1H, H_{1/1'}), 2.57-2.51 (m, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) of a mixture of two rotamers (55:45), δ (ppm): 180.9 (C_{5/17}), 180.7 (C_{5/17}), 155.4 (C₇), 140.8 and 140.7

(C_{Ar}), 137.2 and 137.0 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 128.9 and 128.9 (C_{Ar}), 128.4 and 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 123.4 and 123.1 (C_{Ar}), 110.5 (C_{Ar}), 67.1 (C₆), 54.3 and 54.0 (C_{1/3/4}), 53.2 and 52.3 (C_{1/3/4}), 45.7 and 45.2 (C_{1/3/4}), 36.2 and 35.3 (C₂). HRMS Calculated for C₁₇H₁₈N₂O₃Na [M+Na]⁺ 345.1210, found 345.1212.

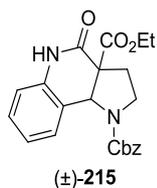


b. Syntheses of the Martinelline backbone



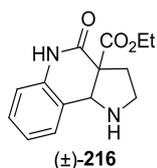
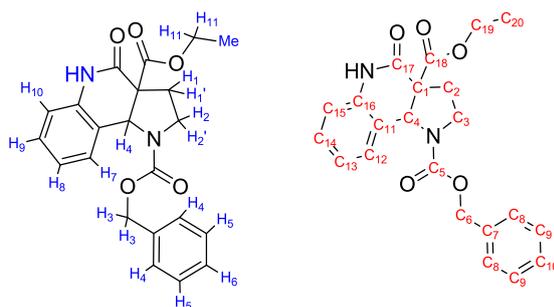
Step 2: 1-benzyl 3,3-diethyl 2-(2-nitrophenyl)pyrrolidine-1,3,3-tricarboxylate (**20Ab.4**, 303 mg, 0.64 mmol, 1 eq) or 1-benzyl 3-ethyl 3-cyano-2-(2-nitrophenyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate (**20Af.4**, 271 mg, 0.64 mmol, 1 eq) was dissolved in glacial acetic acid (4.4 mL) and stirred at 80 °C for 2 min. Iron powder (216 mg, 3.86 mmol, 6 eq) was then added and the mixture was stirred at 80 °C for another 5 hours, then cooled, filtered on Celite 545 using CH₂Cl₂. The organic layer was washed by saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2x10 mL), brine (10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. Only **20Ab.4** gave the desired compound **215**.

Step 3: A solution of HBr (5 mL, 33w% in AcOH, 28.5 mmol, 95 eq) was added to the tricyclic compound obtained previously (**215**, 116 mg, 0.29 mmol, 1 eq) and the mixture was stirred at r.t. for 4 hours. It was then quenched by successive addition of Et₂O (20 mL) and a 1N HCl solution (30 mL). A 1N NaOH solution (120 mL) was carefully added to the aqueous layer which was then extracted by CH₂Cl₂ (3x20 mL), the organic layers were combined, dried over MgSO₄ and evaporated to afford **216**.



(±)-1-benzyl 3a-ethyl 4-oxo-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1,3a(2H,9bH)-dicarboxylate (215**)**

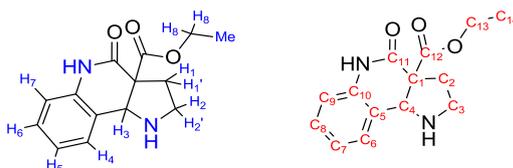
This product was isolated as yellow oil: yield: 99%. IR (neat) ν 3217 (N-H), 1741 (C=O_{ester}), 1676 (C=O_{amide}), 1596 (N-H), 1230 (C-O_{ester}), 1095 (C-O_{Cbz}), 727 (C-H_{Ar}), 696 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.62 (s, 1H, NH), 7.27-6.67 (m, 9H, H₄₊₅₊₆₊₇₊₈₊₉₊₁₀), 5.61 (s, 1H, H₄), 5.20-5.12 (m, 2H, H₃), 4.15-4.12 (m, 2H, H₁₁), 3.71-3.68 (m, 1H, H_{2/2'}), 3.29 (s, 1H, H_{2/2'}), 2.76 (s, 1H, H_{1/1'}), 2.19 (s, 1H, H_{1/1'}), 1.17-1.08 (m, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.0 (C₁₈), 168.2 (C₅₊₁₇), 136.3 (C_{11/16}), 134.3 (C₇), 129.2 (C_{12/13/14/15}), 128.5 (3C, C_{8/9/10/12/13/14/15}), 128.2 (C_{8/9/10/12/13/14/15}), 127.9 (C_{11/16}), 123.9 (C_{8/9/10}), 121.0 (C₁), 115.8 (C_{12/13/14/15}), 67.4 (C₆), 62.4 (C₁₉), 61.4 (C₄), 44.2 (C₃), 31.5 (C₂), 14.0 (C₂₀). HRMS Calculated for C₂₂H₂₂N₂O₅ [M+H]⁺ 395.1608, found 395.1605.



(±)-ethyl 4-oxo-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-3a-carboxylate (216**)**

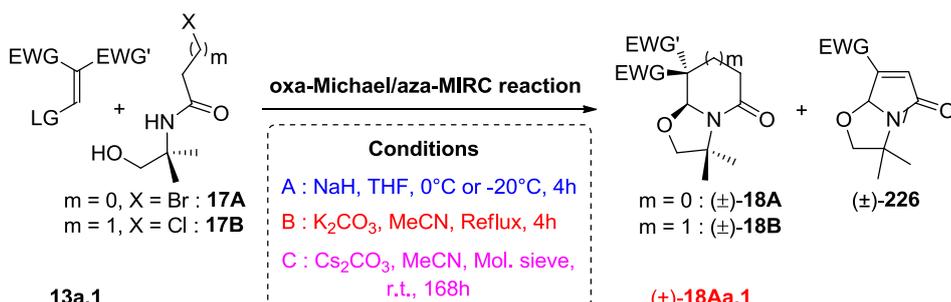
This product was isolated as yellow solid: yield: 83%. Mp: 40-43 °C. IR (neat) ν 3217 (N-H), 2919 (N-H), 1728 (C=O_{ester}), 1670 (C=O_{amide}), 1597 (N-H), 1245 (C-O_{ester}), 754 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.44 (bs, 1H, NH), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₆), 6.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₅),

6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₇), 4.32 (s, 1H, H₃), 4.08-3.99 (m, 2H, H₈), 3.43 (bs, 1H, NH), 3.10-3.02 (m, 2H, H_{2/2'}), 2.74-2.64 (m, 2H, H_{1/1'}), 1.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.2 (C₁₂), 169.3 (C₁₁), 135.9 (C₁₀), 129.4 (C_{6/8}), 129.4 (C_{6/8}), 123.6 (C₇), 120.9 (C₅), 115.9 (C₉), 64.8 (C₄), 62.1 (C₁₃), 60.0 (C₁), 45.0 (C₃), 35.0 (C₂), 14.0 (C₁₄). HRMS Calculated for C₁₄H₁₆N₂O₃ [M+H]⁺ 261.1240, found 261.1237.



III. Syntheses of bicyclic γ - and δ -lactams using the oxa-Michael/aza-MIRC process

1) Syntheses of racemic bislactams



EWG	EWG'	LG			
CN	CN	OEt	13a.1	(±)- 18Aa.1	
CO ₂ Et	CO ₂ Et	Cl	14b.1	(±)- 18Ab.1	
COPh	COPh	OEt	13c.1	(±)- 18Ac.1	
SO ₂ Ph	SO ₂ Ph	Cl	14d.1	(±)- 18Ad.1	(±)- 226.1
Indandione		OEt	13e.1	(±)- 18Ae.1	
CN	CO ₂ Et	OEt	13f.1	(±)- 18Af.1	
CO ₂ Me	COPh	Cl	14g.1	(±)- 18Ag.1	
CN	SO ₂ Ph	OEt	13h.1	(±)- 18Bh.1	
		Cl	14h.1	(±)- 18Ah.1	(±)- 226.2
CN	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	Cl	14i.1	(±)- 18Ai.1	
CO ₂ Et	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	Cl	14j.1	(±)- 18Aj.1	

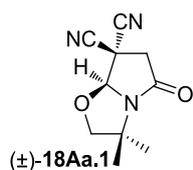
Condition A: The required Michael acceptor (1.2 mmol, 1.2 eq) and *N*-hydroxyalkyl α -bromoacetamide or β -chloropropanamide (**17A** or **17B**, 1.0 mmol, 1 eq) were dissolved in freshly distilled THF (10 mL) at r.t. Sodium hydride (48 mg, 60% suspension in mineral oil, 1.2 mmol, 1.2 eq for LG = OEt; 96 mg, 60% suspension in mineral oil, 2.4 mmol, 2.4 eq for LG = Cl) was then added at 0°C. The mixture was stirred for 3 to 5 hours and was then quenched

carefully at 0°C by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic layers were combined, brine, dried over MgSO₄ and solvent was removed under vacuum. The residue was then chromatographed on silica gel to provide the desired compound.

Modified condition A: The required chlorinated Michael acceptor (1.5 mmol, 1.5 eq) and *N*-hydroxyalkyl α-bromoacetamide or β-chloropropanamide (**17A** or **17B**, 1.0 mmol, 1 eq) were dissolved in freshly distilled THF (10 mL) at -20°C. Sodium hydride (80mg, 60% suspension in mineral oil, 2.0 mmol, 2.0 eq) was then added at -20°C. The mixture was stirred at -20°C for 4 hours and was then quenched carefully at -20°C by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic layers were combined, brine, dried over MgSO₄ and solvent was removed under vacuum. The residue was then chromatographed on silica gel to provide the desired compound.

Condition B: A solution of Michael acceptor (**13a.1**, 146 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq), *N*-hydroxyalkyl α-bromoacetamide (**17A**, 1.0 mmol, 1 eq) and potassium carbonate (152 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq) were dissolved in freshly distilled CH₃CN (10 mL) and the resulting mixture was refluxing for 3 to 5 hours. The resulting slurry was then filtered through a small pad of Celite 545 using CH₂Cl₂. The organic layer was then evaporated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel to afford **18Aa.1**.

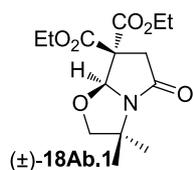
Condition C: A solution of Michael acceptor (**13e.1**, 303 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq), *N*-hydroxyalkyl α-bromoacetamide (**17A**, 1.0 mmol, 1 eq) and cesium carbonate (152 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) were dissolved in freshly distilled THF (10 mL) in the presence of molecular sieve. The resulting mixture was stirred for 7 days and was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic layers were combined, brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was then chromatographed on silica gel to give the desired compound **18Ae.1**.



(±)-(S)-3,3-dimethyl-5-oxotetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7aH)-dicarbonitrile (18Aa.1).

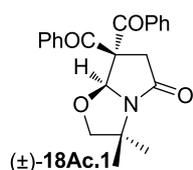
This product was obtained by reaction between **13a.1** and **17A** under **condition B** and isolated as colorless oil: yield: 70% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). Compound analyses were in accordance with those described in

the literature.^{1b}



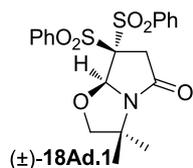
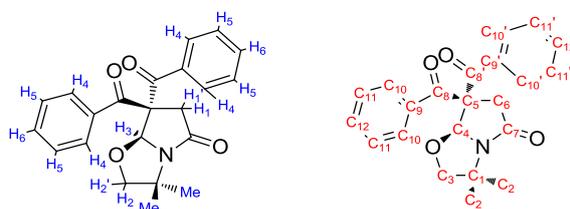
(±)-(S)-diethyl 3,3-dimethyl-5-oxotetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7aH)-dicarboxylate (18Ab.1).

This product was obtained by reaction between **14b.1** and **17A** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 67% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). Compound analyses were in accordance with those described in the literature.^{1b}



(±)-(7aS)-ethyl 7-benzoyl-3,3-dimethyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carboxylate (18Ac.1).

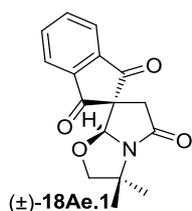
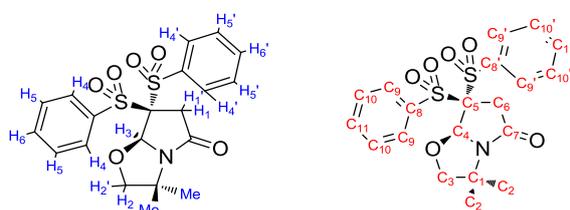
This product was obtained by reaction between **13c.1** and **17A** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 64 % (AcOEt/cyclohexane, 35:65). Mp = 198°C. IR (neat): ν 1705 (C=O_{ketone}), 1686 (C=O_{ketone}), 1666 (C=O_{amide}), 1248 (C-C_{ketone}), 717 (C-H_{Ar}), 689 (C-H_{Ar}), 670 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{4/4'}), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{4/4'}), 7.43-7.35 (m, 2H, H_{6+6'}), 7.26 (bs, 4H, H_{5+5'}), 6.63 (s, 1H, H₃), 3.80-3.72 (m, 3H, H_{2/2'+1/1'}), 2.79 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.55 (s, 3H, Me), 1.41 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 195.7 (C₈), 194.8 (C₈), 169.1 (C₇), 137.2 (C_{9/9'}), 134.9 (C_{9/9'}), 133.9 (C_{12/12'}), 133.3 (C_{12/12'}), 129.5 (C_{10/10'}), 129.1 (C_{10/10'}), 128.9 (C_{11/11'}), 128.4 (C_{11/11'}), 93.8 (C₄), 82.6 (C₃), 65.6 (C₅), 58.6 (C₁), 44.5 (C₆), 25.3 (C₂), 22.8 (C₂). MS Calculated for C₂₂H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 386.1369, found 386.1369.



(±)-(S)-3,3-dimethyl-7,7-bis(phenylsulfonyl)tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)-one (18Ad.1).

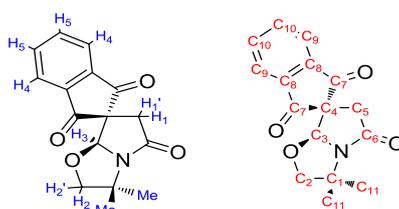
This product was obtained by reaction between **14d.1** and **17A** under **modified condition A** and isolated as a white solid (recrystallized from ethyl acetate): yield: 78% (AcOEt/cyclohexane, 40:60). Mp = 185-187°C.

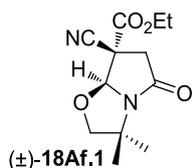
IR (neat): ν 1723 (C=O_{amide}), 1298 (S=O), 1142 (S=O), 682 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_{4/4'}), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_{4/4'}), 7.84-7.60 (m, 6H, H_{5+5'+6+6'}), 6.24 (s, 1H, H₃), 4.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.78 (d, J = 18 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.18 (d, J = 18 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.55 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 164.9 (C₇), 137.1 (C_{8/8'}), 136.2 (C_{8/8'}), 135.3 (C_{9/9'}), 135.0 (C_{9/9'}), 131.9 (C_{11/11'}), 130.7 (C_{11/11'}), 129.1 (C_{10/10'}), 128.7 (C_{10/10'}), 93.3 (C₄), 88.0 (C₅), 82.9 (C₃), 59.0 (C₁), 40.5 (C₆), 25.8 (C₂), 21.4 (C₂). MS Calculated for C₂₀H₂₂NO₆S₂ [M+H]⁺ 436.0889, found 436.0880.



(±)-(S)-3',3'-dimethyl-2'H-spiro[indene-2,7'-pyrrolo[2,1-b]oxazole]-1,3,5'(3'H,6'H,7a'H)-trione (18Ae.1).

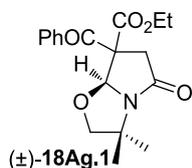
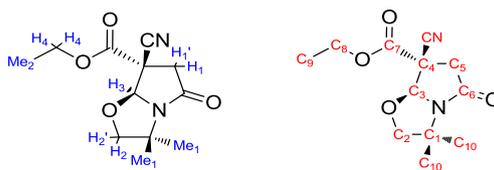
This product was obtained by reaction between **13e.1** and **17A** under **condition C** and isolated as a yellow powder: yield: 78% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 159-160°C. IR (neat): ν 1741 (C=O_{ketone}), 1698 (C=O_{amide}), 1395 (C-N), 746 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.03-8.01 (m, 2H, H₄), 7.91-7.88 (m, 2H; H₅), 5.55 (s, 1H, H₃), 3.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.14 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 2.63 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.71 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 198.2 (C₇), 197.1 (C₇), 169.1 (C₆), 142.3 (C₈), 141.9 (C₈), 136.5 (C₉), 136.1 (C₉), 123.7 (C₁₀), 123.6 (C₁₀), 95.5 (C₃), 82.7 (C₂), 59.2 (C_{1/4}), 59.1 (C_{1/4}), 40.0 (C₅), 25.0 (C₁₁), 21.9 (C₁₁). MS Calculated for C₁₆H₁₆NO₄ [M+H]⁺ 286.1079, found 286.1085.





(±)-(7R,7aS)-Ethyl 7-cyano-hexahydro-3,3-dimethyl-5-oxopyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carboxylate (18Af.1).

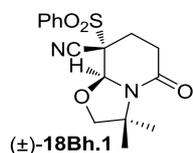
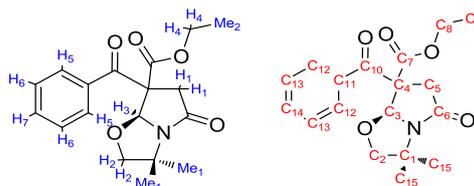
This product was obtained by reaction between **13f.1** and **17A** under **condition A** and isolated as colorless oil: yield: 59% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). IR (neat): ν 1744 (C=O_{ester}), 1710 (C=O_{amide}), 1392 (C-N), 1246 (C-O_{ester}), 1041 (C-O_{ether}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.60 (s, 1H, H₃), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₄), 4.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.29 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.03 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.65 (s, 3H, Me₁), 1.38 (s, 3H, Me₁), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.0 (C₆), 165.3 (C₇), 114.8 (CN), 94.0 (C₃), 83.0 (C₂), 64.2 (C₈), 59.2 (C₁), 51.3 (C₄), 44.6 (C₅), 24.8 (C₁₀), 22.1 (C₁₀), 13.9 (C₉). MS Calculated for C₁₂H₁₇N₂O₄ [M+H]⁺ 253.1188, found 253.1196.



(±)-(7aS)-ethyl 7-benzoyl-3,3-dimethyl-5-oxohexahydro-pyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carboxylate (18Ag.1).

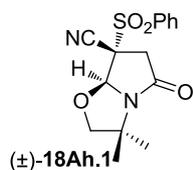
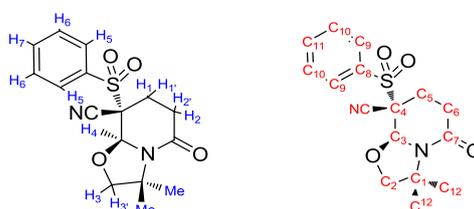
This product was obtained by reaction between **14g.1** and **17A** under **condition A** and isolated as an off-white solid containing a mixture of two diastereoisomers (dr = 60:40): yield: 60% (AcOEt/cyclohexane, 30:70). Mp = 81-83°C. IR (neat): ν 1730 (C=O_{ester}), 1714 (C=O_{ketone}), 1684 (C=O_{amide}), 1258 (C-O), 1046 (C-O), 730 (C-H_{Ar}), 698 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): mixture of the two diastereoisomers (dr = 65:35): 7.82-7.74 (m, 3.14H, H_{5+5'}), 7.59-7.35 (m, 4.71H, H_{6+6'+7+7'}), 6.24 (s, 0.57H, H_{3'}), 6.14 (s, 1H, H₃), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₄), 4.08-3.85 (m, 1.14H, H_{2+2'}), 3.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.74 (d, J = 8.5 Hz, 0.57H, H_{2'}), 3.69 (d, J = 8.4 Hz, 0.57H, H_{2'}), 3.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H₁), 3.38 (d, J = 16.7 Hz, 0.57H, H_{1'}), 2.84 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H₁), 2.74 (d, J = 16.7 Hz, 0.57H, H_{1'}), 1.59 (s, 3H, Me₁), 1.46 (s, 1.71H, Me_{1'}), 1.37 (s, 3H, Me₁), 1.36 (s, 1.71H, Me_{1'}), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me₂), 0.81 (t, J = 7.1 Hz, 1.71H, Me_{2'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): mixture of the two

diastereoisomers (dr = 65:35): 192.8 (C_{10'}), 192.7 (C₁₀), 170.6 (C_{6'}), 169.3 (C₆), 168.6 (C₇), 168.4 (C_{7'}), 136.6 (C_{11'}), 134.6 (C₁₁), 133.6 (C₁₂), 132.9 (C_{12'}), 128.7-128.2 (C_{13+13'+14+14'}), 93.9 (C_{3'}), 93.3 (C₃), 82.7 (C₂), 82.6 (C_{2'}), 62.4 (C₈), 61.9 (C_{8'}), 61.7 (C₄), 60.3 (C_{4'}), 58.5 (C₁), 58.3 (C_{1'}), 43.4 (C₅), 43.3 (C_{5'}), 25.2 (C₁₅), 25.0 (C_{15'}), 22.6 (C₁₅), 22.5 (C_{15'}), 13.7 (C₉), 13.3 (C_{9'}). MS Calculated for C₁₈H₂₂NO₅ [M+H]⁺ 332.1498, found 332.1482.



(±)-(8*S*,8*aS*)-3,3-dimethyl-5-oxo-8-(phenylsulfonyl)hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile (18Bh.1**).**

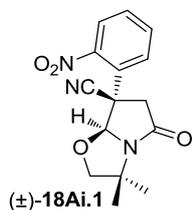
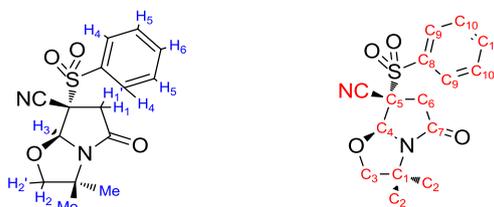
This product was obtained by reaction between **13h.1** and **17B** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 52% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). Mp = 205-207°C. IR (neat): ν 1656 (C=O_{amide}), 1325 (S=O), 1163 (S=O), 774 (C-H_{Ar}), 685 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₅), 7.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₇), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₆), 5.20 (s, 1H, H₄), 3.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{3/3'}), 2.59-2.54 (m, 2H, H_{1/1'/2/2'}), 2.41-2.36 (m, 2H, H_{1/1'/2/2'}), 1.44 (s, 3H, Me), 1.39 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 164.8 (C₇), 135.6 (C₈), 134.8 (C₉), 130.9 (C₁₁), 129.1 (C₁₀), 113.1 (CN), 87.3 (C₃), 79.2 (C₂), 64.9 (C₄), 60.1 (C₁), 29.3 (C_{5/6}), 23.7 (C_{5/6}), 23.6 (C₁₂). MS Calculated for C₁₆H₁₉N₂O₄S [M+H]⁺ 335.1066, found 335.1060.



(±)-(7*S*,7*aS*)-3,3-dimethyl-5-oxo-7-(phenylsulfonyl)hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7-carbonitrile (18Ah.1**).**

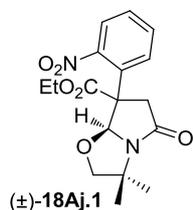
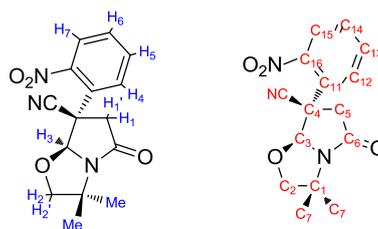
This product was obtained by reaction between **14h.1** and **17A** under

modified condition A and isolated as a white powder (trituated in diethyl ether): yield: 22% (AcOEt/cyclohexane, 40:60). Mp = 175-178°C. IR (neat): ν 1706 (C=O_{amide}), 1409 (C-), 1335 (S=O), 1457 (S=O), 719 (C-H_{Ar}), 687 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₄), 7.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₆), 7.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₅), 5.82 (s, 1H, H₃), 3.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.60 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{1/1'}), 2.98 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.62 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 164.3 (C₆), 136.0 (C₈), 134.2 (C₇), 130.1 (C₁₀), 129.8 (C₉), 113.1 (CN), 91.3 (C₃), 83.1 (C₂), 67.7 (C₄), 59.6 (C₁), 41.1 (C₅), 24.7 (C₁₁), 22.1 (C₁₁). MS Calculated for C₁₅H₁₇N₂O₄S [M+H]⁺ 321.0909, found 321.0918.



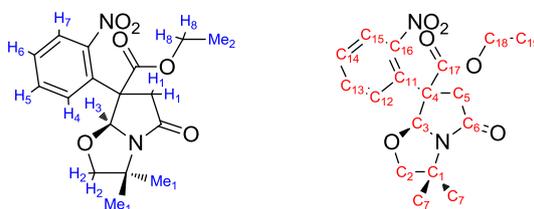
(±)-(7*S*,7*aS*)-3,3-dimethyl-7-(2-nitrophenyl)-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7-carbonitrile (18Ai.1).

This product was obtained by reaction between **14i.1** and **17A** under condition A and isolated as a white solid: yield: 78% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). Mp = 173°C. IR (neat): ν 2237 (CN), 1722 (C=O), 1533 (N-O), 1347 (N-O), 794 (C-H_{Ar}), 734 (C-H_{Ar}), 703 (C-H_{Ar}), 653 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₄₊₇), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{5/6}), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{5/6}), 5.69 (s, 1H, H₃), 4.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{2/2'}), 4.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.40 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_{1/1'}), 2.95 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.75 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 165.4 (C₆), 149.8 (C_{11/16}), 133.6 (C_{13/14}), 130.8 (C_{13/14}), 130.5 (C_{12/15}), 128.1 (C_{11/16}), 125.7 (C_{12/15}), 117.1 (CN), 96.4 (C₃), 83.8 (C₂), 58.9 (C₁), 49.1 (C₄), 44.3 (C₅), 25.0 (C₇), 22.4 (C₇). MS Calculated for C₁₅H₁₅N₃O₄Na [M+Na]⁺ 324.0961, found 324.0958.

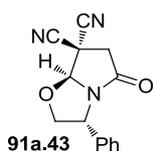
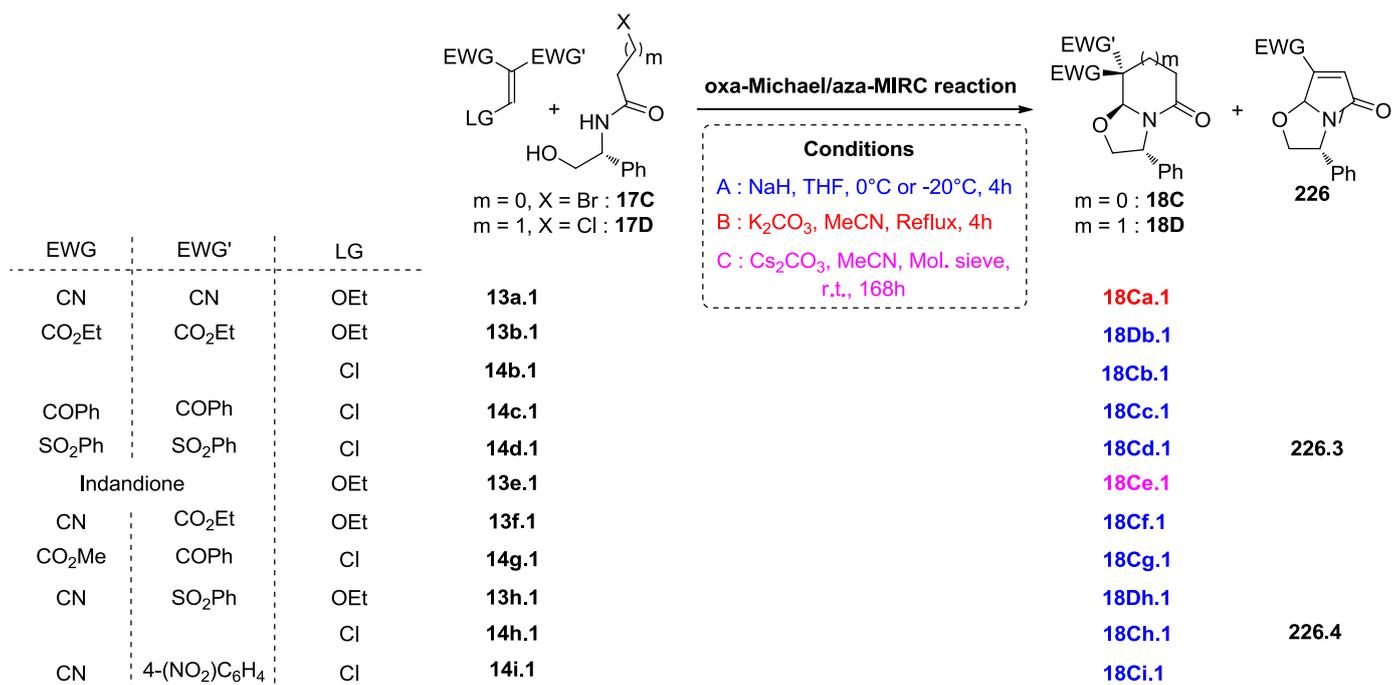


(±)-(7a*S*)-ethyl 3,3-dimethyl-7-(2-nitrophenyl)-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7-carboxylate (18Aj.1).

This product was obtained by reaction between **14j.1** and **17A** under **condition A** and isolated as colorless oil containing a mixture of two diastereoisomers (dr = 50:50): yield: 17% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 1707 (C=O_{ester}), 1518 (NO₂), 1341 (NO₂), 1241 (C-O_{ester}), 1031 (C-O_{ester}), 749 (C-H_{Ar}), 710 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): mixture of the two diastereoisomers (dr = 51:49): 8.26 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H_{4/7}), 7.84-7.39 (m, 6.88H, H_{Ar}), 6.27 (s, 1H, H₃), 5.82 (s, 0.97H, H₃), 4.36-4.08 (m, 3.94H, H₈), 3.98 (q, *J* = 8.4 Hz, 1.94H, H₂), 3.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁), 3.33 (d, *J* = 16.0 Hz, 0.97H, H₁), 3.28-3.07 (m, 2.97H, H₁₊₂), 2.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 0.97H, H₁), 1.59 (s, 2.91H, Me₁), 1.39 (s, 2.91H, Me₁), 1.31 (s, 3H, Me₁), 1.27-1.09 (m, 8.91H, Me₁₊₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): mixture of the two diastereoisomers (dr = 51:49): 170.9 (C₁₇), 169.1 (C₁₇), 168.2 (C₆), 167.7 (C₆), 149.1 (C₁₆), 148.7 (C₁₆), 133.7 (C_{Ar}), 133.6 (C₁₁), 132.9 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 97.3 (C₃), 95.1 (C₃), 83.6 (C₂), 82.0 (C₂), 62.2 (C_{5/18}), 62.0 (C_{5/18}), 57.9 (C₁), 57.7 (C₁), 57. (C₄), 57.2 (C₄), 45.5 (C_{5/18}), 43.5 (C_{5/18}), 25.2 (C_{7/19}), 24.5 (C_{7/19}), 22.2 (C_{7/19}), 22.1 (C_{7/19}), 14.0 (C_{7/19}), 13.9 (C_{7/19}).

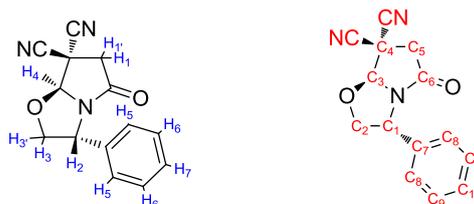


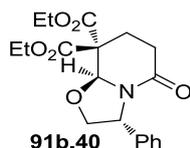
2) Syntheses of enantioenriched bislactams



(3*R*,7*aS*)-Tetrahydro-5-oxo-3-phenylpyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7,7(7*aH*)-dicarbonitrile (18Ca.1).

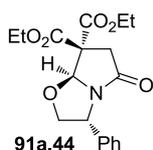
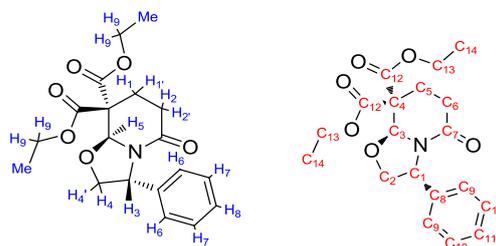
This product was obtained by reaction between **13a.1** and **17C** under **condition B** and isolated as colorless oil: yield: 41% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 2259 (CN), 1724 (C=O_{amide}), 1391 (C-N), 732 (C-H_{Ar}), 698 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.44-7.35 (m, 3H, H_{5/6/7}), 7.29-7.26 (m, 2H, H_{5/6/7}), 5.76 (s, 1H, H₄), 5.36 (dd, *J* = 6.8, 3.7 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.65 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H, H₂), 4.35 (dd, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.49 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.33 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.4 (C₆), 137.1 (C₇), 129.4 (C₈), 128.8 (C₁₀), 126.0 (C₉), 112.6 (CN), 111.1 (CN), 93.7 (C₃), 75.6 (C₂), 58.2 (C₁), 43.8 (C₅), 37.3 (C₄). MS Calculated for C₁₄H₁₅N₄O₂ [M+NH₄]⁺ 271.1195, found 271.1190. [α]_D²⁵ -182.2 (c = 0.62, CHCl₃).





(3R,8aS)-diethyl 5-oxo-3-phenyltetrahydro-2H-oxazolo[3,2-a]pyridine-8,8(3H)-dicarboxylate (18Db.1).

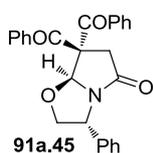
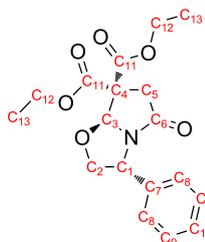
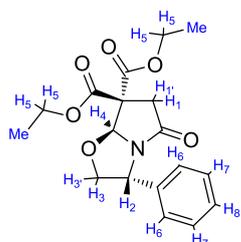
This product was obtained by reaction between **13b.1** and **17D** under **condition A** and isolated as colorless oil: yield: 59% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). IR (neat) ν 1727 (C=O_{ester}), 1664 (C=O_{amide}), 1252 (C-O_{ester}), 1178 (C-O_{ester}), 1016 (C-O_{ester}), 700 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.37-7.24 (m, 5H, H₆₊₇₊₈), 5.45-5.40 (m, 1H, H₃), 5.43 (s, 1H, H₅), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{4/4'}), 4.33-4.21 (m, 4H, H₉), 3.92 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H, H_{4/4'}), 2.60-2.49 (m, 1H, H_{1/1'/2/2'}), 2.55-2.35 (m, 2H, H_{1/1'/2/2'}), 2.24-2.18 (m, 1H, H_{1/1'/2/2'}), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.9 (C_{7/12}), 167.9 (C_{7/12}), 166.9 (C_{7/12}), 139.5 (C₈), 128.9 (C₉), 127.8 (C₁₁), 126.2 (C₁₀), 88.2 (C₃), 72.1 (C₂), 62.4 (C_{5/6}), 62.1 (C_{5/6}), 58.0 (C₁), 56.0 (C₄), 28.8 (C₁₃), 24.5 (C₁₃), 14.1 (C₁₄). MS Calculated for C₁₉H₂₃NO₆Na [M+Na]⁺ 384.1423, found 384.1418. [α]_D²⁵ -104.8 (c = 0.73, CHCl₃).



(3R,7aS)-diethyl 5-oxo-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7aH)-dicarboxylate (18Cb.1).

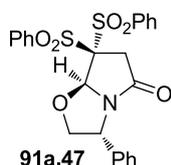
This product was obtained by reaction between **14b.1** and **17C** under **condition A** and isolated as colorless crystals (recrystallized from AcOEt): yield: 76% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 97°C. IR (neat): ν 1729 (C=O_{ester}), 1713 (C=O_{amide}), 1242 (C-O_{ester}), 1047 (C-O_{ether}), 696 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.38-7.28 (m, 5H, H_{6/7/8}), 5.90 (s, 1H, H₄), 5.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.37-4.21 (m, 4H, H₅), 3.95 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H, H₂), 3.36 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{1/1'}), 2.98 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 175.5 (C₆), 168.5 (C₁₁), 166.6 (C₁₁),

138.9 (C₇), 128.9 (C₈), 127.9 (C₁₀), 125.9 (C₉), 93.2 (C₃), 74.7 (C₅), 62.6 (C₁₂), 62.4 (C₁₂), 58.2 (C₁), 58.1 (C₄), 39.7 (C₂), 14.0 (C₁₃), 13.9 (C₁₃). Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NO₆: C, 62.24; H, 6.09; N, 4.03. Found: C, 62.15; H, 6.02; N, 4.05. $[\alpha]_D^{25}$ -168.0 (c = 0.83, CHCl₃).



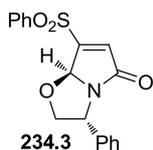
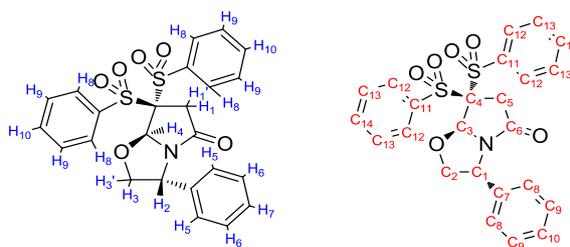
((3*R*,7*aS*)-5-oxo-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7,7-diyl)bis(phenylmethanone) (18Cc.1).

This product was obtained by reaction between **14c.1** and **17C** under **condition A** and isolated as an off-white solid: yield: 61% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 56°C. IR (neat): ν 1719 (C=O_{ketone}), 1666 (C=O_{amide}), 1258 (C-C_{ester}), 1229 (C-C_{ester}), 719 (C-H_{Ar}), 696 (C-H_{Ar}), 687 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₈), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₈), 7.50-7.27 (m, 11H, H₅₊₆₊₇₊₉₊₁₀), 6.63 (s, 1H, H₄), 5.33-5.21 (m, 1H, H₂), 4.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.19 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.84 (dd, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 1H, H_{3/3'}), 2.95 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 195.3 (C₁₁), 192.6 (C₁₁), 176.2 (C₆), 139.1 (C_{7/12}), 136.4 (C_{7/12}), 134.3 (C_{7/12}), 134.1 (C_{10/15}), 133.6 (C_{10/15}), 129.3 (C_{8/9/13/14}), 129.2 (C_{8/9/13/14}), 129.1 (C_{8/9/13/14}), 129.0 (C_{8/9/13/14}), 128.7 (C_{8/9/13/14}), 128.0 (C_{10/15}), 126.0 (C_{8/9/13/14}), 93.5 (C₃), 74.5 (C₂), 65.2 (C₄), 58.2 (C₁), 40.4 (C₅). MS Calculated for C₂₆H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 434.1369, found 434.1368. $[\alpha]_D^{25}$ -425.6 (c = 0.053, CHCl₃).



(3*R*,7*aS*)-3-phenyl-7,7-bis(phenylsulfonyl)tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6*H*)-one (18*Cd*.1).

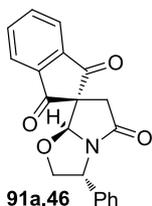
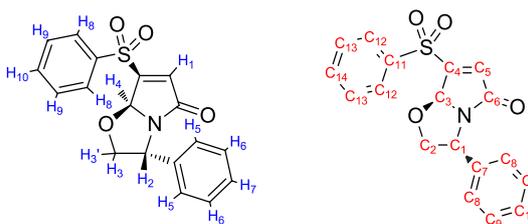
This product was obtained by reaction between **14d.1** and **17C** under modified condition **A** and isolated as a white solid: yield: 51% (AcOEt/cyclohexane, 30:70). Mp = 196°C. IR (neat): ν 1713 (C=O_{amide}), 1333 (S=O), 1315 (S=O), 1149 (S=O), 714 (C-H_{Ar}), 683 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₈), 8.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₈), 7.83-7.62 (m, 6H, H₉₊₁₀), 7.48-7.31 (m, 3H, H₅₊₇), 7.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₆), 6.29 (s, 1H, H₄), 5.01 (t, *J* = 6 Hz, 1H, H₂), 4.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.11 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.93 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.30 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.8 (C₆), 138.1 (C₇), 136.9 (C₁₁), 135.9 (C₁₁), 135.5 (C₁₂), 135.2 (C₁₂), 132.0 (C₁₄), 130.8 (C₁₄), 129.3 (C₁₃), 129.0 (C₁₀), 128.7 (C₁₃), 128.2 (C₈), 125.8 (C₉), 93.0 (C₃), 89.0 (C₄), 76.4 (C₂), 57.3 (C₁), 39.8 (C₅). MS Calculated for C₂₄H₂₁NO₆S₂ [M]⁺ 483.0810, found 483.0838. [α]_D²⁵ -87.8 (c = 0.74, CHCl₃).



(3*R*,7*aS*)-3-phenyl-7-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(7*aH*)-one (226.3).

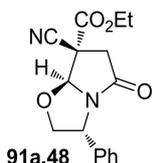
This product was obtained as a side product from the domino reaction to get **18Cd.1** and isolated (AcOEt/cyclohexane, 30:70) as a white solid: Mp = 135°C. IR (neat): ν 3093 (C=C-H), 1702 (C=O_{amide}), 1325 (S=O), 1150 (S=O), 732 (C-H_{Ar}), 719 (C-H_{Ar}), 696 (C-H_{Ar}), 682 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{5/8}), 7.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{7/10}),

7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{6/9}), 7.44-7.20 (m, 5H, H_{5/6/7/8/9/10}), 6.76 (s, 1H, H₁), 5.90 (s, 1H, H₄), 4.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₂), 4.72-4.57 (m, 1H, H_{3/3'}), 4.05 (dd, $J = 8.9, 7.4$ Hz, 1H, H_{3/3'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 172.5 (C₆), 157.9 (C₄), 138.2 (C_{7/11}), 138.0 (C_{7/11}), 135.4 (C₅), 135.1 (C_{10/14}), 129.7 (C_{8/9/12/13}), 129.1 (C_{8/9/12/13}), 128.9 (C_{8/9/12/13}), 128.3 (C_{10/14}), 126.1 (C_{8/9/12/13}), 91.4 (C₃), 78.6 (C₂), 58.1 (C₁). MS Calculated for C₁₈H₁₆NO₄S [M+H]⁺ 342.0801, found 348.0793. [α]_D²⁵ -20.1 (c = 0.23, CHCl₃).



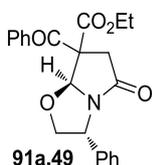
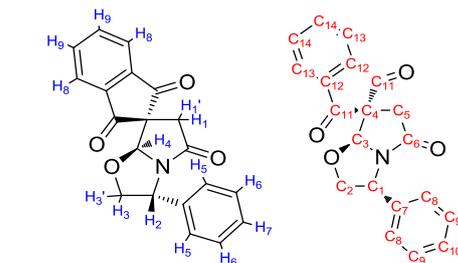
(3'R,7a'S)-3'-phenyl-2'H-spiro[indene-2,7'-pyrrolo[2,1-b]oxazole]-1,3,5'(3'H,6'H,7a'H)-trione (18Ce.1).

This product was obtained by reaction between **13e.1** and **17C** under **condition C** and isolated as an off-white solid: yield: 64% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 207-208°C. IR (neat): ν 1748 (C=O_{ketone}), 1703 (C=O_{amide}), 1396 (C-N), 765 (C-H_{Ar}), 700 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.08-8.06 (m, 2H, H₈), 7.96-7.92 (m, 2H, H₉), 7.40-7.31 (m, 5H, H₅₊₆₊₇), 5.61 (s, 1H, H₄), 5.40 (dd, $J = 6.2, 3.5$ Hz, 1H, H₂), 4.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.06 (dd, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.31 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_{1/1'}), 2.75 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 198.2 (C₁₁), 196.8 (C₁₁), 173.8 (C₆), 142.4 (C₈), 142.0 (C₁₂), 138.5 (C₇), 136.6 (C₁₃), 136.3 (C₁₃), 128.9 (C₈), 128.0 (C₁₀), 125.9 (C₉), 123.9 (C₁₄), 123.8 (C₁₄), 94.7 (C₃), 75.2 (C₂), 60.2 (C₄), 57.8 (C₁), 38.6 (C₅). MS Calculated for C₂₀H₁₆NO₄ [M+H]⁺ 334.1079, found 334.1071. [α]_D²⁵ -168.7 (c = 0.53, CHCl₃).



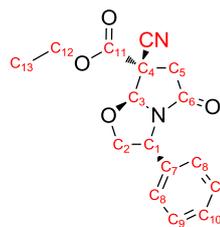
(3*R*,7*S*,7*aS*)-ethyl 7-cyano-5-oxo-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carboxylate (18Cf.1).

This product was obtained by reaction between **13f.1** and **17C** under **condition A** and isolated as colorless oil: yield: 60% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 1722 (C=O), 1391 (C-N), 1250 (C-O_{ester}), 1033 (C-O_{ether}), 698 (C-H_{Ar}) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.42-7.32 (m, 3H, H₅₊₇), 7.29-7.27 (m, 2H, H₆), 5.67 (s, 1H, H₄), 5.33 (dd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, 1H, H₂), 4.66 (dd, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₈), 4.21 (dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.49 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.14 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 171.4 (C₆), 165.5 (C₁₁), 137.9 (C₇), 129.1 (C₈), 128.3 (C₁₀), 125.8 (C₉), 114.6 (CN), 93.2 (C₃), 75.2 (C₂), 64.4 (C₁₂), 57.9 (C₁), 50.4 (C₄), 42.9 (C₅), 13.9 (C₁₃). MS Calculated for C₁₆H₁₇N₂O₄ [M+H]⁺ 301.1188, found 301.1195. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -147.4 ($c = 0.38, \text{CHCl}_3$).

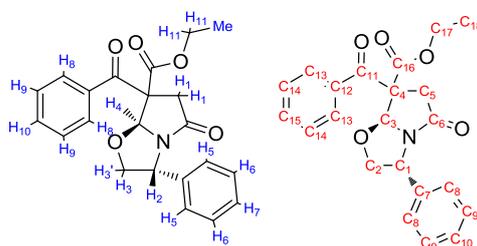


(3*R*,7*aS*)-ethyl 7-benzoyl-5-oxo-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carboxylate (18Cg.1).

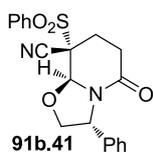
This product was obtained by reaction between **14g.1** and **17C** under **condition A** as a mixture of two diastereoisomers ($\text{dr} = 60:40$, yield: 77%) which could be separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 20:80). The major diastereoisomer has been isolated as an off-white solid: IR (neat): ν 1737 (C=O_{ester}), 1714 (C=O_{ketone}), 1680 (C=O_{amide}), 1403 (C-N), 1255 (C-O_{ester}), 1084 (C-O_{ether}), 697 (C-H_{Ar}) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$



NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₈), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁₀), 7.43-7.16 (m, 7H, H₅₊₆₊₇₊₉), 6.23 (s, 1H, H₄), 5.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₂), 4.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.13-3.88 (m, 2H, H₁₁), 3.85-3.66 (m, 2H, H_{1/1'+3/3'}), 2.79 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, H_{1/1'}), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 190.5 (C₁₁), 175.6 (C₆), 170.7 (C₁₆), 138.9 (C₇), 135.9 (C₁₂), 133.2 (C₁₅), 128.9 (C₈), 128.6 (C_{13/14}) 128.5 (C_{13/14}), 127.9 (C₁₀), 125.8 (C₉), 93.4 (C₃), 74.5 (C₂), 62.3 (C₁₇), 60.2 (C₄), 57.8 (C₁), 40.1 (C₅), 13.4 (C₁₈). MS Calculated for C₂₀H₂₂NO₅ [M+H]⁺ 380.1498, found 380.1500. [α]_D²⁵ -201.7 (c = 0.98, CHCl₃).



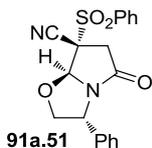
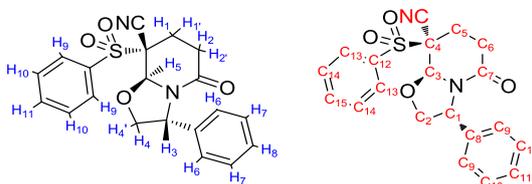
The minor diastereoisomer has also been isolated as an off-white solid: Mp = 87°C. IR (neat): ν 1737 (C=O_{ester}), 1714 (C=O_{ketone}), 1680 (C=O_{amide}), 1403 (C-N), 1255 (C-O_{ester}), 1084 (C-O_{ether}), 697 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₈), 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₀), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₉), 7.34-7.15 (m, 5H, H₅₊₆₊₇), 6.12 (s, 1H, H₄), 5.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₂), 4.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₁), 3.85 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.61 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 2.89 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): 192.3 (C₁₁), 175.7 (C₆), 168.1 (C₁₆), 139.0 (C₇), 133.9 (C₁₂), 133.8 (C₁₅), 128.9 (C_{8+13/14}), 128.8 (C_{13/14}), 127.9 (C₁₀), 125.9 (C₉), 92.9 (C₃), 74.5 (C₂), 62.7 (C₁₇), 60.9 (C₄), 58.4 (C₁), 40.3 (C₅), 13.7 (C₁₈). MS Calculated for C₂₀H₂₂NO₅ [M+H]⁺ 380.1498, found 380.1480. [α]_D²⁵ -220.3 (c = 0.85, CHCl₃).



(3R,8S,8aS)-5-oxo-3-phenyl-8-(phenylsulfonyl)hexahydro-2H-oxazolo[3,2-a]pyridine-8-carbonitrile (18Dh.1).

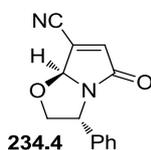
This product was obtained by reaction between **13h.1** and **17D** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 21% (AcOEt/cyclohexane,

80:20). Mp = 210°C. IR (neat): ν 1667 (C=O_{amide}), 1413 (C-N), 1330 (S=O), 1153 (S=O), 718 (C-H_{Ar}), 683 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H₉), 7.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H₁₁), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H₁₀), 7.40-7.07 (m, 5H, H₆₊₇₊₈), 5.27 (s, 1H, H₅), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H₃), 4.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.06-4.01 (m, 1H, H_{3/3'}), 2.67-2.39 (m, 4H, H_{1+1'+2+2'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 164.6 (C₇), 139.1 (C₁₂), 135.8 (C₁₃), 134.6 (C₈), 131.0 (C₁₅), 129.3 (C₁₁), 128.6 (C₁₄), 128.1 (C₉), 127.0 (C₁₀), 113.4 (CN), 87.2 (C₃), 74.6 (C₂), 64.2 (C₄), 57.9 (C₁), 29.0 (C_{5/6}), 24.3 (C_{5/6}). MS Calculated for C₂₀H₁₉N₂O₄S [M+H]⁺ 383.1066, found 383.1059. [α]_D²⁵ -500.9 (c = 0.71, CHCl₃).



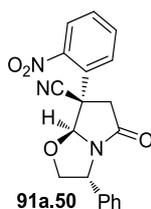
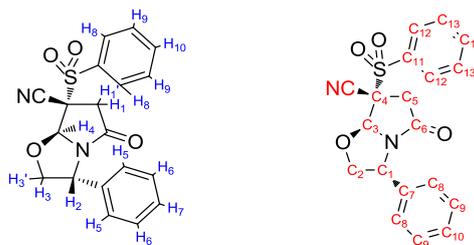
(3*R*,7*S*,7*aS*)-5-oxo-3-phenyl-7-(phenylsulfonyl)hexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carbonitrile (18Ch.1).

This product was obtained by reaction between **14h.1** and **17C** under **modified condition A** and isolated as an orange solid: yield: 16% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 90°C. IR (neat): ν 1609 (C=O_{amide}), 1310 (S=O), 1156 (S=O), 721 (C-H_{Ar}), 685 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H₈), 7.85 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H₁₀), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H₉), 7.48-7.21 (m, 5H, H₅₊₆₊₇), 5.85 (s, 1H, H₄), 5.36-5.25 (m, 1H, H₂), 4.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.15 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.72 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.8 (C₆), 137.5 (C_{7/11}), 136.4 (C₁₄), 133.8 (C_{7/11}), 130.5 (C₁₂), 130.1 (C₁₃), 129.3 (C_{8/9/10}), 128.6 (C_{8/9/10}), 125.9 (C_{8/9/10}), 113.2 (CN), 90.8 (C₃), 75.6 (C₂), 67.4 (C₄), 58.1 (C₁), 40.1 (C₅). MS Calculated for C₁₉H₁₇N₂O₄S [M+H]⁺ 369.0909, found 369.0904. [α]_D²⁵ -80.1 (c = 0.25, CHCl₃).



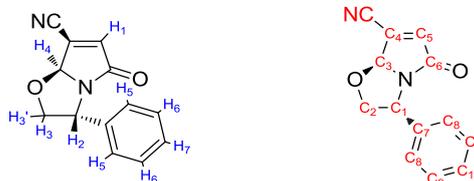
(3R,7aS)-5-oxo-3-phenyl-2,3,5,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carbonitrile (226.4).

This product was obtained as a side product from the domino reaction to get **18Ch.1** and isolated (AcOEt/cyclohexane, 20:80) as a white solid: Mp = 110°C. IR (neat): ν 2233 (CN), 1704 (C=O_{amide}), 736 (C-H_{Ar}), 698 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40-7.16 (m, 5H, H_{5/6/7}), 6.77 (s, 1H, H₁), 5.68 (s, 1H, H₄), 5.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 4.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{3/3'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 172.8 (C6), 141.2 (C5), 138.1 (C7), 129.7 (C4), 129.2 (C8), 128.4 (C10), 126.1 (C9), 111.7 (CN), 92.8 (C3), 78.1 (C2), 58.8 (C1). MS Calculated for C₁₃H₁₁N₂O₂ [M+H]⁺ 227.0821, found 227.0809. [α]_D²⁵ +56.2 (c = 0.66, CHCl₃).

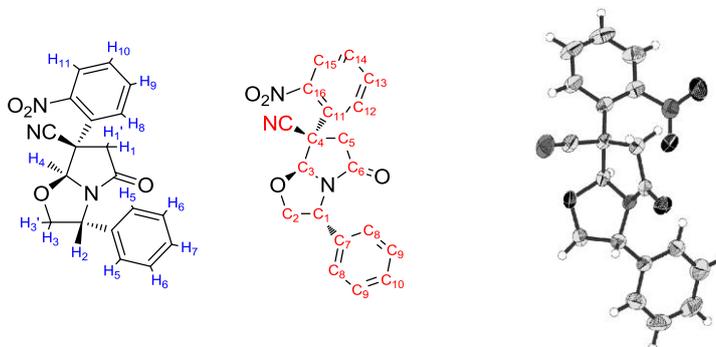


(3R,7S,7aS)-7-(2-nitrophenyl)-5-oxo-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carbonitrile (18Ci.1).

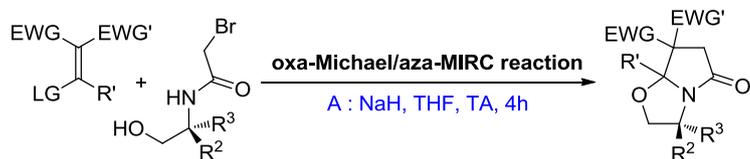
This product was obtained by reaction between **14i.1** and **17C** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 53% (AcOEt/cyclohexane, 30:70). Mp = 154°C. IR (neat): ν 2249 (CN), 1716 (C=O), 1525 (N-O), 1347 (N-O), 721 (C-H_{Ar}), 701 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.89-7.85 (m, 2H, H₈₊₁₁), 7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{9/10}), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{9/10}), 7.42-7.14 (m, 5H, H₅₊₆₊₇), 5.74 (s, 1H, H₄), 5.46-5.29 (m, 1H, H₂), 4.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.26 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.39 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.23 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.6 (C₆), 149.3 (C_{11/16}), 138.1 (C₇), 133.8 (C_{13/14}), 130.9 (C_{13/14}), 130.5 (C_{12/15}), 129.2 (C_{8/9}), 128.4 (C₁₀), 128.3 (C_{11/16}), 126.2 (C_{12/15}), 125.9 (C_{8/9}), 117.1



(CN), 96.1 (C₃), 76.0 (C₂), 57.8 (C₁), 49.5 (C₄), 44.3 (C₅). MS Calculated for C₁₉H₁₆N₃O₄ [M+H]⁺ 350.1141, found 350.1133. [α]_D²⁵ -249.5 (c = 0.88, CHCl₃).



3) Syntheses of γ -lactams from tetrasubstituted Michael acceptors



R² = R³ = Me : **17A**
R² = 1, R³ = Cl : **17C**

EWG	EWG'	LG	R'
CN	CN	OEt	Me
CN	CN	OMe	Ph
		OMe	Ph
Indandione		Cl	Ph
CN	CO ₂ Et	Cl	Ph

13a.2

13a.3

13a.3

14e.3

14f.3

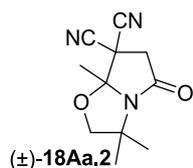
(±)-**18Aa.2**

(±)-**18Aa.3**

18Ca.3

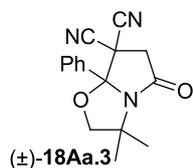
(±)-**18Ae.3**

(±)-**18Af.3**



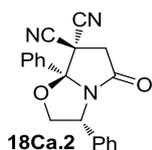
(±)-3,3,7a-trimethyl-5-oxotetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7aH)-dicarbonitrile (**18Aa.2**).

This product was obtained by reaction between **13a.2** and **17A** under **condition A** and isolated as an off-white solid: yield: 10% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 121°C. IR (neat): ν 1711 (C=O), 1364 (C-N), 1001 (C-O) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{2/2'}), 4.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.29 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.22 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.78 (s, 3H, Me₂), 1.62 (s, 3H, Me₁), 1.46 (s, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 164.1 (C₆), 112.4 (CN), 111.8 (CN), 100.8 (C₄), 83.2 (C₂), 59.9 (C₁), 45.4 (C₅), 43.1 (C₃), 26.6 (C₇), 23.5 (C₈), 22.9 (C₇). MS Calculated for C₁₁H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ 220.1086, found 220.1087.



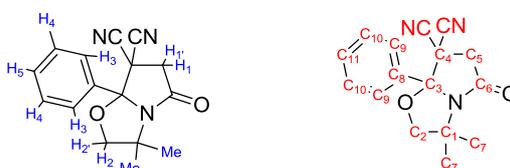
(±)-3,3-dimethyl-5-oxo-7a-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7aH)-dicarbonitrile (18Aa.3).

This product was obtained by reaction between **13a.3** and **17A** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 64% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 135°C. IR (neat): ν 1719 (C=O_{amide}), 1364 (C-N), 754 (C-H_{Ar}), 701 (C-H_{Ar}), 656 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.53 (bs, 5H, H₃₊₄₊₅), 4.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.35 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.26 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.71 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 165.5 (C₆), 134.8 (C₈), 131.6 (C₉), 129.8 (C₁₀), 126.9 (C₁₁), 112.9 (CN), 111.7 (CN), 102.5 (C₃), 83.9 (C₂), 60.5 (C₁), 45.9 (C₅), 44.6 (C₄), 25.6 (C₇), 23.6 (C₇). MS Calculated for C₁₆H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ 282.1243, found 282.1239.

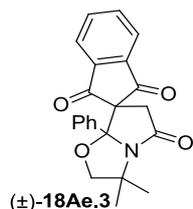
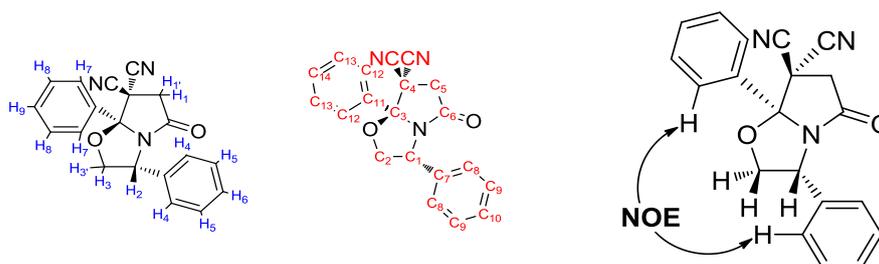


(3R,7aS)-5-oxo-3,7a-diphenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7aH)-dicarbonitrile (18Ca.3).

This product was obtained by reaction between **13a.3** and **17C** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 65% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 115°C. IR (neat): ν 1728 (C=O_{amide}), 1337 (C-N), 749 (C-H_{Ar}), 697(C-H_{Ar}), 667 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.58-7.54 (m, 2H, H₈), 7.51-7.48 (m, 3H, H₆₊₇), 7.25-7.15 (m, 3H, H₄₊₉), 7.08-7.05 (m, 2H, H₅), 5.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 4.94 (dd, *J* = 9.0, 7.6 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.20 (dd, *J* = 9.0, 7.4 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.59 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.37 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_{1/1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 169.2 (C₆), 136.2 (C₇), 134.6 (C₁₁), 131.2 (C₁₀), 129.4 (C₁₂), 128.9 (C₈), 128.5 (C₁₄), 127.0 (C₉), 126.3 (C₁₃), 111.9 (CN), 111.3 (CN), 101.9 (C₃), 76.2 (C₂), 59.4 (C₁), 44.8 (C₄), 44.7 (C₅). MS Calculated for C₂₀H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ 330.1243, found

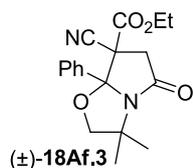
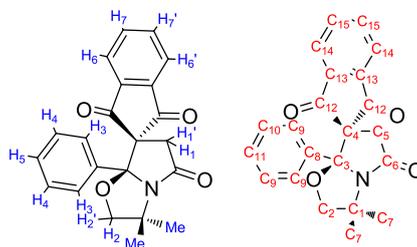


330.1241. $[\alpha]_D^{25} -52.1$ ($c = 0.70$, CHCl_3).



(±)-3',3'-dimethyl-7a'-phenyl-2'H-spiro[indene-2,7'-pyrrolo[2,1-b]oxazole]-1,3,5'(3'H,6'H,7a'H)-trione (18Ae.3).

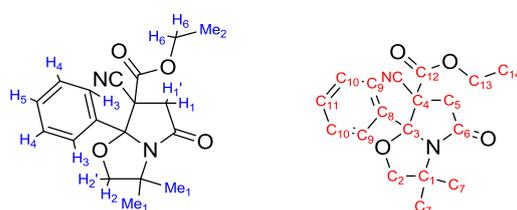
This product was obtained by reaction between **14e.3** and **17A** under **condition A** and isolated as a yellow solid: yield: 61% (AcOEt/cyclohexane, 30:70 then recrystallized in cyclohexane). Mp = 247°C. IR (neat): ν 1748 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ketone}}$), 1699 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$), 1366 (C-N), 774 ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$), 704 ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{6/6'}$), 7.95-7.77 (m, 3H, $\text{H}_{7+7'+6/6'}$), 7.53-7.32 (m, 3H, H_{3+4}), 7.27 (m, 1H, H_4), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_5), 3.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{2/2'}$), 3.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{2/2'}$), 3.32 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{1/1'}$), 2.67 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{1/1'}$), 1.77 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 196.4 (C_{12}), 195.0 (C_{12}), 170.9 (C_6), 142.8 (C_{13}), 142.7 (C_{13}), 138.3 (C_8), 136.1 (C_{15}), 135.9 (C_{15}), 129.3 (C_{10}), 128.8 (C_{10}), 126.6 (C_9), 124.8 (C_{11}), 123.7 (C_{14}), 123.5 (C_{14}), 104.6 (C_4), 82.9 (C_2), 64.6 (C_3), 59.3 (C_1), 38.5 (C_5), 25.9 (C_7), 23.5 (C_7). MS Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.1392, found 362.1388.



(±)-ethyl 7-cyano-3,3-dimethyl-5-oxo-7a-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carboxylate (18Af.3).

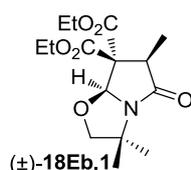
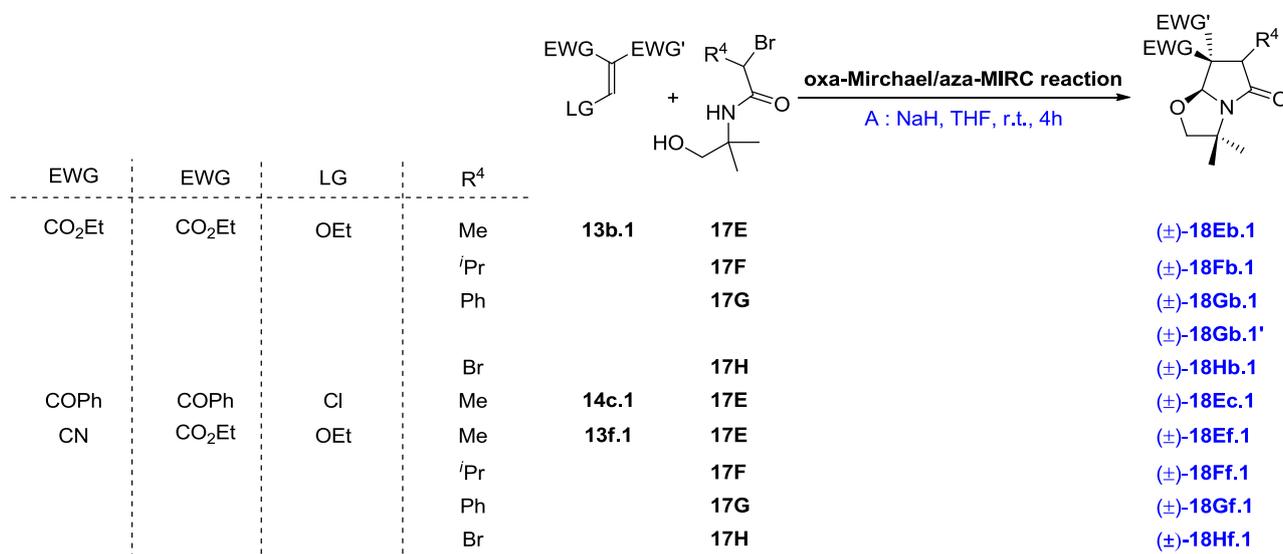
This product was obtained by reaction between **14f.3** and **17C** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 4% (AcOEt/cyclohexane,

30:70 then triturated in Et₂O). Mp = 141°C. IR (neat): ν 1744 (C=O_{ester}), 1722 (C=O_{amide}), 1361 (C-N), 1248 (C-O_{ester}), 1001 (C-O_{ether}), 712 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.48 (bs, 5H, H₃₊₄₊₅), 4.53-4.23 (m, 2H, H₆), 3.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.12 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.61 (s, 3H, Me₁), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me₂), 1.21 (s, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.4 (C₁₂), 164.9 (C₆), 137.2 (C₈), 130.3 (C₉₊₁₀₊₁₁), 115.4 (CN), 103.6 (C₃), 82.9 (C₂), 63.9 (C₁₃), 59.3 (C₁), 53.8 (C₄), 43.6 (C₅), 25.8 (C₇), 22.9 (C₇), 14.3 (C₁₄). MS Calculated for C₁₈H₂₁N₂O₄ [M+H]⁺ 329.1501, found 329.1500.



4) Syntheses of γ -lactams from polysubstituted amido-alcohols

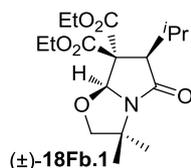
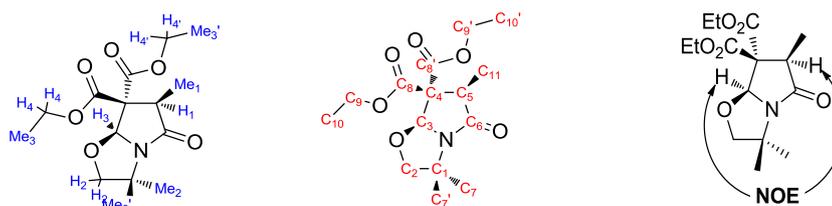
a. Syntheses of *gem*-dimethyl γ -lactams



(±)-(6*R*,7*aS*)-diethyl 3,3,6-trimethyl-5-oxotetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7,7(7*aH*)-dicarboxylate (**18Eb.1**).

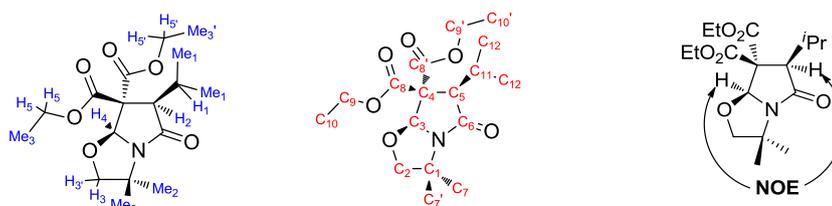
This product was obtained by reaction between **13b.1** and **17E** under **condition A** and isolated as colorless oil: yield: 84 % (AcOEt/cyclohexane, 50:50). IR (neat): ν 1729 (C=O_{ester}), 1711 (C=O_{amide}), 1258 (C-N), 1215 (C-

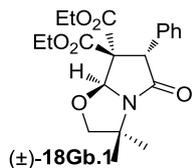
O_{ester}), 1054 (C-O_{ether}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.69 (s, 1H, H₃), 4.42-4.13 (m, 4H, H_{4+4'}), 3.96-3.75 (m, 2H, H₂), 3.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁), 1.61 (s, 3H, Me_{2/2'}), 1.48-1.15 (m, 12H, Me_{1+2/2'+3+3'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.7 (C_{8/8'}), 168.7 (C_{8/8'}), 165.8 (C₆), 92.6 (C₃), 82.8 (C₂), 64.7 (C₄), 62.2 (C_{9/9'}), 62.1 (C_{9/9'}), 58.5 (C₁), 46.8 (C₅), 25.7 (C_{10/10'/11}), 22.2 (C_{7/7'}), 14.3 (C_{7/7'}), 14.2 (C_{10/10'/11}), 10.6 (C_{10/10'/11}). MS Calculated for C₁₅H₂₃NO₆Na [M+Na]⁺ 336.1423, found 336.1411.



(±)-(6*R*,7*aS*)-diethyl 6-isopropyl-3,3-dimethyl-5-oxotetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7,7(7*aH*)-dicarboxylate (18Fb.1)

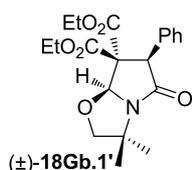
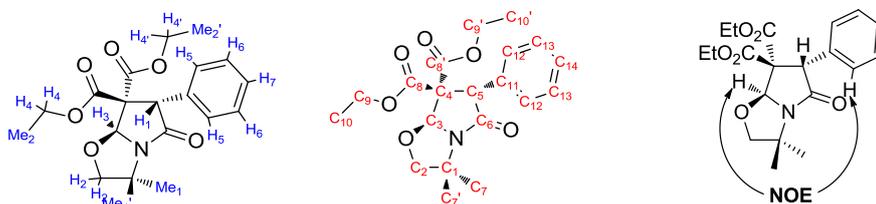
This product was obtained by reaction between **13b.1** and **17F** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 77 % (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 46°C. IR (neat): ν 1746 (C=O_{ester}), 1730 (C=O_{ester}), 1694 (C=O_{amide}), 1206 (C-O_{ester}), 1051 (C-O_{ether}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.48 (s, 1H, H₄), 4.50-4.09 (m, 4H, H_{5+5'}), 3.85 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{3+3'}), 2.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₂), 2.32-2.19 (m, 1H, H₁), 1.63 (s, 3H, Me_{2/2'}), 1.39-1.26 (m, 6H, Me_{3+3'}), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me₁), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.7 (C_{6/8/8'}), 169.0 (C_{6/8/8'}), 166.1 (C_{6/8/8'}), 63.0 (C₃), 82.3 (C₂), 64.6 (C₄), 62.2 (C_{9/9'}), 61.9 (C_{9/9'}), 58.6 (C₁), 56.7 (C₅), 27.3 (C₁₁), 25.5 (C_{7/7'}), 22.1 (C₁₂), 21.9 (C_{7/7'}), 21.6 (C₁₂), 14.1 (C_{10/10'}), 14.0 (C_{10/10'}).





(±)-(6*S*,7*aS*)-diethyl 3,3-dimethyl-5-oxo-6-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7*aH*)-dicarboxylate (18Gb.1).

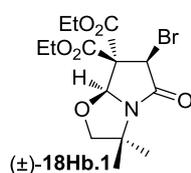
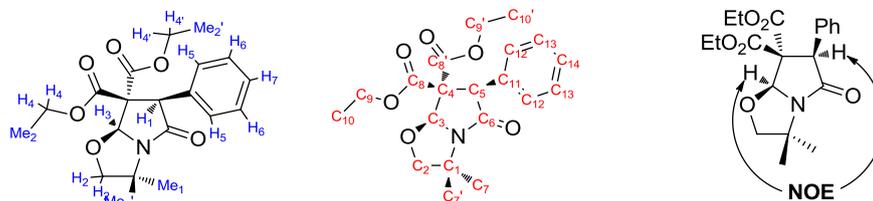
This product was obtained by reaction between **13b.1** and **17G** under **condition A** (0.8 eq of NaH) and isolated as a white solid: yield: 75% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 137°C. IR (neat): ν 1728 (C=O_{ester}), 1706 (C=O_{amide}), 1041 (C-O_{ether}), 724 (C-H_{Ar}), 702 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.35-7.08 (m, 5H, H₅₊₆₊₇), 6.11 (s, 1H, H₃), 4.41 (s, 1H, H₁), 4.36-4.20 (m, 2H, H_{4/4'}), 3.94 (s, $J = 9.0$ Hz, 2H, H₂), 3.92-3.78 (m, 1H, H_{4/4'}), 3.78-3.61 (m, 1H, H_{4/4'}), 1.61 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.46 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me_{2/2'}), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me_{2/2'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 170.7 (C₆), 167.4 (C_{8/8'}), 166.8 (C_{8/8'}), 134.5 (C₁₁), 129.0 (C_{12/13}), 128.8 (C_{12/13}), 128.2 (C₁₄), 93.6 (C₃), 83.2 (C₂), 63.6 (C₄), 62.6 (C_{9/9'}), 61.7 (C_{9/9'}), 60.9 (C₅), 58.8 (C₁), 25.4 (C_{7/7'}), 22.7 (C_{7/7'}), 14.2 (C_{10/10'}), 13.6 (C_{10/10'}). MS Calculated for C₂₀H₂₆NO₆ [M+H]⁺ 376.1761, found 376.1751.



(±)-(6*R*,7*aS*)-diethyl 3,3-dimethyl-5-oxo-6-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7*aH*)-dicarboxylate (18Gb.1').

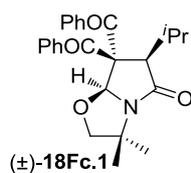
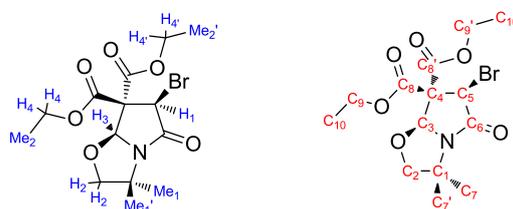
This product was obtained by reaction between **13b.1** and **17G** under **condition A** (1.2 eq of NaH) and isolated as a white solid: yield: 67% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 1725 (C=O_{ester}), 1698 (C=O_{amide}), 1279 (C-N), 1212 (C-O_{ester}), 1045 (C-O_{ether}), 737 (C-H_{Ar}), 702 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.52-7.35 (m, 2H, H₅), 7.35-7.19 (m, 3H, H₆₊₇), 5.68 (s, 1H, H₃), 4.53 (s, 1H, H₁), 4.47-4.15 (m, 2H, H_{4/4'}), 4.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H₂), 4.01-3.80 (m, 3H, H_{4/4'+2}), 1.77 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.40 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me_{2/2'}), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Me_{2/2'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.6 (C_{8/8'}), 168.1 (C_{8/8'}), 165.2 (C₆), 132.6 (C₁₁),

131.6 (C₁₂), 127.8 (C₁₄), 127.7 (C₁₃), 92.3 (C₃), 82.7 (C₂), 66.8 (C₄), 62.3 (C_{9/9'}), 61.8 (C_{9/9'}), 59.2 (C₁), 56.8 (C₅), 25.6 (C_{7/7'}), 22.1 (C_{7/7'}), 14.2 (C_{10/10'}), 13.8 (C_{10/10'}). MS Calculated for C₂₀H₂₆NO₆ [M+H]⁺ 376.1761, found 376.1752.



(±)-(6*R*,7*aS*)-diethyl 6-bromo-3,3-dimethyl-5-oxotetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7,7(7*aH*)-dicarboxylate (18Hb.1).

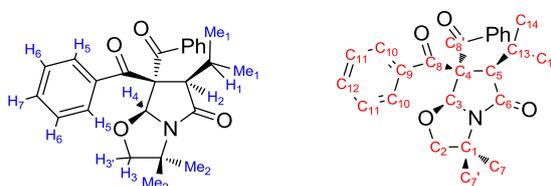
This product was obtained by reaction between **13b.1** and **17H** under **condition A** as a mixture of two diastereoisomers (dr = 82:18, yield: 54%) which could be partially separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 50:50). The major diastereoisomer has been isolated as a white solid: IR (neat): ν 1753 (C=O_{ester}), 1725 (C=O_{ester}), 1712 (C=O_{amide}), 1268 (C-O_{ester}), 1217 (C-O_{ester}), 1047 (C-O), 853 (C-Br) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.91 (s, 1H, H₃), 4.62 (s, 1H, H₁), 4.43-4.14 (m, 4H, H_{4+4'}), 3.98-3.83 (m, 2H, H₂), 1.52 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.39 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.29 (dt, J = 10.9, 7.1 Hz, 6H, Me_{2+2'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.2 (C₆), 165.4 (C_{8/8'}), 165.3 (C_{8/8'}), 92.6 (C₃), 83.3 (C₂), 64.5 (C₄), 63.0 (C_{9/9'}), 62.5 (C_{9/9'}), 58.3 (C₁), 48.1 (C₅), 24.6 (C_{7/7'}), 22.4 (C_{7/7'}), 14.0 (C_{10+10'}).



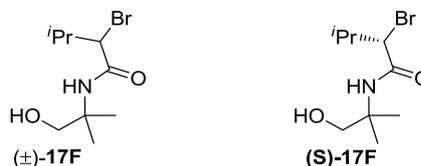
(±)-((6*R*,7*aS*)-6-isopropyl-3,3-dimethyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7,7-diyl)bis(phenylmethanone) (18Fc.1).

This product was obtained by reaction between **14c.1** and **17F** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 78 % (AcOEt/cyclohexane, 20:80). Mp = 119°C. IR (neat): ν 1662 (C=O_{ketone}),

1641 (C=O_{amide}), 1327 (C-C_{ketone}), 1076 (C-O_{ether}), 888 (C-H_{Ar}), 747 (C-H_{Ar}), 695 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{5/5'}), 7.45-7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 7.11 (s, 3H, H_{Ar}), 6.64 (s, 1H, H₄), 4.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{3/3'}), 2.42 (td, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H, H₁), 1.57 (d, *J* = 22.6 Hz, 6H, Me₂), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 194.9 (C₆), 164.3 (C_{8/8'}), 157.6 (C_{8/8'}), 137.9 (C_{9/9'}), 135.2 (C_{9/9'}), 133.0 (C_{12/12'}), 129.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{12/12'}), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 115.3 (C₄), 87.5 (C₃), 84.7 (C₅), 78.4 (C₂), 61.7 (C₁), 28.3 (C₁₃), 24.0 (C₇), 23.5 (C₇), 19.4 (C₁₄), 18.1 (C₁₄).



This enantioenriched version of this product was obtained by reaction between **14c.1** and (**S**)-**17F** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 37 % (AcOEt/cyclohexane, 35:65). Compound analyses were in accordance with those described for the racemic mixture.

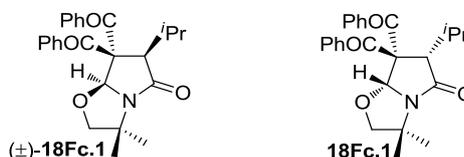


Column : CHIRALPAK® IC 250*4,6mm 5mm
ANALYTICAL COLUMN

Method : Isocratic Heptane 95/5 Isopropanol
1mL/min, 230 nm

14.5 (48%), 15.6 (52%)

14.6 (2%), 15.6 (98%)

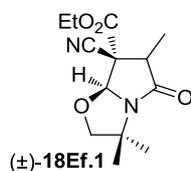


Column : CHIRALPAK® IC 250*4,6mm 5mm
ANALYTICAL COLUMN

Method : Isocratic Heptane 80/20 Isopropanol
1mL/min, 254 nm

5.2 (50%), 6.0 (50%)

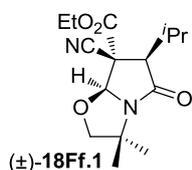
5.2 (2%), 6.0 (98%)



(±)-(7*S*,7*aS*)-ethyl 7-cyano-3,3,6-trimethyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7-carboxylate (18Ef.1).

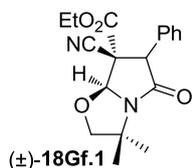
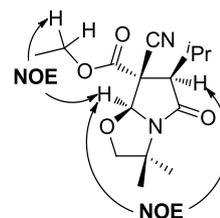
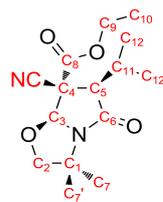
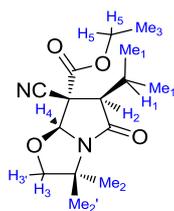
This product was obtained by reaction between **13f.1** and **17E** under

condition A as a mixture of two diastereoisomers (dr = 80:20, yield: 66%) which could be partially separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 20:80). The major diastereoisomer has been isolated as colorless oil: IR (neat): ν 2249 (CN), 1743 (C=O_{ester}), 1713 (C=O_{amide}), 1244 (C-O_{ester}), 1045 (C-O_{ether}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.58 (s, 1H, H₃), 4.37-4.29 (m, 2H, H₄), 4.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.27 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H₁), 1.60 (s, 3H, Me_{2/2'}), 1.36-1.32 (m, 9H, Me_{1+2/2'+3}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.2 (C₈), 165.2 (C₆), 112.9 (CN), 92.1 (C₃), 82.8 (C₂), 64.0 (C₉), 58.9 (C_{1/4}), 58.7 (C_{1/4}), 48.6 (C₅), 24.9 (C_{7/7'/10/11}), 22.3 (C_{7/7'}), 14.1 (C_{7/7'/10/11}), 11.1 (C_{7/7'/10/11}). MS Calculated for C₁₃H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ 267.1346, found 267.1337.



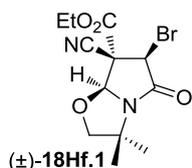
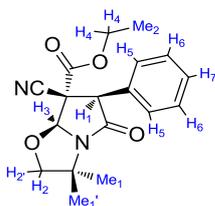
(±)-(6R,7S,7aS)-ethyl 7-cyano-6-isopropyl-3,3-dimethyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7-carboxylate (18Ff.1).

This product was obtained by reaction between **13f.1** and **17F** under **condition A** and isolated as colorless oil: yield: 70 % (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 1742 (C=O_{ester}), 1713 (C=O_{amide}), 1247 (C-O_{ester}), 1053 (C-O_{ether}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.39 (s, 1H, H₄), 4.45-4.20 (m, J = 10.8, 7.2 Hz, 2H, H₅), 4.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H₂), 2.34-2.15 (m, 1H, H₁), 1.62 (s, 3H, Me_{2/2'}), 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H, Me₃), 1.35 (s, 3H, Me_{2/2'}), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H, Me₁), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 168.4 (C₈), 166.5 (C₂), 113.6 (CN), 93.1 (C₅), 82.7 (C₄), 64.1 (C₉), 59.2 (C₁), 59.0 (C₃), 58.1 (C₆), 27.9 (C₁₁), 24.9 (C_{7/7'}), 22.2 (C_{7/7'}), 21.2 (C₁₂), 20.6 (C₁₂), 13.9 (C₁₀). MS Calculated for C₁₅H₂₂N₂O₄ [M+H]⁺ 295.1659, found 295.1650.



(±)-(7*S*,7*aS*)-ethyl 7-cyano-3,3-dimethyl-5-oxo-6-phenylhexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7-carboxylate (18Gf.1).

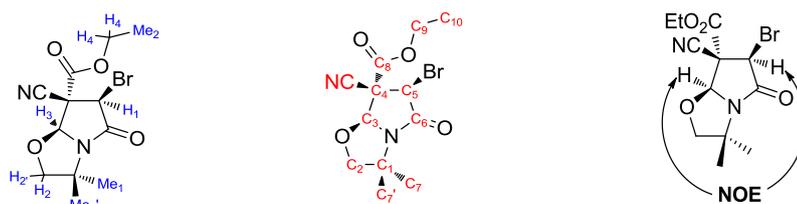
This product was obtained by reaction between **13f.1** and **17G** under **condition A** as a mixture of two diastereoisomers (dr = 87:13, yield: 68%) which could be partially separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 50:80). The major diastereoisomer has been isolated as a white solid: Mp = 133°C. IR (neat): ν 1746 (C=O_{ester}), 1707 (C=O_{amide}), 1228 (C-O_{ester}), 1047 (C-O_{ether}), 736 (C-H_{Ar}), 700 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.49-7.33 (m, 3H, H_{5/6/7}), 7.31-7.27 (m, 2H, H_{5/6/7}), 5.69 (s, 1H, H₃), 4.64 (s, 1H, H₁), 4.37-4.23 (m, 2H, H₄), 4.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 4.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 1.76 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.45 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 166.2 (C₈), 165.3 (C₆), 130.9 (C₁₁), 130.2 (C₁₂), 129.2 (C₁₄), 128.7 (C₁₃), 113.2 (CN), 92.1 (C₃), 83.0 (C₂), 64.2 (C₉), 61.1 (C₄), 59.4 (C₁), 59.2 (C₅), 25.0 (C_{7/7'}), 22.6 (C_{7/7'}), 14.2 (C₁₀). MS Calculated for C₁₈H₂₁N₂O₄ [M+H]⁺ 329.1502, found 329.1487.



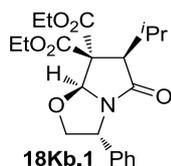
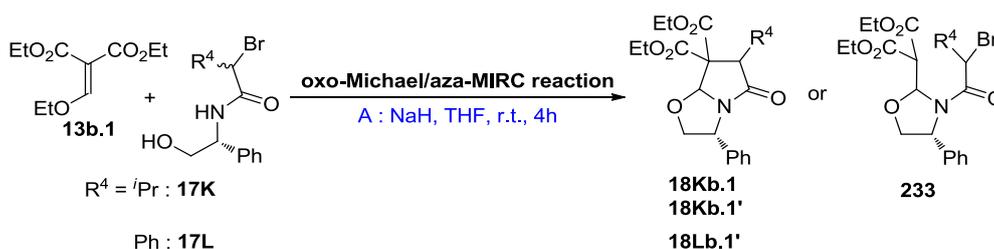
(±)-(6*R*,7*R*,7*aS*)-ethyl 6-bromo-7-cyano-3,3-dimethyl-5-oxohexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7-carboxylate (18Hf.1)

This product was obtained by reaction between **13f.1** and **17H** under **condition A** as a mixture of two diastereoisomers (dr = 90:10, yield: 54%) which could be partially separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 50:50). The major diastereoisomer has been isolated

as colorless oil: IR (neat): ν 2255 (CN), 1726 (C=O_{ester}), 1249 (C-O_{ester}), 1055 (C-O_{ether}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.50 (s, 1H, H₃), 5.06 (s, 1H, H₁), 4.49-4.22 (m, 2H, H₄), 4.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 1.61 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.34 (s, 3H, Me_{1/1'}), 1.36-1.31 (m, 3H, Me₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 163.8 (C₈), 161.5 (C₆), 112.1 (CN), 91.8 (C₂), 82.2 (C₃), 64.8 (C₅), 61.6 (C₄), 60.1 (C₁), 49.7 (C₉), 24.7 (C_{7/7'}), 21.8 (C_{7/7'}), 14.0 (C₁₀).



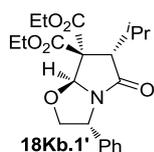
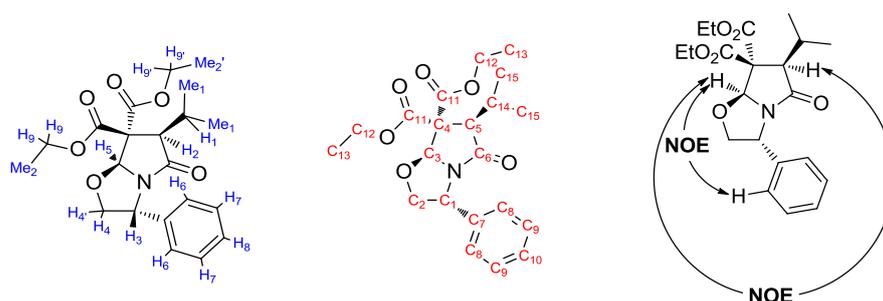
b. Syntheses of enantioenriched γ -lactams from (*R*)-phenylglycinol derived amidoalcohols



(3*R*,6*R*,7*a*S)-diethyl 6-isopropyl-5-oxo-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7*a*H)-dicarboxylate (18Kb.1).

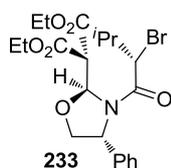
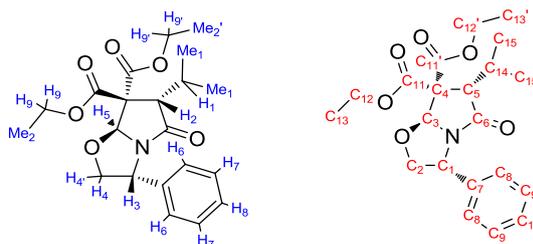
This product was obtained by reaction between **13b.1** and (*R/R*)-**17K** under condition **A** with 0.8 eq of NaH and isolated as colorless oil: yield: 82 % (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 1786 (C=O_{ester}), 1731 (C=O_{ester}), 1713 (C=O_{amide}), 1261 (C-O_{ester}), 1194 (C-O), 699 (C-H_{Ar}) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.30-7.19 (m, 5H, H₆₊₇₊₈), 5.59 (s, 1H, H₅), 5.15 (t, J = 6 Hz, 1H, H₃), 4.40 (t, J = 6 Hz, 1H, H_{4/4'}), 4.32-4.16 (m, 4H, H_{9+9'}), 4.05-4.01 (m, 1H, H_{4/4'}), 3.09 (d, J = 9 Hz, 1H, H₂), 2.20-2.11 (m, 1H, H₁), 1.29 (t, J = 6 Hz, 3H, Me_{2/2'}), 1.25 (t, J = 6 Hz, 3H, Me_{2/2'}), 1.16 (d, J = 6 Hz, 3H, Me₁), 0.91 (d, J = 6 Hz, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 175.0 (C₆), 168.9 (C_{11/11'}), 166.1 (C_{11/11'}), 139.1 (C₇), 128.9 (C₈), 127.9 (C₁₀), 126.1 (C₉), 93.1 (C₃), 75.3 (C₂), 66.9 (C₄), 62.3 (C_{12/12'}), 62.0 (C_{12/12'}), 57.4 (C₁), 56.1 (C₅), 27.1 (C₁₄), 22.2

(C₁₅), 21.3 (C₁₅), 14.1 (C_{13/13'}), 14.0 (C_{13/13'}).



(3R,6S,7aS)-diethyl 6-isopropyl-5-oxo-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazole-7,7(7aH)-dicarboxylate (18Kb.1').

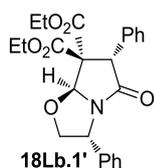
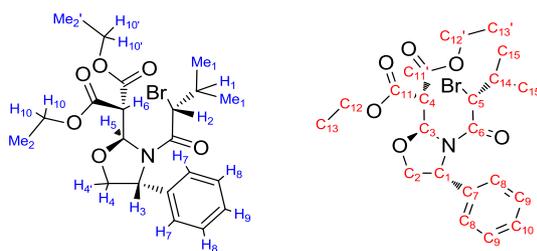
This product was obtained by reaction between **13b.1** and **(R/R)-17K** under **condition A** with 1.2 eq of NaH and isolated as a white solid: yield: 63 % (AcOEt/cyclohexane, 50:50). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.47-7.19 (m, *J* = 17.6, 7.2 Hz, 5H, H₆₊₇₊₈), 6.03 (s, 1H, H₅), 5.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₃), 4.52-4.17 (m, 5H, H_{4/4'+9+9'}), 4.05-3.92 (m, 1H, H_{4/4'}), 3.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₂), 2.31-2.01 (m, 1H, H₁), 1.32 (dt, *J* = 14.6, 7.1 Hz, 6H, Me_{2+2'}), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me₁), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 175.1 (C_{6/11/11'}), 167.9 (C_{6/11/11'}), 167.5 (C_{6/11/11'}), 139.1 (C₇), 128.9 (C₈), 127.8 (C₁₀), 125.8 (C₉), 93.0 (C₃), 75.7 (C₂), 63.9 (C₄), 62.3 (C_{12/12'}), 62.0 (C_{12/12'}), 58.5 (C₅), 57.6 (C₁), 27.6 (C₁₄), 21.8 (C₁₅), 18.5 (C₁₅), 14.0 (C_{13/13'}).



diethyl 2-((2S,4R)-3-((R)-2-bromo-3-methylbutanoyl)-4-phenyloxazolidin-2-yl)malonate (233).

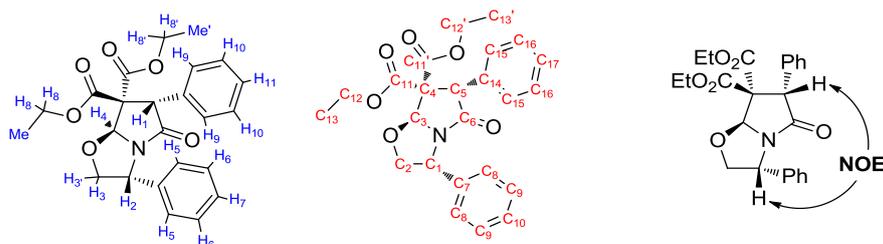
This product was obtained by reaction between **13b.1** and **(R/S)-17K** under **condition A** at r.t. and isolated as a white solid: (AcOEt/cyclohexane, 20:80). IR (neat): ν 1753 (C=O_{ester}), 1722 (C=O_{ester}), 1648 (C=O_{amide}), 1301 (C-O_{ester}), 1138 (C-O_{ester}), 1089 (C-O_{ether}), 697 (C-H_{Ar}), 653 (C-Br) cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.47-7.06 (m, 5H, H₇₊₈₊₉), 6.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₅), 4.90 (d, *J*

= 5.1 Hz, 1H, H₃), 4.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{4/4'}), 4.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₆), 4.28-4.00 (m, 4H, H_{10/10'}), 3.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{4/4'}), 3.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₂), 2.09 (dq, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H, H₁), 1.33-1.11 (m, 6H, Me_{1/1'}), 1.02-0.85 (m, 6H, Me_{2/2'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 167.6 (C_{6/11/11'}), 166.7 (C_{6/11/11'}), 166.5 (C_{6/11/11'}), 139.6 (C₇), 129.4 (C₈), 128.7 (C₁₀), 126.2 (C₉), 89.4 (C₃), 75.9 (C₂), 61.9 (C_{9/9'}), 61.6 (C_{9/9'}), 61.4 (C₁), 55.2 (C₄), 54.7 (C₅), 32.8 (C₁₄), 20.1 (C₁₅), 19.9 (C₁₅), 14.0 (C_{10/10'}), 14.0 (C_{10/10'}).



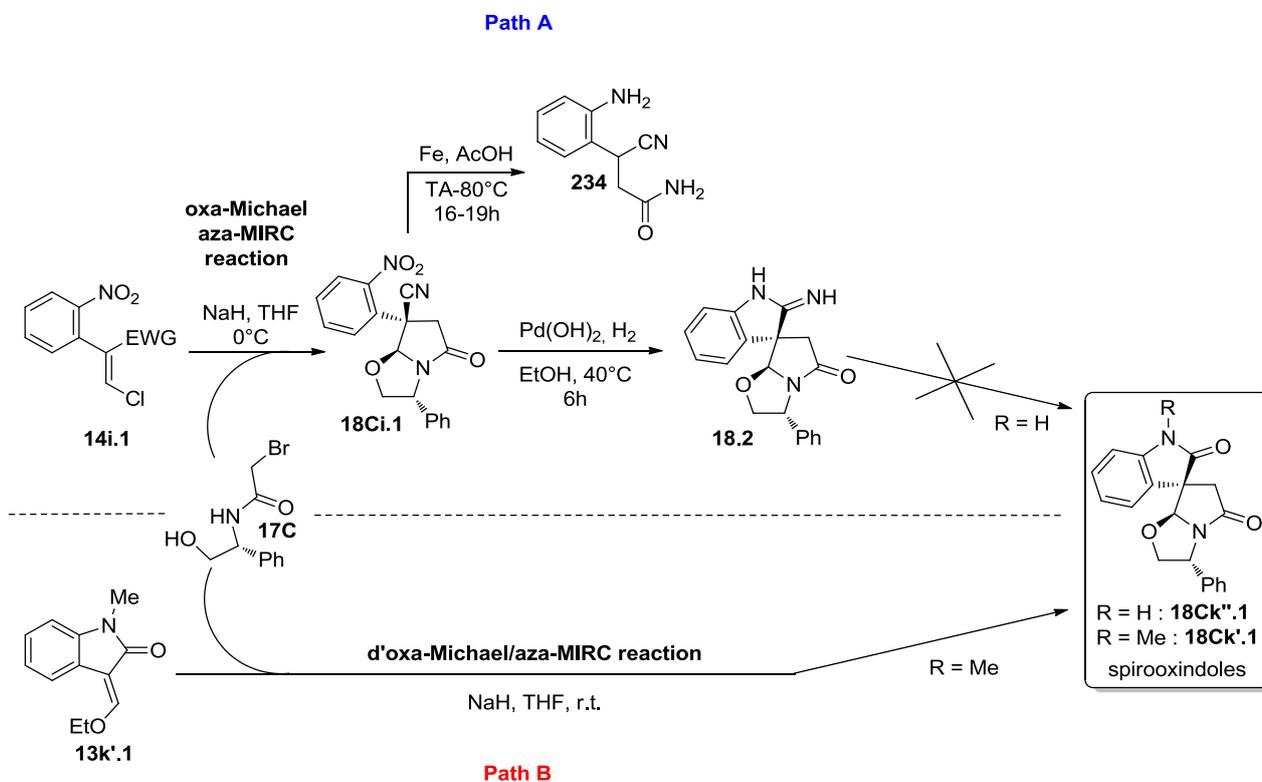
(3*R*,6*S*,7*aS*)-diethyl 5-oxo-3,6-diphenyltetrahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole-7,7(7*aH*)-dicarboxylate (18Lb.1').

This product was obtained by reaction between **13b.1** and (*R/R*)-**17L** or (*R/S*)-**17L** under **condition A** and isolated as colorless oil: yield: 58% (AcOEt/cyclohexane, 20:80). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.35-7.19 (m, 10H, H₅₊₆₊₇₊₉₊₁₀₊₁₁), 5.98 (s, 1H, H₄), 5.26 (t, *J* = 6 Hz, 1H, H₂), 4.63 (s, 1H, H₁), 4.46 (t, *J* = 9 Hz, 1H, H_{3/3'}), 4.35-4.17 (m, 2H, H_{8/8'}), 3.95 (t, *J* = 6 Hz, 1H, H_{3/3'}), 3.81-3.70 and 3.57-3.46 (m, 2H, H_{8/8'}), 1.22 (t, *J* = 6 Hz, 3H, Me/Me'), 0.75 (t, *J* = 6 Hz, 3H, Me/Me'). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 176.6 (C₆), 167.0 (C_{11/11'}), 166.8 (C_{11/11'}), 138.9 (C_{7/14}), 134.3 (C_{7/14}), 129.2 (C_{8/9/15/16}), 129.0 (C_{8/9/15/16}), 128.7 (C_{8/9/15/16}), 128.2 (C_{10/16}), 128.9 (C_{10/17}), 125.9 (C_{8/9/15/16}), 92.8 (C₃), 74.9 (C₂), 63.9 (C₄), 62.6 (C_{12/12'}), 61.8 (C_{12/12'}), 58.3 (C₁), 57.4 (C₅), 14.1 (C_{13/13'}), 13.4 (C_{13/13'}).

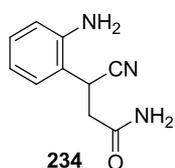


5) Application of the oxa-Michael/aza-MIRC method to the access of spirooxindolic compounds

a. First attempts in enantioenriched spirooxindols' syntheses

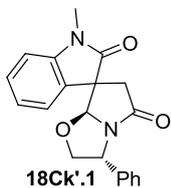
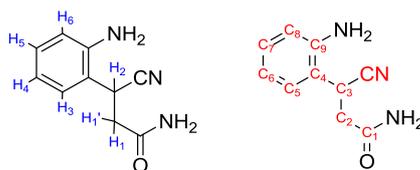


Both **18Ci.1** and **18Ck'.1** were obtained using the **Condition A** procedure described previously. **234** was synthesized following the iron/acetic acid conditions outlined as the Step 2 in the Martinelline backbone's synthesis, whereas **18.2** was obtained using Perlman's catalyst procedure described as the Step 2 from the path A of (\pm)-Coerulescine total synthesis.



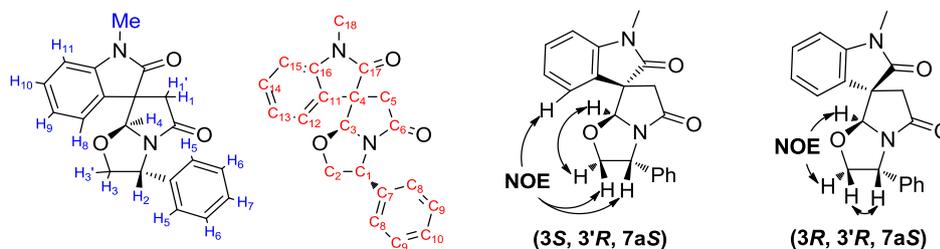
3-(2-aminophenyl)-3-cyanopropanamide (234).

This product was obtained by acidic reduction of **18Ci.1** and isolated (AcOEt/cyclohexane, 40:60) as a white solid: **NMR** (300 MHz, MeOD): 6.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $H_{3/6}$), 6.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, $H_{4/5}$), 6.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $H_{4/5}$), 6.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H_{3/6}$), 3.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_2), 2.02 (qd, $J = 16.3, 7.0$ Hz, 2H, $H_{1+1'}$). **^{13}C NMR** (75 MHz, MeOD): 169.8 (C_1), 138.5 (C_9), 130.8 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 120.0 (C_4), 119.2 (CN), 117.4 (C_{Ar}), 34.9 (C_3), 29.1 (C_2).



(3'*R*,7*a*'*S*)-1-methyl-3'-phenyl-6',7*a*'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,7'-pyrrolo[2,1-*b*]oxazole]-2,5'(3'*H*)-dione (18Ck'.1)

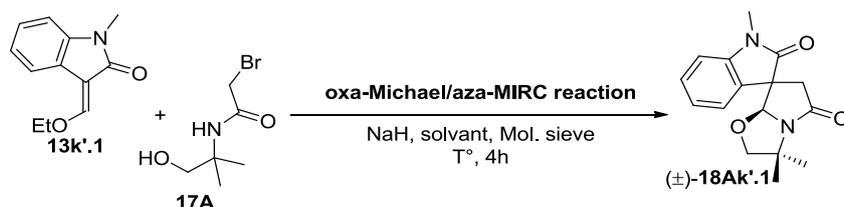
This product was obtained by reaction between **13k'.1** and **17c** under **condition A** as a mixture of two diastereoisomers (dr = 50:50, yield: 58%) which could be partially separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 50:50). The first diastereoisomer (3*S*, 3'*R*, 7*aS*) has been isolated as a white solid: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.43-7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $H_{8/11}$), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H_{9/10}$), 5.51 (s, 1H, H_4), 5.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_2), 4.68-4.48 (m, 1H, $H_{3/3'}$), 3.90 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1H, $H_{3/3'}$), 3.44 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, $H_{1/1'}$), 3.26 (s, 3H, Me), 2.70 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, $H_{1/1'}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 176.4 (C_{17}), 175.6 (C_6), 143.5 (C_{16}), 138.8 (C_7), 129.4 (C_{Ar}), 129.1 ($C_{5/6}$), 128.1 (C_{Ar}), 127.8 (C_{11}), 125.9 ($C_{5/6}$), 124.9 (C_{Ar}), 123.1 ($C_{13/14}$), 108.8 ($C_{12/15}$), 95.2 (C_3), 75.7 (C_2), 57.8 (C_1), 53.0 (C_4), 43.4 (C_5), 26.7 (C_{18}).



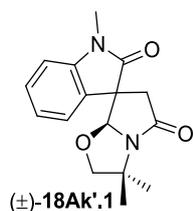
The second diastereoisomer (3*R*, 3'*R*, 7*aS*) has been isolated as a white solid: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.49-7.22 (m, 7H, H_{Ar}), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $H_{8/11}$), 6.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H_{9/10}$), 5.57 (s, 1H, H_4), 5.39 (dd, $J = 6.2, 4.2$ Hz, 1H, H_2), 4.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $H_{3/3'}$), 4.04 (dd, $J = 7.9, 4.0$ Hz, 1H, $H_{3/3'}$), 3.23 (s, 3H, Me), 3.11 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $H_{1/1'}$), 2.91 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $H_{1/1'}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 175.2 (C_{17}), 174.8 (C_6), 144.1 (C_{16}), 139.3 (C_7), 129.5 (C_{Ar}), 129.0 ($C_{5/6}$), 128.5 (C_{11}), 128.0 (C_{Ar}), 126.1 ($C_{5/6}$), 123.3 (C_{Ar}), 122.8 ($C_{13/14}$), 108.7 ($C_{12/15}$), 97.5 (C_3), 75.3 (C_2), 58.0 (C_1), 54.1 (C_4), 42.4 (C_5), 26.5

(C₁₈).

b. Improvement of pathway B

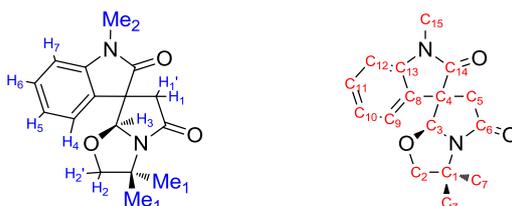


(*E*)-3-(ethoxymethylene)-1-methylindolin-2-one (**13k'.1**, 244 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) and 2-bromo-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)acetamide (**17A**, 210 mg, 1.0 mmol, 1 eq) were added to a solution of freshly distilled solvent (10 mL) and activated molecular sieve. Sodium hydride (48 mg, 60% suspension in mineral oil, 1.2 mmol, 1.2 eq) was then added at r.t. The mixture was stirred for 4 hours at the desired temperature and was then quenched carefully at r.t. by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic layers were combined, brine, dried over MgSO₄ and solvent was removed under vacuum. The residue was then chromatographed on silica gel to provide the desired compound.



(±)-(7a'S)-1,3',3'-trimethyl-6',7a'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,7'-pyrrolo[2,1-b]oxazole]-2,5'(3'H)-dione (18Ak'.1)

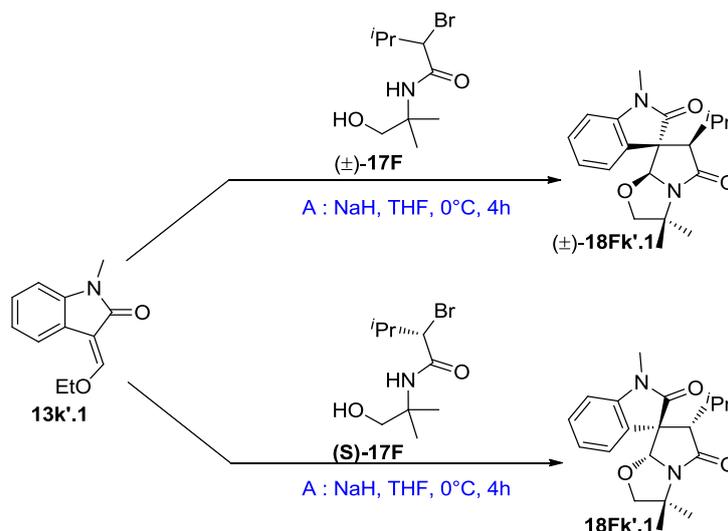
This product was obtained by reaction between **146Ca.2** and **189a.4** under **condition A** at 0°C as a mixture of two diastereoisomers (dr = 66:33, yield: 71%) which could be separated by column chromatography (AcOEt/cyclohexane, 50:50). The major diastereoisomer has been isolated as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{5/6}), 7.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H_{4/7}), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{5/6}), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{4/7}), 5.59 (s, 1H, H₃), 3.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.35 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_{1/1'}), 3.23 (s, 3H, Me₂), 2.58 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.75 (s, 3H, Me₁), 1.42 (s, 3H, Me₁).



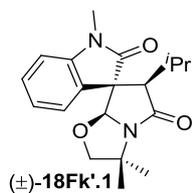
The minor diastereoisomer has been isolated as a white solid. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃): 7.41-7.20 (m, 2H, H_{5/6+4/7}), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{5/6}), 6.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{4/7}), 5.57 (s, 1H, H₃), 3.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{2/2'}), 3.20 (s, 3H, Me₂), 2.99 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_{1/1'}), 2.77 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{1/1'}), 1.74 (s, 3H, Me₁), 1.36 (s, 3H, Me₁).

- c. Reaction with *gem*-dimethylated *iso*-propylic amidoalcohol and enantioselectivity check using chiral HPLC



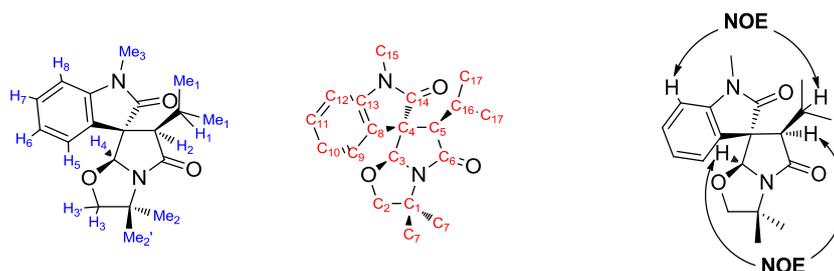
Both **(±)-18Fk'.1** and **18Fk'.1** were obtained using the **Condition A** procedure described previously.



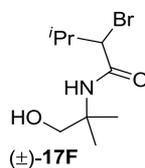
(±)-(3S,6'R,7a'S)-6'-isopropyl-1,3',3'-trimethyl-6',7a'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,7'-pyrrolo[2,1-b]oxazole]-2,5'(3'H)-dione (18Fk'.1)

This product was obtained by reaction between **13k'.1** and **17F** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 86% (AcOEt/cyclohexane, 50:50). Mp = 90°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{6/7}), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{5/8}), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{6/7}), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{5/8}), 5.41 (s, 1H, H₄), 3.67 (s, 2H, H₃), 3.18 (s, 3H, Me₃), 3.06 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₂), 1.89-1.73 (m, 1H, H₁), 1.68 (s, 3H, Me₂), 1.33 (s, 3H, Me₂), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me₁), 0.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.9 (C₁₄), 170.4 (C₆), 143.8 (C_{8/13}), 129.2 (C_{10/11}), 124.5 (C_{8/13}), 124.4 (C_{9/12}), 122.1 (C_{10/11}), 108.7 (C_{9/12}), 94.9 (C₃), 82.6 (C₂), 60.0 (C₄), 58.0 (C₅), 57.7 (C₁), 26.8 (C₁₆), 26.6 (C₁₅), 25.0 (C₇), 22.5 (C₇), 21.6 (C₁₇), 19.7 (C₁₇). HRMS Calculated for C₁₉H₂₅N₂O₃ [M+H]⁺

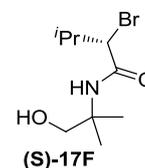
329.1866, found 329.1861.



This enantioenriched version of this product was obtained by reaction between **13k'.1** and **(S)-17F** under **condition A** and isolated as a white solid: yield: 61%. Compound analyses were in accordance with those described for the racemic mixture.

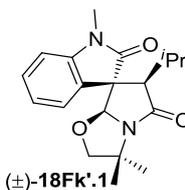


14.5 (48%), 15.6 (52%)

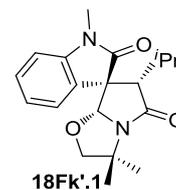


14.6 (2%), 15.6 (98%)

Column : CHIRALPAK® IC 250*4,6mm 5mm
ANALYTICAL COLUMN
Method : Isocratic Heptane 95/5 Isopropanol
1mL/min, 230 nm



7.7 (50%), 14.5 (50%)



7.8 (98%), 15.0 (2%)

Column : CHIRALPAK® IC 250*4,6mm 5mm
ANALYTICAL COLUMN
Method : Isocratic Heptane 80/20 Isopropanol
1mL/min, 280 nm

« Utilisation de réactions tandem et domino pour l'accès rapide à des hétérocycles azotés »

La présence importante des hétérocycles azotés en chimie organique et médicinale explique le grand intérêt et les très nombreuses recherches dont ils font l'objet. Parmi tous ces motifs, les pyrrolidines ainsi que les γ - et δ -lactames bicycliques ont tout particulièrement focalisé notre attention. En se basant sur des résultats antérieurs obtenus au laboratoire nous avons mis au point deux nouvelles voies d'accès rapides et innovantes pour accéder diastéréosélectivement à ces motifs. D'une part une réaction tandem aza-MIRC (Michael Induced Ring Closure) a permis de former des pyrrolidines polysubstituées et d'autre part une séquence domino oxa-Michael/aza-MIRC a donné accès à de très nombreux γ - et δ -lactames bicycliques. Ces deux méthodes ont, en outre, été appliquées à la synthèse de composés d'intérêts connus pour leurs activités biologiques. La séquence aza-MIRC a été utilisée pour les synthèses totale et formelle respectivement des alcaloïdes Coerulescine et Martinelline, tandis que le processus oxa-Michael/aza-MIRC a été employé pour accéder de manière stéréosélective à des composés spirooxindoliques énanti enrichis. En parallèle du développement de ces deux méthodes, une étude mécanistique poussée de la séquence oxa-Michael/aza-MIRC a été réalisée au moyen de calculs théoriques. Cette étude a permis d'expliquer la majeure partie des résultats obtenus en fournissant un outil puissant capable d'anticiper, dans une certaine mesure, la réactivité de la séquence domino oxa-Michael/aza-MIRC.

Mots-clefs : hétérocycles azotés, pyrrolidines, γ - et δ -lactames, méthodologie, processus tandem et domino, synthèses totale et formelle, synthèse asymétrique, Coerulescine, Martinelline, spirooxindoles.

« Use of tandem and domino processes for a fast access to *N*-heterocycles »

N-heterocycle scaffolds are found in many synthetic and medicinal chemical compounds explaining the high interest for developing efficient synthetic methodologies to reach such structures. In that field, our group has developed over the years innovative routes to γ -lactams and bicyclic γ - and δ -lactams using tandem and domino reactions. Based on those previous works, we have developed two new methods to synthesize *N*-heterocycles. A tandem aza-MIRC (Michael Induced Ring Closure) sequence have been investigated to access pyrrolidines whereas the bicyclic scaffold of bislactams have been obtained using a domino oxa-Michael/aza-MIRC pathway. These two new methods have been then applied to the syntheses of more complexes and thus challenging backbones. The aza-MIRC tandem process have been used for the total and formal synthesis of alkaloids Coerulescine and Martinelline, respectively, whereas the domino oxa-Michael/aza-MIRC sequence has proved to be a powerful tool for stereoselective access to enantioenriched spirooxindolic compounds. DFT calculations studies have allowed elucidation of the diastereoselectivity and double chirality transfer of the domino reaction therefore could be used in the future to develop efficient total syntheses.

Key words: *N*-heterocycles, pyrrolidines, γ - and δ -lactams, method development, tandem and domino process, total and formal synthesis, Coerulescine, Martinelline, spirooxindols.