



HAL
open science

Synthèse d'hétérocycles spiraniques à visée thérapeutique

Fanny Magne

► **To cite this version:**

Fanny Magne. Synthèse d'hétérocycles spiraniques à visée thérapeutique. Autre. Université d'Orléans, 2016. Français. NNT : 2016ORLE2046 . tel-01529758

HAL Id: tel-01529758

<https://theses.hal.science/tel-01529758v1>

Submitted on 31 May 2017

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
SANTÉ, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE présentée par :
Fanny MAGNE

soutenue le : **15 décembre 2016**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Synthèse d'hétérocycles spiraniques à visée
thérapeutique**

THÈSE dirigée par :

M. Gérald GUILLAUMET

Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Mme. Géraldine MASSON

Directeur de recherche, ICSN, Gif-sur-Yvette

M. Nicolas BLANCHARD

Directeur de recherche, Université de Strasbourg

JURY :

M. Jacques LEBRETON

Professeur, Université de Nantes, Président du jury

Mme. Géraldine MASSON

Directeur de recherche, ICSN, Gif-sur-Yvette

M. Nicolas BLANCHARD

Directeur de recherche, Université de Strasbourg

Mme. Isabelle THOMAS

Maître de conférences, ICCF, Clermont-Ferrand

M. Gérald GUILLAUMET

Professeur, Université d'Orléans

M. François LEFOULON

Chef de projet chimie, Laboratoires Servier

M. Jean-Marie FOURQUEZ

Chef de projet chimie, Laboratoires Servier

Remerciements

*Une hirondelle ne fait pas le printemps, non plus qu'une seule journée de soleil ;
de même ce n'est ni un seul jour ni un court intervalle de temps
qui font la félicité et le bonheur.*

Aristote

L'aboutissement de ces trois années de thèse et l'achèvement de ce travail personnel marque enfin l'occasion de remercier comme il se doit les personnes qui m'ont permis d'atteindre mon objectif et de leur exprimer ma profonde gratitude.

Je souhaite tout d'abord adresser mes remerciements à Olivier MARTIN, ancien directeur de l'institut, pour son accueil au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR 7311) de l'Université d'Orléans et m'avoir permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

J'exprime ma profonde gratitude et reconnaissance à mon Directeur de thèse, le Professeur émérite Gérald GUILLAUMET, pour m'avoir intégré au sein de son équipe, de m'avoir guidée et soutenue tout au long de mon parcours. Je le remercie également pour la confiance qu'il m'a témoigné durant ces trois années de thèse et pour tous ses conseils avisés et remarques constructives. Un grand merci également pour sa constante disponibilité lors de la correction de mon manuscrit. Il est évident que mes nerfs ont été mis à rude épreuve pour de bonnes ou mauvaises raisons.

Je remercie tout particulièrement Madame Géraldine MASSON, Directrice de recherche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, ainsi que Monsieur Nicolas BLANCHARD, Directeur de recherche au Laboratoire de Chimie Moléculaire, Strasbourg, d'avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury. Mes remerciements s'adressent également à Madame Isabelle THOMAS, Maître de conférences à l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, ainsi qu'à Monsieur Jacques LEBRETON, Professeur à l'Université de Nantes, ainsi qu'aux membres des Laboratoires Servier Monsieur François LEFOULON et Monsieur Jean-Marie FOURQUEZ, qui m'ont fait l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury. J'adresse également mes remerciements aux Laboratoires Servier pour leur financement ainsi que les personnes avec lesquelles j'ai pu collaborer pendant ces trois années, à savoir François LEFOULON, Jean-Marie FOURQUEZ, Sandrine MOREAU et Sophie DIOT.

Je suis reconnaissante à l'ensemble du personnel de l'ICOA et en particulier à nos héros du secrétariat Yann VITAL et Marie-Madeleine LE FLOCH pour leur aide précieuse et le travail qu'ils accomplissent au quotidien.

Je souhaite à présent rendre hommage et exprimer ma profonde gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail et à son aboutissement :

Chère Cécile, après avoir intégré le Laboratoire Mixte et partagé mon quotidien jusqu'à ma mi-thèse en ta compagnie, je souhaite te remercier du fond du cœur pour toute l'aide apportée et surtout pour tes conseils pratiques et avisés qui m'ont permis de poursuivre efficacement mon travail à la paillassette après ton départ. Merci à Guillaume, petit stagiaire devenu grand, de m'avoir supporté durant la période la plus difficile de ma thèse. Toujours là pour relever tous les défis et casse-têtes du labo, surtout lorsque l'équipement (en particulier le fameux compresseur du LMBA ou encore le superbe système de chromatographie automatique) fait des siennes. Je tiens également à

remercier mes autres collègues, anciens ou récents, du LMBA : Mathieu Perrier, Audrey, Vivien, Marie et Elodie sans oublier Baptiste et Sonia du côté modélisation.

Merci également à Agnès CHARTIER et Nathalie PERCINA pour toute l'aide apportée en analytique ainsi que leurs précieuses disponibilités.

Avant de poursuivre mes travaux au sein du LMBA, je n'oublie pas mon premier refuge, le labo 2, au sein duquel j'ai rencontré et côtoyé des personnes accueillantes, chaleureuses et de bons conseils, qui m'ont permis de m'adapter rapidement à la vie du laboratoire. Je tiens à remercier Guillaume qui a dû me céder une moitié de paillasse et je sais au combien cela a été difficile, Johanna, Yuan, Mohammed et je n'oublie pas ma plus grande alliée dans cette aventure Doina. Je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien et la disponibilité dont tu as fait preuve à mon égard lorsque je n'allais pas bien que ce soit au niveau personnel ou professionnel. Je suis très fière d'avoir trouvé en toi une amie sincère sur laquelle je peux compter dans n'importe quelles circonstances et dont la force de caractère me surprend encore.

Un grand merci à Maxime, Benjamin, Jonathan et Geoffrey toujours présents pour nous faire passer de bons moments et me remonter le moral lors de petits coups de blues. Le quotidien à vos côtés : une grosse partie de fous rires, ne changez rien ! Je remercie également celles et ceux qui ont su être à l'écoute et avec qui j'ai partagé de bons moments que je n'oublierai pas : Célia, Ghazi, Cosmin, Matthieu, Nuno, Romain, Gilles, Anthony, Hélène, Chloé, Laure.

Merci à mes deux bichettes que j'adore, Julie et Laura qui, malgré notre éloignement, sont toujours présentes ainsi que Laure et Camille avec qui j'ai passé d'agréables moments en leur compagnie et m'ont permis de surmonter des périodes difficiles.

Je remercie également Romain qui durant cette période mouvementée qu'il connaît bien a été présent à sa façon et m'a supporté tout du long. Notre quotidien a été mis à rude épreuve mais à présent nous poursuivons avec une grande affection ce que nous avons commencé.

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents qui ont su croire en moi et qui m'ont apporté toute leur aide depuis le premier jour. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir et ce pourquoi je leur dédie ce mémoire. Je remercie également de tout mon cœur ma Tite sœur Julie qui me supporte depuis déjà plus de vingt-deux ans. Merci à toute ma famille qui a contribué de près ou de loin à ce que je suis.

Sommaire

Abréviations	1
Introduction générale	3
1. Introduction	4
2. Les composés spiraniques	4
2.1 Généralités sur les spirocycles.....	4
2.2 Motifs spiraniques retrouvés dans les produits naturels.....	6
2.2.1 Famille des 3,3'-pyrrolidinyl-spirooxindoles.....	6
2.2.2 Les spiroindolines.....	7
2.2.3 En série totalement saturée.....	7
☒ Charpentes spirocycliques terpénoïdiques.....	7
☒ Les azaspirocycles saturés.....	8
2.3 Utilisés dans la recherche de médicaments.....	9
2.3.1 Les systèmes spirocycliques à 3 chaînons.....	10
2.3.2 Les systèmes spirocycliques à 4 chaînons.....	11
2.3.3 Les systèmes spirocycliques à 5 ou 6 chaînons.....	12
3. Méthodes de synthèse pour la construction de spirocycles	14
3.1 A partir de composés fonctionnels disubstitués.....	15
3.1.1 Condensation de Dieckmann.....	16
3.1.2 Réaction de Wittig.....	16
3.1.3 Réaction d'aldolisation.....	17
3.1.4 N-alkylation : construction d'azaspirocycles.....	17
3.1.5 Conclusion.....	18
3.2 Catalyses par les métaux.....	18
3.2.1 Utilisation du palladium.....	18
3.2.2 Utilisation du nickel.....	19
3.2.3 Utilisation du cuivre.....	20
3.2.4 Conclusion.....	20
3.3 Réactions d'alkylation.....	21
3.3.1 Alkylation intramoléculaire – Utilisation de composés dihalogénés.....	21
3.3.2 Addition de Michael.....	22
3.3.3 Cyclisation d'époxydes : accès aux azaspirocycles.....	22
3.3.4 Conclusion.....	23
3.4 Métathèse cyclisante.....	23

3.4.1 Principe et mécanisme de la métathèse d'oléfines.....	23
3.4.2 Préparation de spirocarbocycles par RCM.....	24
3.4.3 Cas des azaspirocycles	25
3.4.4 Conclusion.....	26
3.5 Méthodes de cycloaddition	26
3.5.1 Approche de Diels Alder [4+2].....	26
3.5.2 Les cycloadditions [3+2].....	27
3.5.3 Les cyclisations oxydatives.....	28
3.5.4 Les azaspirocycles	28
3.5.5 Conclusion.....	28
3.6 Autres stratégies.....	28
3.7 Conclusion	29
4. Objectifs	30
Chapitre I: Elaboration de charpentes spirocycliques à structure 1-indanique	32
1. Introduction	33
2. Synthèse du composé intermédiaire 5	34
2.1 Passage par une acylhydrazone.....	35
2.2 Passage par une sulfinylimine	35
3. Synthèse du spiro[azétidine-2,1'-indane]	37
3.1 Première voie d'accès : Formation de l'aldéhyde	37
3.1.1 Réaction d'oxydation pour la synthèse de l'aldéhyde.....	37
3.1.2 Amination réductrice pour la formation du noyau azétidinique.....	39
3.2 Deuxième voie d'accès : Approche <i>via</i> le motif azétidinone.....	40
3.2.1 Réaction d'oxydation pour la synthèse de l'acide carboxylique	40
3.2.2 Estérification de l'acide N-Boc	42
3.2.3 Essais d'aminolyse des esters pour la formation du noyau azétidinone.....	42
3.2.4 Vers la formation du noyau azétidinique : essais de réduction de l'azétidinone.....	43
3.3 Troisième voie d'accès : N-alkylation par substitution d'un motif nucléofuge	44
3.3.1 Réduction de l'aldéhyde 7: création d'une fonction alcool.....	44
3.3.2 Formation du nucléofuge.....	45
3.3.3 Essai de cyclisation intramoléculaire par substitution nucléophile	45
3.3.4 Changement de groupe protecteur.....	47
3.3.5 Obtention du spiro[azétidine-2,1'-indane].....	48
3.4 Conclusion	49
4. Synthèse de la spiro[indane-1,2'-pyrrolidine]	49

4.1	Première voie d'accès : Tentative de cyclisation intramoléculaire par iodoamination	50
4.1.1	Synthèse de l'intermédiaire allylique N-benzylé	50
4.1.2	Essais de cyclisation intramoléculaire par iodoamination.....	51
4.1.3	Alternatives à l'iodocyclisation : Utilisation de réactifs au mercure et au sélénium	53
4.1.4	Conclusion.....	55
4.2	Deuxième voie d'accès : N-alkylation par substitution d'un motif nucléofuge.....	55
4.2.1	Hydroboration du groupement allyle pour la formation de l'alcool primaire	55
4.2.2	Cyclisation intramoléculaire par substitution nucléophile.....	56
4.2.3	Réaction de déprotection : Obtention du spiro[indane-1,2'-pyrrolidine].....	57
4.2.4	Essai "one-pot" de déprotection/cyclisation	57
4.3	Conclusion	58
5.	Synthèse de la spiro[indane-1,2'-pipéridine]	58
5.1	Mise en place de la procédure de métathèse cyclisante à partir de différentes amines de départ	59
5.1.1	Synthèse des intermédiaires diallyliques N-substitués	59
	<i>∞</i> Formation des composés monoallyliques.....	59
	<i>∞</i> Synthèse des produits diallyliques par substitution nucléophile	60
5.1.2	Essais de N-alkylation du composé N-arylé 36	61
5.1.3	Réaction de métathèse par fermeture de cycle des composés N-H et N-substitués.....	62
5.2	Synthèse des composés possédant le motif spiro[indane-1,2'-pipéridinique]	63
5.2.1	Par hydrogénation catalytique de la double liaison du noyau pipéridinique	64
	<i>∞</i> Obtention de la spiro[indane-1,2'-pipéridine] au départ de la pipéridine N-H.....	64
	<i>∞</i> Application des conditions d'hydrogénation aux pipéridines N-substituées	64
5.2.2	Par déprotection du groupement trifluoroacétamide	65
5.2.3	Conclusion.....	66
6.	Fonctionnalisation du noyau pipéridinique	66
6.1	Réactions d'alkylation.....	66
6.2	Condensation arynique.....	67
6.3	Réaction d'addition nucléophile sur des isocyanates.....	69
7.	Accroissement de diversité grâce aux structures 5- et 6-bromospiro [indane-1,2'-pipéridine]	70
7.1	Synthèses des spirocycles bromés pipéridiniques.....	71
7.2	Couplage métallo-catalysés sur le noyau aromatique	71
7.2.1	A partir des composés protégés par un groupement tert-butoxycarbone.....	72
	<i>∞</i> Réaction de Suzuki-Miyaura	72
	<i>∞</i> Réaction d'amination de Buchwald-Hartwig.....	74
	<i>∞</i> Arylation de type Ullmann.....	75
	<i>∞</i> Réaction de formylation aromatique.....	76

<i>↳</i> Déprotection du groupement Boc en milieu acide ou basique	76
7.2.2 A partir des dérivés protégés par un groupement benzyle	77
<i>↳</i> Réaction de Suzuki-Miyaura	77
<i>↳</i> Réaction de formylation aromatique.....	77
<i>↳</i> Hydrogénolyse du groupement benzyle	78
7.3 Introduction d'acides sur le noyau pipéridinique dans les conditions de couplage peptidique	78
7.4 Conclusion	79
8. Conclusion	81
Chapitre II: Fermeture de cycles par α-arylation catalysée par le cuivre(I)	82
1. Introduction	83
2. Formation de liaisons carbone-carbone par réactions de couplage croisé	84
2.1 Le procédé d' α -arylation	85
2.2 Arylation en α de groupements électroattracteurs : littérature et utilisation	86
2.2.1 En présence de palladium	86
2.2.2 En présence de cuivre.....	90
3. Objectif	93
4. Arylation en position α de composés à méthylènes activés catalysée par le Cu(I)	93
4.1 Préparation des composés de départ dihalogénés	94
4.2 Synthèse des précurseurs 98 à 106	94
4.3 Optimisation des conditions de la réaction d' α -arylation	95
4.4 Formation des intermédiaires 107 à 112 : exemplification.....	96
4.5 Accès aux structures azaspirocycliques 114 et 117	98
4.6 Conclusion	99
5. Arylation catalysée par le Cu(I) en position α de composés à motif lactamique	100
5.1 Synthèse des composés lactamiques 118 à 129.....	100
5.2 Optimisation des conditions de la réaction d' α -arylation	102
5.3 Etude de l' α -arylation sur les intermédiaires β -lactames.....	103
5.4 Etude de l'arylation en position α de motifs pyrrolidiniques et pipéridiniques.....	104
5.5 Réduction des bruts réactionnels après l'étape d' α -arylation	106
5.6 Etude de la chiralité	107
5.7 Déprotection du groupement TBDMS.....	108
5.8 Hydrogénolyse des spirocycles <i>N</i> -benzylés	108
5.9 Réactivité de la fonction amine de l'azaspirocycle 168.....	108
5.9.1 Réactions d'alkylation.....	109
5.9.2 Condensation arylique	109

5.9.3 Substitution nucléophile aromatique.....	109
5.9.4 Addition conduisant à une urée ou un carbamate	109
5.10 Conclusion	110
6. Conclusion et perspectives	111

Chapitre III: Synthèse intramoléculaire de dérivés spirocycliques pyridiniques par addition nucléophile **112**

1. Introduction	113
2. Réactions d'additions nucléophiles de N-oxydes de pyridines	115
2.1 Propriétés et synthèses des N-oxydes de pyridines (PNO)	115
2.2 Addition nucléophile sur les N-oxydes de pyridines : littérature	116
2.2.1 Réactions d'halogénéation	117
2.2.2 Addition directe de divers nucléophiles par activation en conditions douces	118
2.2.3 Mécanismes réactionnels	119
3. Objectifs	120
4. Addition nucléophile de méthylènes activés sur des N-oxydes de pyridines pour la synthèse de spirocycles	121
4.1 Synthèse des pyridines de départ	121
4.2 Formation des intermédiaires N-oxydes de pyridines.....	122
4.3 Optimisation des conditions de la réaction d'addition nucléophile.....	123
4.4 Formation des composés bicycliques 194 à 199 : exemplification	126
4.5 Accès aux structures pyridiniques azaspirocycliques	128
4.5.1 Par réduction du groupement ester.....	128
4.5.2 Par réduction du groupement nitrile	129
4.6 Conclusion	130
5. Addition nucléophile de lactames sur des N-oxydes de pyridines pour la synthèse de spirocycles	130
5.1 Synthèse des intermédiaires pyridiniques.....	130
5.2 Formation des N-oxydes de pyridines	131
5.3 Addition nucléophile : Etude de faisabilité.....	131
5.4 Réaction d'halogénéation du dérivé N-oxyde 209	132
5.5 Optimisation des conditions de la réaction d'addition nucléophile.....	134
5.6 Addition nucléophile sur d'autres composés N-oxydes	135
5.6.1 Réaction d'halogénéation du dérivé N-oxyde 210.....	135
5.6.2 Au départ de composés à méthylène activé	137
5.6.3 Au départ de la pyridine chlorée 213.....	137
5.7 Conclusion	138

6. Conclusion et perspectives	139
Chapitre IV: Etudes par biotechnologies blanches	140
1. Introduction	141
2. Les biotransformations	142
2.1 Avantages et utilisations.....	142
2.2 Les micro-organismes.....	143
2.3 Les biotransformations industrielles	144
2.4 Activation de liaisons C-H non activées.....	145
3. Etudes chimiques de biotechnologie blanche	145
3.1 Production des métabolites du <i>N</i> -Cbz 2-azaspiro[3.4]octane.....	146
3.1.1 Synthèse du <i>N</i> -Cbz 2-azaspiro[3.4]octane	146
3.1.2 Protocole de fermentation sur 22 grammes de substrat.....	146
3.1.3 Suivi HPLC de la bioconversion du <i>N</i> -Cbz 2- azaspiro[3.4]octane	147
3.1.4 Extraction et purification	147
3.1.5 Conclusion.....	148
3.2 Production des métabolites du <i>N</i> -Cbz spiro[azétidine-3,2'-indane]	148
3.2.1 Synthèse du <i>N</i> -Cbz spiro[azétidine-3,2'-indane]	148
3.2.2 Screening des souches de champignons filamenteux : généralités	149
3.2.3 Screening des souches de champignons filamenteux : application	149
3.2.4 Optimisation en erlens.....	150
3.2.5 Identification des métabolites	151
3.2.6 Conclusion.....	151
4. Conclusion et perspectives	151
Conclusion générale	152
Perspectives	156
Partie expérimentale	158
Références bibliographiques	368

Abréviations

Ac	Acétyle
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP	2,2'-Bis-1,1'-binaphtyle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Cat.	Catalyseur
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CM	Métathèse croisée
<i>m</i>CPBA	Acide 3-chloroperbenzoïque
Cy	Cyclohexyle
d	Doublet (RMN)
DABAL-Me₃	Bis(triméthylaluminium)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane adduit
DABCO	1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octane
dba	Dibenzylidèneacétone
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
dd	Doublet de doublet (RMN)
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMD	Diméthyl-dioxirane
DMEDA	<i>N,N'</i> -Diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dt	Doublet de triplet (RMN)
E⁺	Electrophile
EDCI	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EP	Ether de pétrole
eq.	Equivalent
E_R	Energie de résonance
ESI	Ionisation par électrospray
Et	Ethyle
EWG	Groupe électroattracteur
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HMPT	Hexaméthylphosphotriamide
HOBT	Hydroxybenzotriazole
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance

HRMS	Spectroscopie de masse à haute résolution
IBP	(Diacétoxyiodo)benzène
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage (RMN)
J	Jour
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LC-MS	Chromatographie en phase liquide-spectroscopie de masse
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
m	Multiplet (RMN)
Me	Méthyle
MM	Masse molaire
Nu⁻	Nucléophile
PA	Pour analyse
Pf	Point de fusion
Ph	Phényle
Phen	1,10-phénanthroline
PMP	1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine
PPTS	4-Toluènesulfonate de pyridinium
PyBrop	Bromotripyrrolidinophosponium hexafluorophosphate
q	Quadruplet (RMN)
quant.	Quantitatif
qt	Quintuplet (RMN)
RCM	Métathèse de fermeture de cycle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet (RMN)
S_N2	Substitution nucléophile bimoléculaire
t	Triplet (RMN)
t	Température
TA	Température ambiante
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
Tol	Tolyle
Tps	Temps de réaction
Ts	Tosyle
UHP	Urée-péroxyde d'hydrogène
δ	déplacement chimique

Introduction générale

1. Introduction

Depuis plus de deux siècles, la chimie organique ne cesse d'évoluer. Elle continue à susciter une grande curiosité scientifique et à engendrer de nombreux impératifs économiques. Le domaine de la méthodologie de synthèse et celui des applications en synthèse totale font partis des avancées majeures du siècle dernier. En effet, l'accès à des molécules complexes telles que par exemple la plupart des composés issus du milieu naturel a été considérablement facilité par la conception d'outils synthétiques performants. Une des méthodologies possédant aujourd'hui une place privilégiée est celle utilisant la catalyse par les métaux de transition. De nombreux métaux tels que le palladium, le cuivre, le fer, l'or, le platine ou le ruthénium sont utilisés en quantités catalytiques et de manière efficace dans la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Ces nouvelles méthodologies ont trouvé de nombreuses applications, en particulier dans la formation de divers hétérocycles et/ou dans leurs fonctionnalisations.

Les hétérocycles représentent une classe importante dans la chimie organique. Le caractère remarquable de ces motifs se retrouve dans leur structure qui peut réunir à la fois des composés cycliques saturés, partiellement saturés ou aromatiques ainsi que des groupements fonctionnels liés aux hétéroatomes. Ces motifs cycliques se retrouvent dans de nombreuses familles de produits naturels les plus divers (animaux ou végétaux) ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives.

L'obtention de structures hétérocycliques diverses et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse sélectives, efficaces et économiques sont devenus des enjeux importants tant dans le milieu public que privé. Dans le domaine pharmaceutique, par exemple, la découverte de nouvelles cibles biologiques ou celle d'inhibiteurs plus puissants et plus spécifiques reposent de plus en plus sur l'accès à de grandes bibliothèques de molécules et/ou fragments. En chimie combinatoire, ces collections de petites molécules permettent d'augmenter la diversité moléculaire. Contrairement aux substances naturelles, les produits de synthèse peuvent amener rapidement à l'obtention de séries de petites charpentes moins complexes, hautement fonctionnalisables et biologiquement intéressantes.

2. Les composés spiraniques

Les spirocycles ont longtemps été délaissés au profit d'autres molécules hétérocycliques ayant un champ d'application plus étendu dans le domaine thérapeutique. Ce sont des outils chimiques intéressants qui connaissent actuellement un regain d'intérêt important puisqu'ils permettent l'introduction de cycles et de fonctions chimiques de réactivités différentes par le biais de stratégies de synthèse variées.¹ De plus, la présence d'une jonction de type spiranique dans certains produits naturels et composés biologiquement actifs justifie la nécessité de développer de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à ces spirocycles.

2.1 Généralités sur les spirocycles

Un spirocycle est une molécule organique bicyclique dont les deux systèmes cycliques sont unis entre eux par un unique atome, le plus souvent un atome de carbone. En 1900, le célèbre

¹ Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673.

chimiste allemand Adolf Von Baeyer propose une nomenclature pour ces composés,² nomenclature qui sera par la suite adoptée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC).³

La configuration sp^3 du carbone quaternaire de jonction explique la géométrie tridimensionnelle particulière des structures spiraniques. Par conséquent, l'arrangement tétraédrique des liaisons autour du carbone spiro implique que les deux cycles se retrouvent dans des plans perpendiculaires. Ainsi certains composés spiro présentent une chiralité axiale dans lequel la molécule n'a pas de centre stéréogène mais un axe de chiralité. Ces derniers possèdent deux énantiomères sans avoir de carbone asymétrique et les éventuels substituants présents sur les cycles sont dans une disposition fixe qui les rend impossible à superposer (Figure 1).⁴

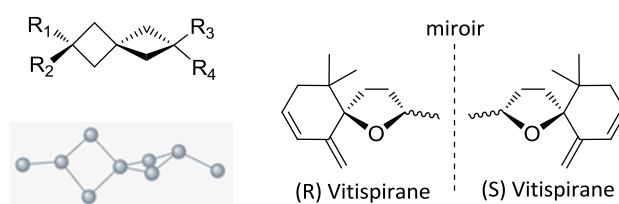


Figure 1 : Chiralité des spirocycles

Le concept de tridimensionnalité est réservé aux spirocycles. En effet, pour des structures aromatiques ou hétéroaromatiques issues de l'espace chimique traditionnel, la troisième dimension n'est accessible que par l'enchaînement de plusieurs motifs. Au contraire, la nature des spirocycles est telle que les trois vecteurs de l'espace sont aisément accessibles (Figure 2).⁵

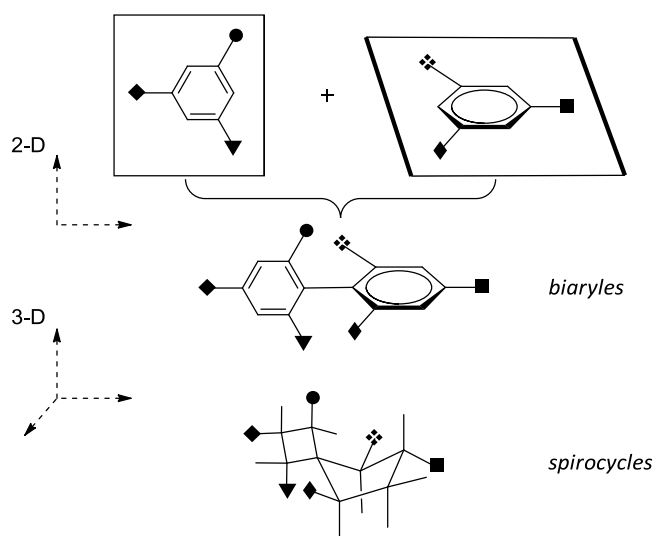


Figure 2 : Comparaison schématique entre le biphenyle et le spiro[3.4]octane

De ce fait, des interactions significatives d'un ligand avec les trois dimensions d'un site de liaison peuvent être réalisées plus facilement en utilisant un noyau spirocyclique qu'avec des systèmes (hétéro)aromatiques plan.

Par la mise en œuvre de ces composés, l'accès à certaines zones spatiales dans des protéines cibles sont envisageables. Plus important encore, la tridimensionnalité apportée par les carbones

² Baeyer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 3771.

³ IUPAC, *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F and H*, Pergamon Press, Oxford, **1979**.

⁴ IUPAC, *Axial Chirality* dans *Compendium of Chemical Terminology* ("Gold Book"), 2^e ed. **1997**.

⁵ Carreira, E. M.; Fessard, T. C. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8257.

hybridés sp^3 peut également entraîner une plus grande sélectivité et donc diminuer certains effets secondaires.⁶ Pour finir, Franck Lovering et son équipe ont démontré qu'il existe une corrélation entre la saturation et certaines propriétés physicochimiques telles que la solubilité, une donnée expérimentale importante dans le cadre de la découverte de médicaments.⁷

2.2 Motifs spiraniques retrouvés dans les produits naturels

Ces charpentes polycycliques peuvent être retrouvées dans des produits naturels pouvant présenter des activités biologiques. Certaines familles de spirocycliques possédant des motifs hétérocycliques intéressants ont été et restent des sources d'inspiration pour le développement d'agents thérapeutiques potentiels. Les structures chimiques sont très variées : certaines contiennent un squelette totalement saturé et d'autres sont partiellement insaturées. Cependant, elles ont un point en commun récurrent avec les produits issus de la nature qui est la présence d'au moins un hétéroatome dans un des cycles. Afin de montrer l'étendue de cette chimie, nous avons sélectionné quelques exemples significatifs de motifs spiraniques retrouvés dans les produits naturels.

2.2.1 Famille des 3,3'-pyrrolidinyloxyindoles

Parmi ces exemples, nous commencerons par citer la famille contenant le motif 3,3'-pyrrolidinyloxyindole qui présente des propriétés structurales intéressantes et une bioactivité significative.⁸ Certaines molécules de cette famille ont été isolées pour la première fois à partir de plantes de la famille des *Apocynaceae* et celle des *Rubiaceae*.⁹ Ce motif hétérocyclique privilégié, dérivé de la tryptamine, forme le noyau de base d'une grande famille d'alcaloïdes naturels dont les avancées récentes en terme de synthèse connaissent un vif intérêt (Figure 3). En effet, le développement de nouvelles méthodes synthétiques a conduit à l'obtention d'analogues souvent plus efficaces et sélectifs que les produits naturels eux-mêmes. Parmi ces alcaloïdes, le noyau spirooxindole non substitué de l'Horsfiline,¹⁰ s'est révélé être une cible intéressante pour les chimistes, avec de nombreuses synthèses reportées. La Strychnofoline possédant une structure plus complexe inhibe la mitose dans un certain nombre de lignées cellulaires, y compris le mélanome B16, le carcinome ascitique d'Ehrlich et l'hépatome HW-165 chez la souris.¹¹ D'autres alcaloïdes de la même famille tels que l'(+)-Alstonisine,¹² ou encore la Chitosénine,¹³ ont pu être isolés et étudiés.

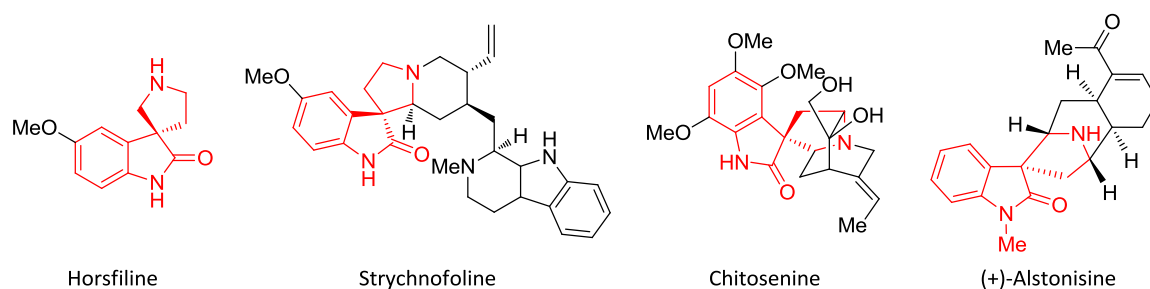


Figure 3 : Représentation d'alcaloïdes à structure spirooxindolique

⁶ Lovering, F. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, 4, 515.

⁷ Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.

⁸ Galliford C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8748.

⁹ Manske, R. H. F. *The Alkaloids*, Vol. 14, Academic Press, New York, **1973**.

¹⁰ Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6527.

¹¹ Bassleer, R.; Depauw-Gillet, M. C.; Massart, B.; Marnette, J.-M.; Williquet, P.; Caprasse, M.; Angenot, L. *Planta Med.* **1982**, 45, 123.

¹² Yang, J.; Wearing, X. Z.; Le Quesne, P. W.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M. *J. Nat. Prod.*, **2008**, 71, 1431.

¹³ Sakai, S.; Aimi, N.; Yamaguchi, K.; Ohhira, H.; Hori, K.; Haginiwa, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 715.

Différentes approches pour la construction de ce motif ont été rapportées. En 2003, Carreira et Marti ont publié une revue sur la synthèse de produits naturels contenant ce système hétérocyclique fusionné.¹⁴ Depuis cette publication, plusieurs méthodes alternatives ont été décrites,¹⁵ et fournissent un panel de réactions intéressantes telles que la cycloaddition [5+2], l'alkylation allylique asymétrique catalysée par le palladium ou encore la réaction multicomposant pour accéder à ces charpentes spirocycliques.

2.2.2 Les spiroindolines

Une deuxième famille de produits naturels a également fait l'objet d'études pour ses propriétés biologiques. Les alcaloïdes contenant un motif indolique ou dihydro-indolique sont difficiles à dénombrer puisque très abondants dans la nature. Parmi eux se trouve les vincalcoïdes,¹⁶ classe importante d'anti-cancéreux représentant la plus ancienne famille d'agents ciblant les microtubules.¹⁷ Ils sont isolés de différentes pervenches tropicales dont le *Catharanthus roseus* (appelé auparavant *Vinca rosea*) reste le plus courant. Les composés spiroindolines sont apparentés aux spirooxindoles par leur squelette partiellement insaturé (Figure 4). La Vinblastine et la Vincristine sont directement extraites alors que d'autres dérivés sont obtenus par hémisynthèse.¹⁸ L'association d'alcaloïdes dihydro-indoliques tels que la Vindoline et d'entités indoliques comme la Catharanthine permet de former ces molécules hétérodimériques.

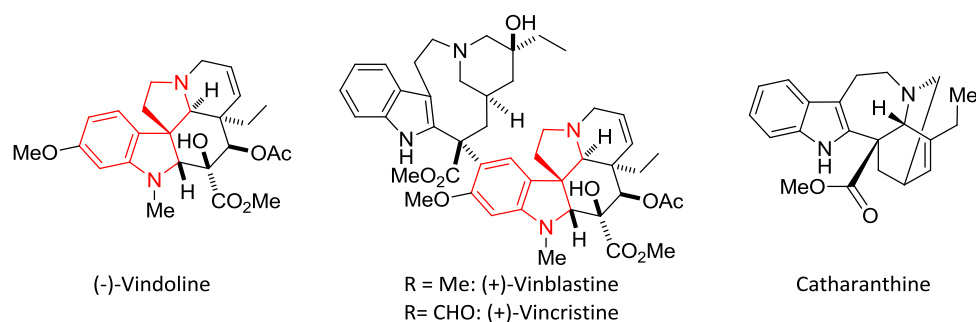


Figure 4 : Vincalcoïdes

2.2.3 En série totalement saturée

Même s'ils ne représentent pas une grande classe de produits naturels, les spirocycles dont le squelette chimique est totalement saturé sont nombreux. Leurs structures et les activités biologiques qui leur sont associées sont très variées.

◆ Charpentes spirocycliques terpénoïdiques

Très récemment, une équipe de l'Université d'Auckland s'est intéressée à l'obtention de produits naturels sesquiterpéniques issus d'éponges marines possédant un carbone spiranique.¹⁹ Malgré les synthèses totales de l'Alotaketol A proposées par Yang et son équipe en 2012,²⁰ puis, par

¹⁴ Marti, C. ; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.

¹⁵ (a) Malinakova, H. C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4083. (b) Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2027. (c) Galliford, C. V.; Martenson, J. A.; Stern, C.; Scheidt, K. A. *Chem. Commun.* **2007**, 631.

¹⁶ Gorman, M.; Neuss, N.; Biemann, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1058.

¹⁷ (a) Jordan, M. A.; Thrower, D.; Wilson, L. *Cancer Research*, **1991**, 51, 2212; (b) Jordan, M.A.; Wilson, L. *Nature Reviews Cancer*, **2004**, 4, 253.

¹⁸ Fahy, J.; Hellier, P.; Breillout, F.; Bailly, C. *Semin. Oncol.* **2008**, 35, S3.

¹⁹ Hubert, J. G.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2715.

²⁰ Huang, J.; Yang, J. R.; Zhang, J.; Yang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8806.

Dalby en 2014,²¹ l'accès par voie chimique au Phorbaketal A n'avait pas encore été réalisé. Le Phorbaketal A et l'Alotaketal A sont des membres représentatifs des familles phorbaketales et alotaketales (Figure 5). Le motif spiroacétal constitue le noyau de ces structures possédant des activités biologiques variées.

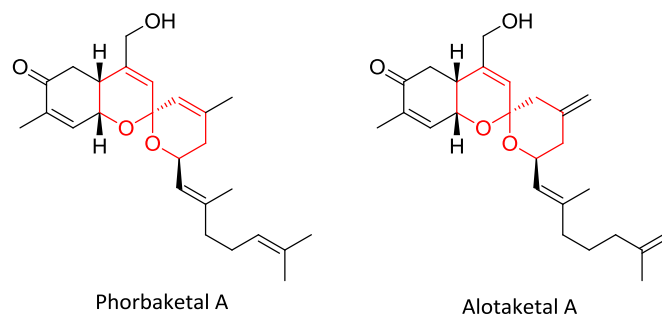


Figure 5 : Structures des spiroacétals Phorbaketal A et Alotaketal A

Dans la famille des terpènes, certains spirocarbocycles sont également représentés (Figure 6).²² Ne contenant aucun hétéroatome dans leur charpente spirocyclique, ils sont les plus nombreux. L'élatol est un sesquiterpène halogéné répertorié dans la famille du Chamigrène,²³ une famille de produits naturels abondante et en constante expansion avec plus de cent membres découverts à ce jour. A l'origine isolé à partir de *Laurencia eletata*, l'Elatol affiche une grande diversité d'activités biologiques²⁴ telles que des activités antibactériennes, antifongiques, anticancéreuses, ou encore antisalissures. La première synthèse totale de l'Elatol a été décrite en 2007 par Stoltz et son équipe.²⁵

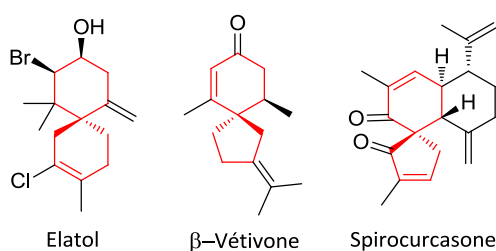


Figure 6 : Représentation de spirocarbocycles terpénoïdes naturels

La β-Vétivone est le composant principal de l'huile de vétiver utilisé pour préparer certains parfums de grande valeur. En comparaison de l'Elatol et de la β-Vétivone, la Spirocurcasone possède un nombre de carbones supplémentaires qui font de lui un diterpène. Quelques-uns des produits diterpéniques isolés ont montré une puissante activité contre L5178Y, une lignée de cellules de lymphome de souris.

◆ Les azaspirocycles saturés

Différents motifs structuraux intégrant un ou plusieurs atomes d'azote sont également retrouvés dans un petit nombre d'alcaloïdes spiraniques (Figure 7). Nous pouvons citer la pipéridine qui est retrouvé par exemple dans l'Histrionicotoxine, alcaloïde neurotoxique présent en quantité

²¹ Xuan, M.; Paterson, I.; Dalby, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5492.

²² Smith, L. K.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 9907.

²³ White, D. E.; Stewart, I. C.; Seashore-Ludlow, B. A.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4668.

²⁴ (a) Campos, A.; Souza, C. B.; Lhullier, C.; Falkenberg, M.; Schenkel, E. P. Ribeiro-do-Velle, R. M.; Siqueira, J. M. *J. Pharm. Pharmacol.* **2012**, *64*, 1146. (b) Martín, J. D.; Pérez, C.; Ravelo, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7801. (c) König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 967.

²⁵ White, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810.

notable dans la peau de certaines grenouilles. D'autres composés contenant un système perhydro spiro 6-6 conserve ces propriétés neurotoxiques. L'Halichlorine et l'Acide pinnaïque contiennent un noyau azaspirocyclique dont l'atome d'azote est situé en position α du carbone spiranique. Isolés à partir d'organismes marins, ces polycycles interviennent dans le traitement de certaines pathologies inflammatoires²⁶ en inhibant, par exemple, de façon sélective l'expression induite par la protéine VCAM-1 (pour Vascular Cell Adhesion Molecule 1).

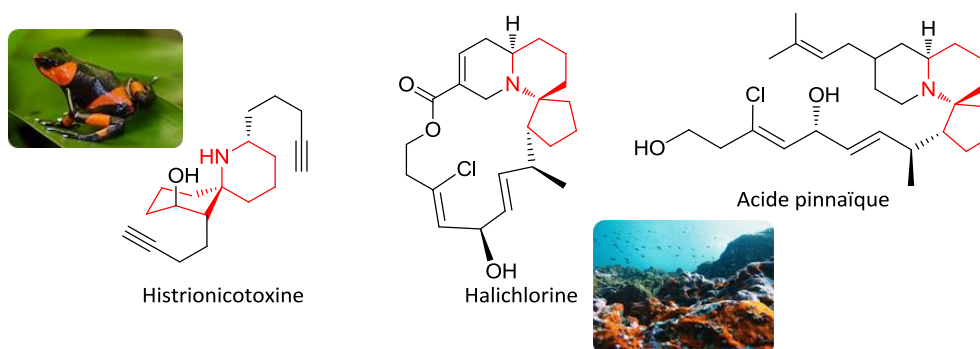


Figure 7 : Représentation du noyau spiropéridinique

Afin de se rendre compte de l'étendue des variations structurales possibles, nous proposerons un dernier exemple d'azaspirocycles à savoir le métabolite FR901483 (Figure 8). Isolé à partir du bouillon de fermentation du champignon *Cladobotryum*, ce composé possède une structure azatricyclique intrigante. En effet, le motif spiropyrrolidinique est intégré à la charpente tricyclique. Ce n'est que tout récemment que Wang et les membres de son équipe ont développé une synthèse totale énantiosélective de FR901483²⁷ et ce, malgré sa complexité structurale.

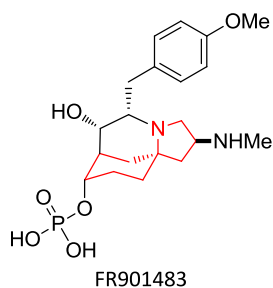


Figure 8 : Exemple de motif spiropyrrolidinique

Les spirocycliques font peu à peu leur place auprès des grandes classes d'hétérocycles étudiées depuis un certain temps. Ce sont des structures intéressantes qui possèdent une orientation particulière dans l'espace. Depuis une dizaine d'années, de plus en plus de publications font leur apparition à ce sujet, ce qui prouve bien l'intérêt notable des chimistes pour ces charpentes spirocycliques.

2.3 Utilisés dans la recherche de médicaments

Pour la conception de médicaments basés sur la structure (SBDD pour Structure-Based Drug Design), les spirocycles composés de cycles à six chaînons ou de plus petites tailles sont, soit rigides soit limités par leur nombre de conformations bien définies. Cette méthode qui évolue très rapidement depuis ces dernières années avec l'explosion de la génomique, de la protéomique et de l'information structurale, exploite la structure 3D de la cible ou du pharmacophore. De ce fait, il est

²⁶ Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867.

²⁷ Ma, A.-J.; Tu, Y.-Q.; Peng, J.-B.; Dou, Q.-Y.; Hou, S.-H.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3604.

donc évident que les spirocycles sont susceptibles d'être plus fréquemment utilisés dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques.²⁸

Depuis quelques années, les récents progrès réalisés dans les méthodes de synthèses permettent d'accéder à une plus grande variété de "building blocks" spirocycliques. Ils permettent également de les incorporer plus facilement dans des molécules pharmaceutiquement actives. Le principal avantage qu'offrent les spirocycles en tant que structure de base est leur tridimensionnalité, ce qui leur offre la capacité de projeter des fonctions dans les trois directions de l'espace.⁵ En raison de ces faits, les squelettes spiro sont de plus en plus utilisés dans la découverte de nouveaux médicaments. Afin de mettre en évidence la polyvalence de ces structures, Zheng et ses collaborateurs ont, dans une revue récente de 2014, regroupé des exemples de molécules synthétiques présentant des activités biologiques connues ou potentielles.¹ Cet article présente le vif intérêt de rassembler un échantillon de molécules décrites ces dernières années dans la littérature pour leur visée médicinale.

2.3.1 Les systèmes spirocycliques à 3 chaînons

Les structures à trois chaînons sont essentiellement des entités dotées d'un motif cyclopropane ou oxirane (Figure 9). Bien que les formes *N*-H et *N*-Me des aziridines soient présentes dans de nombreux produits naturels bioactifs tels que la Mitomycine, leur construction reste un challenge. Malgré tout, leur incorporation dans un noyau spiro sera bientôt rendue possible grâce aux récentes recherches publiées.²⁹

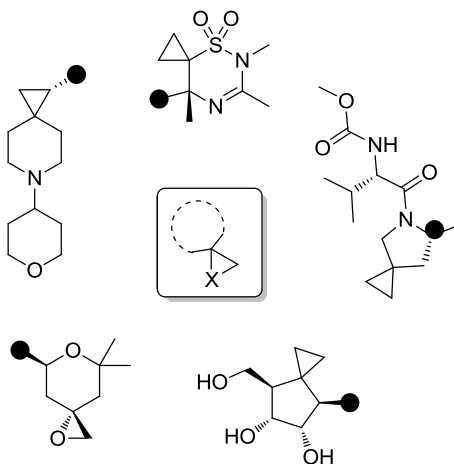


Figure 9 : Représentation de spirocycles à 3 chaînons

L'exemple de l'AM-5262, agoniste du récepteur de l'acide gras libre 1 (FFA1 pour Free Fatty Acid Receptor 1), n'est pas anodin puisqu'il peut être comparé à son analogue non spiranique l'AM-1638 (Figure 10).³⁰ L'introduction d'un motif spiro a permis d'augmenter l'affinité et la sélectivité de la molécule pour le récepteur FFA1 ainsi que d'améliorer *in vivo* la sécrétion d'insuline stimulée par les cellules β et l'homéostasie du glucose.

²⁸ Zheng, Y. J.; Tice, C. M. *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *1*, 831.

²⁹ Jat, J. L.; Paudyal, M. P.; Gao, H.; Xu, Q.-L.; Yousufuddin, M.; Devarajan, D.; Ess, D. H.; Kurti, L.; Falck, J. R. *Science* **2014**, *343*, 61.

³⁰ Wang, Y.; Liu, J.; Dransfield, P. J.; Zhu, L.; Wang, Z.; Du, X.; Jiao, X.; Su, Y.; Li, A.-R.; Brown, S. P.; Kasparian, A.; Vimolratana, M.; Yu, M.; Pattaropong, V.; Houze, J. B.; Swaminath, G.; Tran, T.; Nguyen, K.; Guo, Q.; Zhang, J.; Zhuang, R.; Li, F.; Miao, L.; Bartberger, M. D.; Correll, T. L.; Chow, D.; Wong, S.; Luo, J.; Lin, D. C.-H.; Medina, J. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 551.

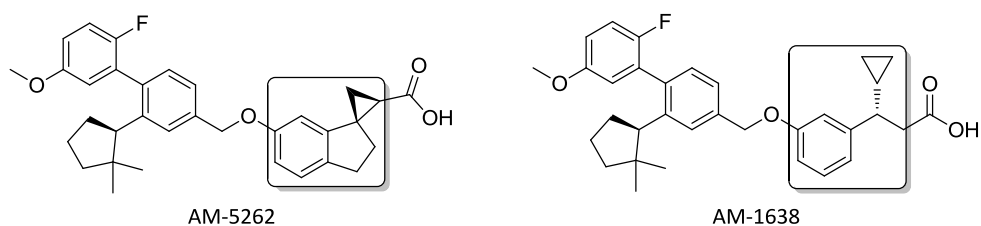


Figure 10 : Structures des antidiabétiques AM-5262 et AM-1638

2.3.2 Les systèmes spirocycliques à 4 chaînons

Dans cette série, les structures azotées concernées possèdent essentiellement le noyau azétidinique plus stable, ce qui permet de faciliter l'incorporation du motif spiro grâce à un nombre important de réactions associées à la réactivité de la fonction amine. Le cyclobutane est également un motif très répandu dans les molécules spirocycliques. Même si les structures majoritaires sont totalement saturées, certaines voient leur noyau spirocyclique fusionné à une partie aromatique (Figure 11).

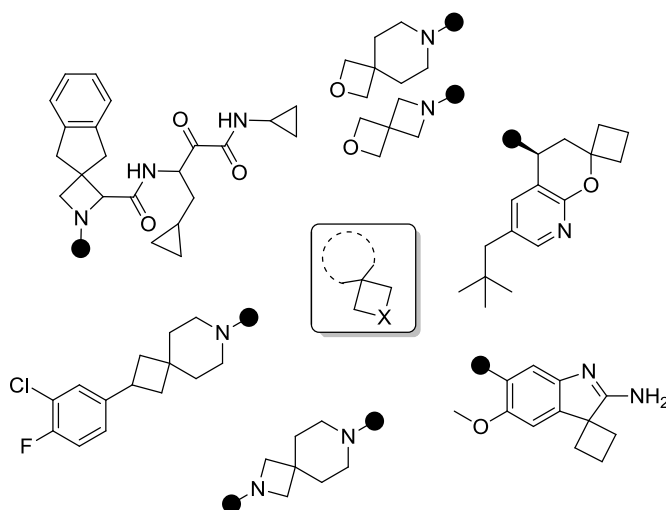


Figure 11 : Représentation de spirocycles à 4 chaînons

Plus récemment, les oxétanes ont attiré l'attention croissante de la communauté scientifique en raison de la présence de ce motif dans le paclitaxel (Taxol), anti-cancéreux naturel (Figure 12).³¹ En effet, le cycle oxétane est une caractéristique structurale importante qui sert dans la stabilisation des microtubules empêchant leur dépolymérisation.

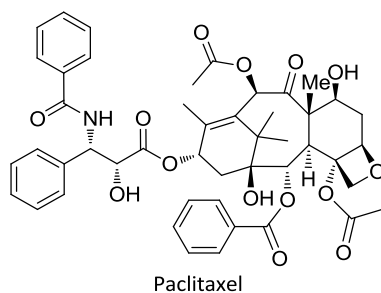


Figure 12 : Structure du Taxol

Le motif spirooxétane a été exploité par les industries Pharmasset et Janssen pour la recherche de nouveaux composés nucléosidiques capables de lutter contre le virus de l'hépatite C

³¹ Priyadarshini, K.; Keerthi Aparajitha, U. *Med Chem.* **2012**, 2, 139.

(VHC). Pour ce faire, le spirocycle 2'-oxétane guanosine diphosphate qui inhibe à la fois le type sauvage NS5B et le type mutant S282T de l'ARN polymérase a été synthétisé (Figure 13).³²

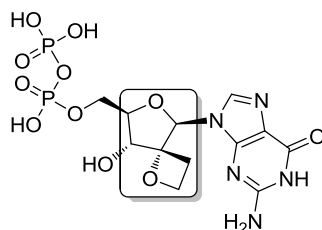


Figure 13 : Composé spirocyclique contenant le motif oxétane

2.3.3 Les systèmes spirocycliques à 5 ou 6 chaînons

La majorité des squelettes spirocycliques décrits dans la littérature incorporant des membres à 5 ou 6 chaînons sont des systèmes fusionnés soit de manière saturée soit partiellement insaturée. Plusieurs médicaments contenant des motifs 5-5 et 5-6 totalement saturés ont été relatés au cours des dernières décennies (Figure 14).³³

Le Fenspiride est une substance chimique développée par les Laboratoires Servier possédant des propriétés antibronchoconstrictrice et anti-inflammatoire. Commercialisé par les Laboratoires Mylan, l'Irbésartan est un antihypertenseur qui appartient à la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Le Fluspirilène est un antipsychotique utilisé dans le traitement de la schizophrénie. Sa découverte remonte en 1963 par la compagnie pharmaceutique Janssen. Un dernier exemple est celui de la Spironolactone qui est un composé organo-sulfuré de la classe des stéroïdes. C'est un antagoniste de la principale hormone minéralocorticoïde, l'aldostérone, ce qui lui confère des activités antihypertensives et diurétiques.

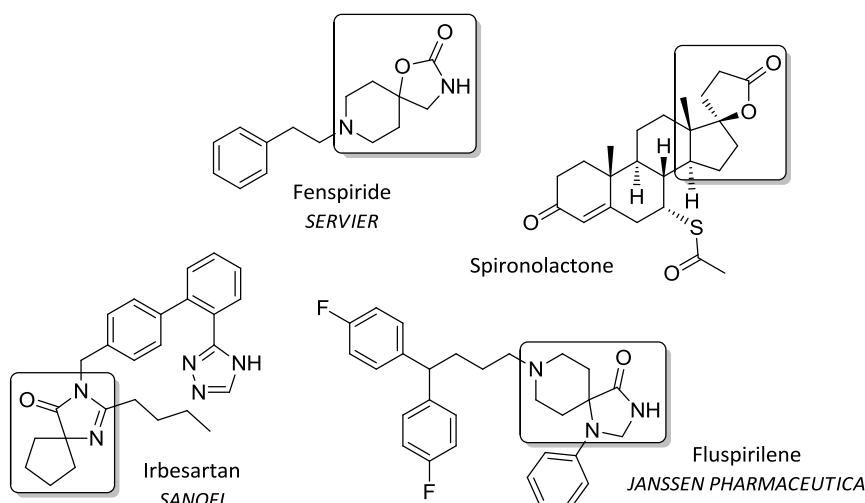


Figure 14 : Médicaments commercialisés contenant des entités spirocycliques à 5 ou 6 chaînons

Etant donné le nombre de molécules décrites possédant une activité biologique intéressante il est très compliqué de les récapituler. Dans de nombreux exemples de molécules potentiellement actives, les structures des spirocycles à 5 ou 6 chaînons possèdent une partie insaturée permettant d'utiliser lors de leur construction une chimie différente telle que les couplages métallo-catalysés

³² Du, J.; Chun, B.-K.; Mosley, R. T.; Bansal, S.; Bao, H.; Espiritu, C.; Lam, A. M.; Murakami, E.; Niu, C.; Micolochick Steuer, H. M.; Furman, P. A.; Sofia, M. J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1826.

³³ Knox, C.; Law, V.; Jewison, T.; Liu, P.; Ly, S.; Frolkis, A.; Pon, A.; Banco, K.; Mak, C.; Neveu, V.; Djombou, Y.; Eisner, R.; Guo, A. C.; Wishart, D. S. *Nucleic Acids Res.* **2011**, *39*, D1035.

(Figures 15 et 16). Les hétéroatomes les plus présents au sein de ces charpentes, toutes confondues, sont l'azote et l'oxygène. Par exemple, les fonctions amines secondaires qui en découlent permettent de relier les motifs spirocycliques au reste de la molécule par des chaînes alkyles.

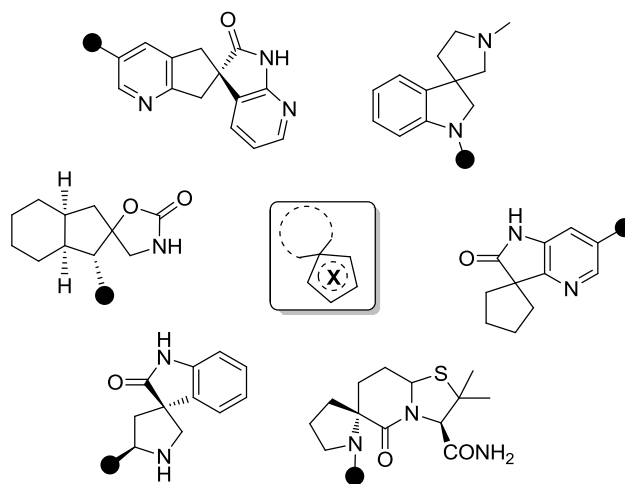


Figure 15 : Représentation de spirocycles à 5 chaînons

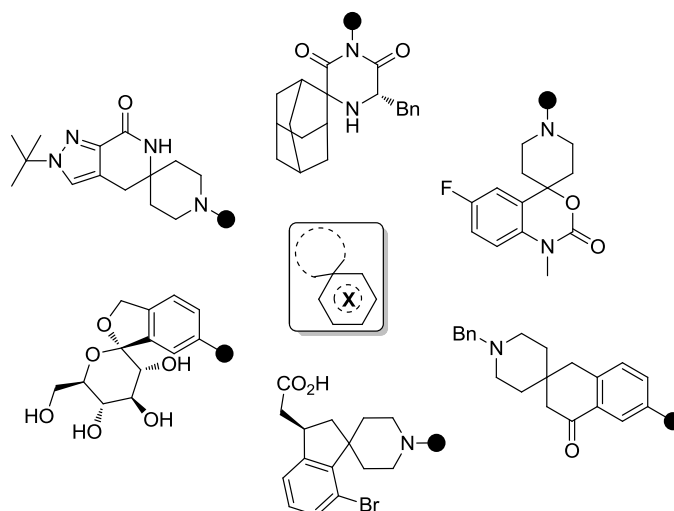


Figure 16 : Représentation de spirocycles à 6 chaînons

La série de molécules présentée à la figure 17 appartient à une classe intéressante d'inhibiteurs d'interactions protéines/protéines. En plus de l'activité biologique associée, les modulations apportées aux structures permettent d'augmenter la diversité moléculaire. Ces composés jouent un rôle dans de nombreux processus biologiques.³⁴ L'équipe de Wang à l'Université du Michigan a découvert une classe d'inhibiteurs basée sur les spiroindoles,³⁵ motif également retrouvé dans plusieurs produits naturels. Ces molécules ont démontré de remarquables activités sur certaines lignées de cellules cancéreuses. En remplaçant le cycle benzénique de l'oxindole par un

³⁴ Wang, S.; Zhao, Y.; Bernard, D.; Aguilar, A.; Kumar, S. *Top. Med. Chem.* **2012**, *8*, 57.

³⁵ Zhao, Y.; Bernard, D.; Wang, S. *BioDiscovery* **2013**, *8*, 4.

hétérocycle (chloropyridine pour RO2468 et chlorothiophène pour RO5353), les Laboratoires Roche ont développé deux nouveaux antagonistes puissants de l'interaction MDM2/p53.³⁶

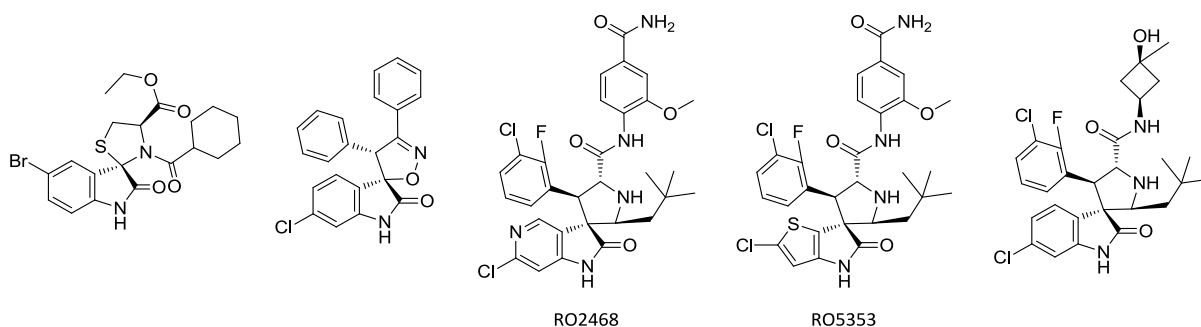


Figure 17 : Inhibiteurs spirooxindoliques de l'interaction MDM2/p53

La variété des structures spirocycliques décrites en seulement quelques années est impressionnante et montre que la tendance structurale évolue peu à peu vers un espace chimique moins connu mais tout aussi attrayant. Il existe une multitude de possibilités si l'on prend en compte la taille des cycles, leur degré de saturation ainsi que l'introduction d'hétéroatomes. Les indications thérapeutiques répertoriées grâce à cet échantillon de spirocycles sont nombreuses et variées : hypertension, diabète, douleur neuropathique, cancer, obésité, etc..

L'une des conséquences de cet engouement pour les spirocycles réside dans le développement de nouvelles stratégies de synthèse permettant leur introduction dans des composés biologiquement actifs. Les plus anciennes méthodes de synthèse pour la construction du carbone spiranique sont remplacées par de nouvelles approches souvent plus efficaces et plus rapides.

3. Méthodes de synthèse pour la construction de spirocycles

Lors du "design" de nouvelles substances bioactives, l'une des stratégies employée afin de rigidifier un ligand trop flexible est d'introduire un cycle. La rigidification ou restriction conformationnelle d'un ligand flexible est une stratégie souvent utilisée dans la conception de médicaments.³⁷ Elle permet de minimiser la perte entropique associée au ligand qui doit adopter une conformation préférentielle pour la liaison avec une ou plusieurs cibles biologiques. Les conséquences de cette action sont : une meilleure activité pour une cible biologique donnée, une meilleure sélectivité pour les isoformes et une réduction de la possibilité de métabolisme des médicaments. L'isomérisation conformationnelle joue un rôle important tant dans l'activité de la plupart des produits pharmaceutiques commerciaux que pour celle des composés en cours d'évaluation clinique ou préclinique. Cette méthode efficace peut être améliorée par l'ajout de squelettes spirocycliques.

De nos jours, les chimistes prennent de plus en plus part à la mise au point de nouvelles stratégies pour la construction de spirocycles. Plusieurs revues sont consacrées aux différentes approches décrites dans la littérature. En 1999, Sannigrahi a publié un article particulièrement intéressant traitant des approches générales stéréochimiquement contrôlées utilisées pour la fabrication des composés spirocycliques.³⁸ Ce n'est que dix ans après que Khota et ses collègues présentent un deuxième papier traitant des mêmes aspects synthétiques impliquant la formation de

³⁶ Zhang, Z.; Chu, X.-J.; Liu, J.-J.; Ding, Q.; Zhang, J.; Bartkovitz, D.; Jiang, N.; Karnachi, P.; So, S.-S.; Tovar, C.; Filipovic, Z. M.; Higgins, B.; Glenn, K.; Packman, K.; Vassilev, L.; Graves, B. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2014**, 5, 124.

³⁷ Fang, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. *Future Med. Chem.* **2014**, 6, 885.

³⁸ Sannigrahi, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9007.

centres spirocycliques.³⁹ Ces auteurs ont ainsi couvert les avancées majeures réalisées depuis 1999. A ce jour, d'autres revues plus spécifiques sont recensées. Gregory Dake s'est intéressé plus particulièrement à la construction des 1-azaspiro[4.5]décanes et des 1-azaspirocycles apparentés.⁴⁰ Dans une publication du journal *Chemical Society Reviews* écrite par Ramon Rios en 2012, sont résumées les méthodologies énantiosélectives pour la synthèse de spirocycles.⁴¹ En 2014, Carriera et Fessard se sont penchés sur les méthodes synthétiques et les opportunités qu'offrent les systèmes spirocycliques à quatre chaînons;⁵ pour finir, plus récemment, des chercheurs de l'Université de Durham ont mis à profit leurs connaissances sur les spirocarbocycles pour présenter les dernières stratégies de synthèse amenant à des motifs structuraux importants retrouvés dans les médicaments et les produits naturels.²²

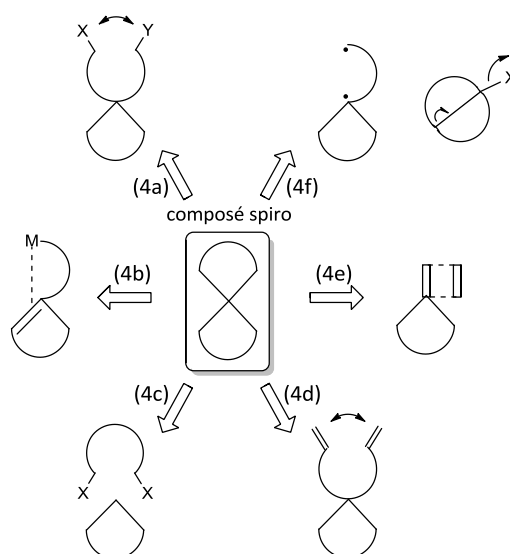


Figure 18 : Diverses approches pour la construction de spirocycles

Pour chaque stratégie de synthèse énoncée dans cette partie, eu égard aux données exhaustives déjà existantes dans la littérature, seuls quelques exemples seront abordés. Les méthodes de synthèse présentées sont les suivantes :

- Fermeture de cycles à partir de composés fonctionnels disubstitués ;
- Procédés par catalyse métallique ;
- Méthodes d'alkylation ;
- Fermeture de cycles par métathèse ;
- Réactions de cycloaddition ;
- Autres stratégies.

Le principe est de donner un aperçu des nombreuses réactions permettant l'élaboration de spirocycles aujourd'hui décrites mais également de développer plus en détail les méthodologies que nous envisageons d'utiliser lors de nos travaux.

3.1 A partir de composés fonctionnels disubstitués

L'accès aux structures spirocycliques est depuis longtemps réalisé au départ d'intermédiaires réactionnels possédant deux chaînes fonctionnelles portées par un carbone quaternaire. Ces deux

³⁹ Kotha, S.; Deb, A. C.; Chandra, D.; Lahiri, L.; Manivannan, E. *Synthesis* **2009**, 165.

⁴⁰ Dake, G. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3467.

⁴¹ Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1060.

chaines fonctionnelles sont ensuite jointes afin de générer le deuxième cycle du système spiro. Plutôt que de décrire toutes les méthodes de transformation permettant d'obtenir ces intermédiaires réactionnels, la Figure 19 regroupe les structures et groupes fonctionnels de départ les plus couramment utilisés.

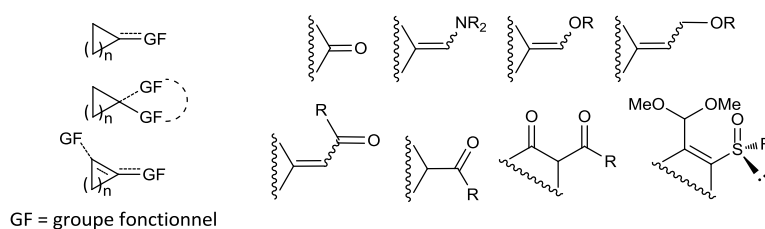


Figure 19 : Groupes fonctionnels de départ

3.1.1 Condensation de Dieckmann

La condensation de Dieckmann est la base de l'approche de Provencal et Leahy pour la synthèse des spirocyclopentanones.⁴² Après avoir suivi la séquence classique, à savoir par condensation de Dieckmann suivie d'une hydrolyse puis d'une décarboxylation, le diester **1.2** fournit le composé spirocyclique **1.3** (Schéma 1). A noter que l'intermédiaire **1.2** a été préparé à partir de la cétone **1.1** par une suite de réactions dont l'une est stéréocontrôlée.

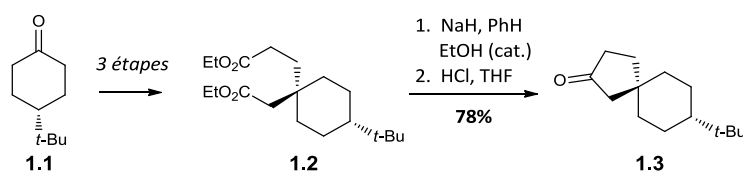


Schéma 1

3.1.2 Réaction de Wittig

La première spirocyclisation faisant intervenir un réactif de Wittig remonte à 1977 avec les travaux de Dauben qui a imaginé une méthode générale pour préparer la charpente spirocyclique fonctionnalisée [4.5] constituant le cœur de divers sesquiterpènes tels que les spirovétivanes.⁴³ L'étape clé dans cette synthèse est la formation de l'ylure de phosphore **2.1** qui, une fois préparé, donne lieu à une réaction intramoléculaire de Wittig avec le groupe carbonyle de l'aldéhyde permettant de générer le fragment spiro **2.2** (Schéma 2).

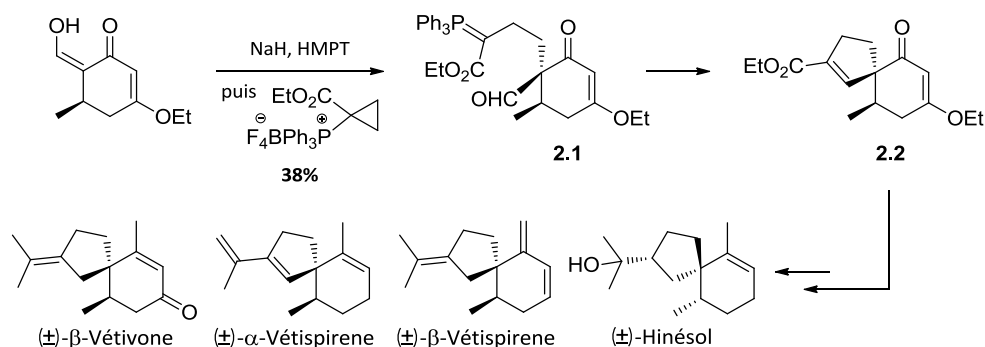


Schéma 2

⁴² Provencal, D. P.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5496.

⁴³ Dauben, W. G.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7307.

3.1.3 Réaction d'aldolisation

L'aldolisation est une réaction puissante de création de liaisons carbone-carbone.⁴⁴ Un contrôle stéréochimique est possible *via* l'utilisation d'aldéhydes ou d'auxiliaires de départ chiraux. De plus, cette version asymétrique peut fonctionner de manière catalytique grâce à des acides de Lewis chiraux.⁴⁵ Cette approche a été utilisée en tant qu'étape clé dans la construction d'une grande variété de spirocycles [4.5] et [4.6]. Parallèlement, des dérivés du 2-cyclohexénylbenzothiazole ont également été exploités par Corey et Boger dans des réactions stéréocontrôlées.⁴⁶ Par exemple, l'hydratation du groupement acétylène de l'intermédiaire **3.1** permet de générer le précurseur **3.2.**, composé conduisant à la spiroénone **3.3** *via* des conditions d'aldolisation et crotonisation (Schéma 3).

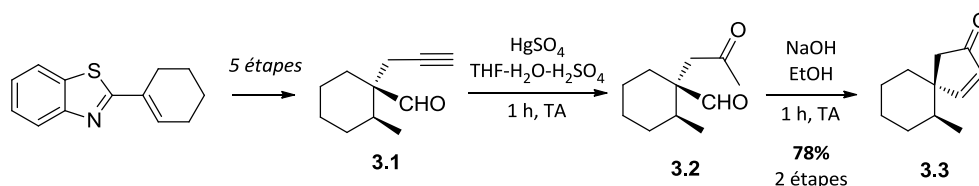


Schéma 3

3.1.4 N-alkylation : construction d'azaspirocycles

Cette dernière méthode fait intervenir la réactivité d'un hétéroatome, principalement pour la création de liaisons carbone-azote.⁴⁷ Nous nous sommes particulièrement intéressés à cette stratégie pour la synthèse de nos azaspirocycles figurant dans l'un des chapitres de ce manuscrit. En 1991, une équipe japonaise a rapporté la synthèse totale de la (-)-Sibirine, molécule possédant un motif azaspiro[5.5] que l'on retrouve dans certains alcaloïdes issus de plantes.⁴⁸ L'étape de cyclisation fait intervenir une réaction de N-alkylation par substitution d'un motif nucléofuge. L'anion né du benzylcarbamate **4.1** par déprotonation à l'aide d'une base forte, attaque le carbone au pied du groupement mésyle qui fait office de groupe partant afin de produire le noyau spirocyclique recherché **4.2** (Schéma 4).

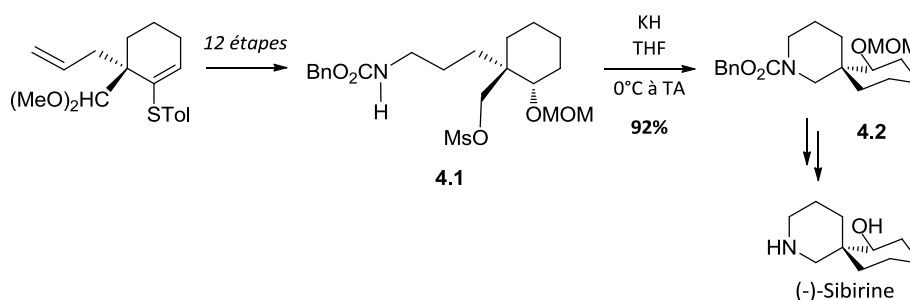


Schéma 4

D'autres groupements activés tels que les tosyloxy ou les époxydes peuvent être utilisés pour accéder à des azaspirocycles.

Dans le cadre d'une approche synthétique destinée à préparer l'alcaloïde FR901843, Bonjoch et ses collaborateurs ont réalisé l'allylation de l'intermédiaire benzylimine généré à partir de la

⁴⁴ Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7506.

⁴⁵ Machajewski, T.; Wong, C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1352.

⁴⁶ Corey, E. J.; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 13.

⁴⁷ Yeston, J. *Science* **2016**, *353*, 258.

⁴⁸ Imanishi, T.; Kurumada, T.; Maezaki, N.; Sugiyama, K.; Iwata, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1409.

cétone **5.1** (Schéma 5)⁴⁹ L'iodoamination réalisée entre l'alcène présent dans l'intermédiaire aminoallylé **5.2** et l'iode fournit l'azaspirocycle *N*-alkylé iodé **5.3** avec un bon rendement.

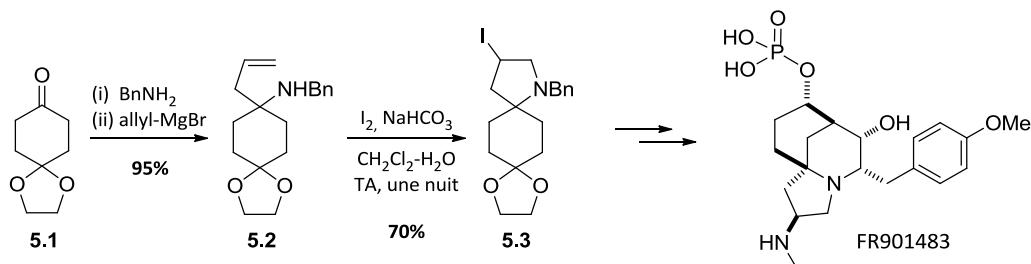


Schéma 5

3.1.5 Conclusion

La liste des différentes stratégies mises en jeu à partir de composés fonctionnels disubstitués n'est bien sûr pas exhaustive. Les produits de départ sont nombreux et permettent, après transformations, souvent stéréochimiques, d'élaborer le carbone tétrahédrique. Les intermédiaires réactionnels obtenus sont ensuite engagés dans différentes séquences de cyclisation pour former le deuxième cycle et ainsi accéder aux systèmes spiraniques.

3.2 Catalyses par les métaux

Une large variété de composés spirocycliques ont été préparés *via* un processus de catalyse par les métaux de transition. Cette méthode très peu répandue dans la synthèse de produits naturels spirocycliques néanmoins sélectionnée pour la création de "building blocks" peut servir de base dans la recherche de médicaments. Les exemples répertoriés dans la littérature concernent essentiellement des spirocarbocycles,⁵⁰ ce qui n'empêche pas, dans certains cas, la présence d'hétéroatomes au sein de la structure.⁵¹

La création de liaison carbone-carbone est une préoccupation constante des chimistes. Le développement d'outils de synthèse performants a conduit à l'élaboration de molécules de plus en plus complexes. La découverte de nouvelles méthodes de création de liaisons carbone-carbone mettant en jeu l'utilisation de métaux de transition, fait l'objet d'une étude constante lors de l'élaboration de nouveaux agents thérapeutiques.

3.2.1 Utilisation du palladium

Dans ses états d'oxydation usuels, le palladium constitue un excellent moyen pour conduire au couplage croisé. La synthèse de composés spirocycliques par l'utilisation du palladium comme catalyseur est assez répandue et remonte à la fin du siècle dernier.

Par exemple, la formation de liaisons carbone-carbone *via* la réaction asymétrique de Heck a été utilisée par Overman et *al.* en 1992 pour générer des spirooxindoles.⁵² Les composés **6.1** et **6.2** ont ainsi été synthétisés à partir des iodures d'aryles correspondants par cyclisation catalysée au palladium en présence d'un ligand asymétrique (Schéma 6).

⁴⁹ (a) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbo, G.; Peidro, E.; Sole, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8387. (b) Bonjoch, J.; Diaba, V.; Puigbo, G.; Sole, D.; Segarra, V.; Santamaría, L.; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2891.

⁵⁰ D'Yakonov, V. A.; Trapeznikova, O. A.; Meijere, A.; Dzhemilev, U. M. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 5775.

⁵¹ Franz, A. K.; Hanhan, N. V.; Ball-Jones, N. R. *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 540.

⁵² Ashimori, A.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571.

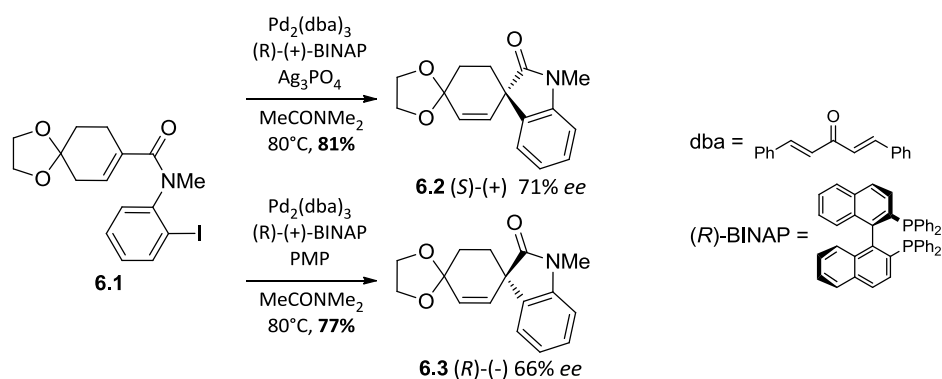


Schéma 6

D'autres exemples de cyclisation par catalyse au palladium rendent compte de l'étendue des structures potentiellement accessibles. Dans ce cadre, Trost a développé des conditions de carbopalladation pour la synthèse de diènes spirocycliques **7.3** et **7.4** à partir, respectivement, des énynes **7.1** et **7.2** (Schéma 7).⁵³

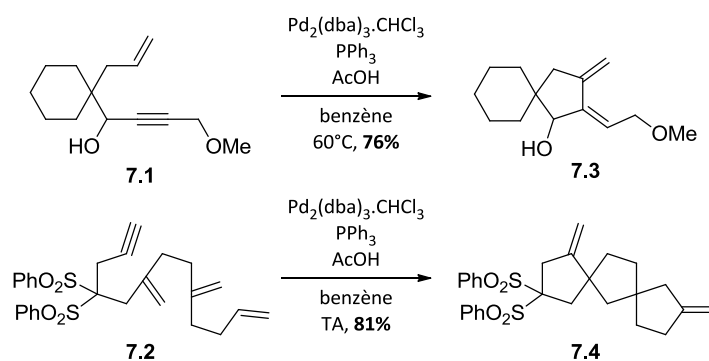


Schéma 7

En parallèle, l'addition intramoléculaire énantiosélective d'éthers d'énol silylés **8.1** sur une fonction Pd-alcyne activée a permis la formation de l'adduit cyclopentane méthylénique **8.2** qui possède une structure azaspirocyclique (Schéma 8).⁵⁴ Différents complexes palladiés dont le ((R)-Binaphane)Pd(OH₂)₂(OTf)₂ ont été étudiés dans cette publication.

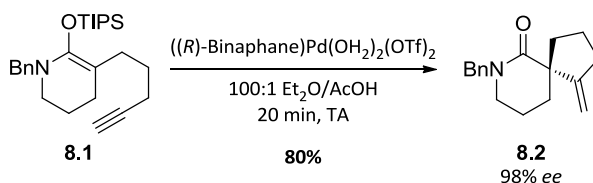


Schéma 8

3.2.2 Utilisation du nickel

La spirocyclopentanone **9.3** a été synthétisée par Moretó et son équipe à partir de dérivés tosylpropargylénique (Schéma 9).⁵⁵ Cette stratégie implique une addition catalysée au nickel du composé bromé **9.1** sur une première extrémité de la triple liaison suivie par une réaction de carbonylation sur l'autre extrémité. L'espèce intermédiaire acylnickel **9.2** subit ensuite une cyclisation pour fournir le motif spirocyclique. Dans cet exemple, deux centres asymétriques sont

⁵³ (a) Trost, B. M.; Lee, D. C.; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651. (b) Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701.

⁵⁴ Corkey, B. K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2764.

⁵⁵ Pages, L.; Llebaria, A.; Camps, F.; Molins, E.; Miravittles, C.; Moreto, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10449.

créés. A noter que, la diastéréosélectivité est satisfaisante mais les rendements plutôt modestes (9-50%), principalement parce que l'intermédiaire alcylnickel peut subir une réaction concurrente à savoir une cyclisation 6-*endo*-trigonale.

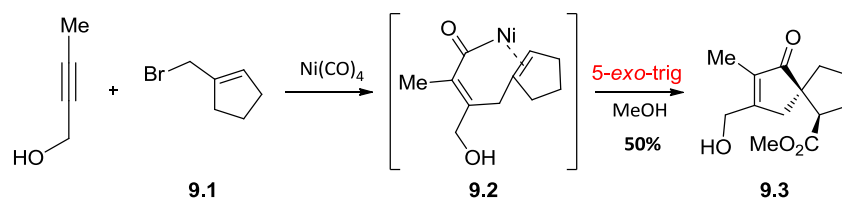


Schéma 9

3.2.3 Utilisation du cuivre

Depuis plusieurs années, la réaction d' α -arylation métallo-catalysée de fragments énoles est une méthode largement utilisée pour la formation de liaisons carbone-carbone. Elle a également trouvé des applications dans la synthèse totale de produits naturels.⁵⁶ Le métal le plus couramment employé est le palladium ; mais depuis peu la réaction de Hurtley utilisant des sels de cuivre comme catalyseur a été remise au goût du jour et connaît un grand regain d'intérêt.⁵⁷

Des chercheurs ont décrit la synthèse de β -céto-lactames spirocycliques par un processus de couplage oxydatif catalysé au cuivre (Schéma 10).⁵⁸ En présence d'une quantité catalytique de sels de cuivre(II), l'amide **10.1** subit une réaction de couplage oxydatif afin de fournir le double noyau spirocyclique β -lactame **10.2**.

Ces nouvelles conditions ont permis d'augmenter la complexité moléculaire et de fournir pour la première fois des exemples de lactames hautement fonctionnels. Ces entités chimiques ne sont pas seulement structurellement intéressantes mais constituent également des blocs de construction utiles pour la synthèse de composés biologiquement actifs.

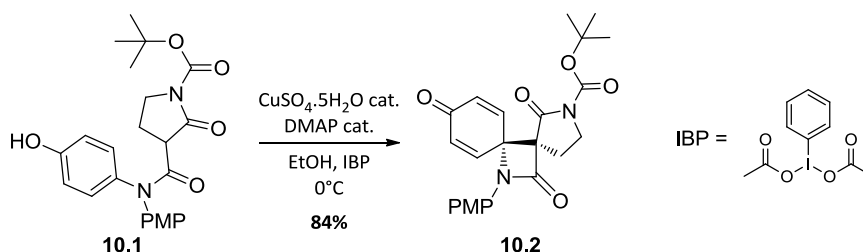


Schéma 10

3.2.4 Conclusion

Il existe un grand nombre de métaux de transition pouvant intervenir dans une spirocyclisation. Outre le palladium, le nickel et le cuivre, le titane,⁵⁹ le zirconium,⁶⁰ ou encore le chrome⁶¹ en font également partie.

⁵⁶ MacKay, J. A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421.

⁵⁷ (a) Hurtley, W. R. H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870. (b) Aalten, H.L.; Van Koten, G.; Goubitz, K.; Stam, C. H. *Organometallics*, **1989**, *8*, 2293. (c) Evano, G.; Blanchard, N. *Copper-mediated cross-coupling reactions* (chapitre 8.), **2013**.

⁵⁸ Xu, Z.; Huang, K.; Liu, T.; Xie, M.; Zhang, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4923.

⁵⁹ Kondakov, D. Y.; Wang, S.; Negishi, E-I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3803.

⁶⁰ Yamaura, Y.; Hyakutake, M.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7615.

⁶¹ (a) Semmelhack, M. F.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5924. (b) Semmelhack, M.F.; Harrison, J. J.; Thebtaranonth, Y. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3275.

De nombreuses combinaisons catalyseurs/ligands sont possibles. Cependant, les systèmes catalytiques obtenus sont souvent substrat-dépendants ayant pour conséquence un travail de recherche long et fastidieux. Malgré les difficultés mentionnées, cette stratégie peut amener à la construction de charpentes spirocycliques intéressantes hautement fonctionnelles pouvant servir de précurseurs pour la synthèse de composés potentiellement actifs.

3.3 Réactions d'alkylation

Une autre stratégie pour élaborer des centres spiraniques réside dans la réaction d'alkylation. De nombreux chercheurs se sont intéressés au développement de diverses voies de synthèse pour accéder à des charpentes existantes ou à de nouveaux motifs spirocycliques. Parmi les diverses données décrites dans la littérature, quelques exemples ont été sélectionnés afin de montrer l'étendue de cette réaction.

3.3.1 Alkylation intramoléculeire – Utilisation de composés dihalogénés

La double attaque d'un nucléophile riche en électrons sur un électrophile de type dihalogéné entraîne la formation en une seule étape de composés spirocycliques.

En utilisant une réaction d'alkylation intramoléculeire, Posner et Hamill ont synthétisé la β -vétivone (Schéma 11 et Figure 6).⁶² Dans un premier temps, la lactone **11.1** réagit avec un dérivé dihalogéné à la fois allylique et homoallylique tel que **11.2** selon un processus intermoléculeire puis dans un second temps de façon intramoléculeire pour donner la spiro lactone **11.4**. A noter que la réaction nécessite la formation transitoire de l'intermédiaire réactionnel monohalogéné **11.3**. Pour achever la séquence, une série de transformations permet de convertir la spiro lactone **11.4** en β -vétivone.

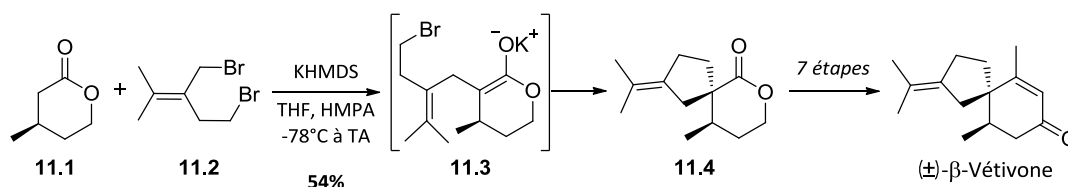


Schéma 11

Le spirobis(indane) **12.3** a été préparé en traitant le composé tribromé **12.1** avec un dérivé de la 1-indanone **12.2** en présence d'hydrure de sodium (Schéma 12).⁶³ Cependant le rendement reste très modeste (17%), ce qui est le cas pour d'autres réactions du même genre.⁶⁴

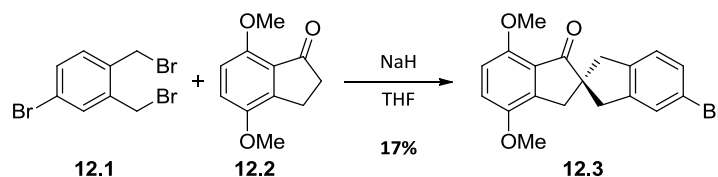


Schéma 12

⁶² Posner, G. H.; Hamill, T. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6031.

⁶³ Sakata, Y.; Nakashima, S.; Goto, Y.; Tatemitsu, H.; Misumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8979.

⁶⁴ (a) Naik, S. N.; Pandey, B.; Ayyangar, N. R. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 633. (b) Kotha, S.; Deb, A. C.; Chattopadhyay, S. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 128.

3.3.2 Addition de Michael

Le composé bicyclique **13.3** contenant un squelette [4.5] et une double liaison en position α du carbone spiranique a été assemblé à partir d'un double réactif de Grignard **13.1** (Schéma 13).⁶⁵ Cannone et *al.* ont utilisé le cuprate issu du réactif **13.1** qu'ils ont condensé sur la 1-chlorocyclopent-1-èn-3-one **13.2** pour générer le composé spirocyclique avec un bon rendement. La régénération de la double liaison conjuguée par le départ de l'atome de chlore est suivie par la fermeture stéréosélective du cycle depuis le côté opposé.

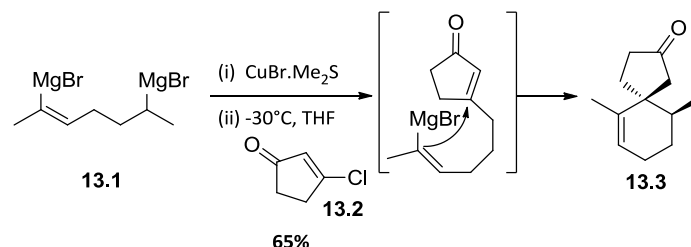


Schéma 13

Le traitement du composé **14.1** par un acide de Lewis, en présence du (*S,S*)-cyclohexane-1,2-diol, permet d'accéder à la dicétone **14.2** avec un bon excès énantiomérique (85% *ee*) (Schéma 14).⁶⁶ A noter que le mécanisme fait appel à une addition de Michael.

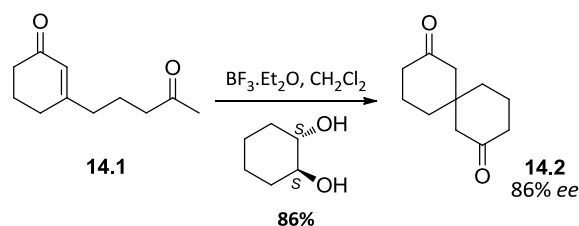


Schéma 14

La formation d'imines,⁶⁷ d'allyles silanes,⁶⁸ d'ynoates,⁶⁹ ou l'utilisation d'espèces au mercure⁷⁰ sont également utilisées pour réaliser des additions de Michael intramoléculaires et générer des motifs spiraniques.

3.3.3 Cyclisation d'époxydes : accès aux azaspirocycles

Dans une synthèse convergente de la (+)-Nitramine, Tanner et He ont utilisé l'époxydation de Sharpless asymétrique énantiosélective afin de préparer l'un des deux synthons clés requis à partir du cyclohexène **15.1** (Schéma 15).⁷¹ L'intermédiaire **15.2** subit une ouverture intramoléculaire de son époxyde en présence de butyllithium. Ce traitement permet de générer l'anion en α du motif sulfonyle qui se condense sur l'époxyde pour former l'azaspirocycle **15.3**, précurseur dans la synthèse de la (+)-Nitramine.

⁶⁵ Canonne, P.; Boulanger, R.; Angers, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5861.

⁶⁶ Suemune, H.; Takahashi, Y.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1858.

⁶⁷ d'Angelo, J.; Ferroud, C.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6511.

⁶⁸ (a) Yamamoto, Y.; Furuta, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3971. (b) Schinzer, D.; Allagianis, C.; Wichmann, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3851.

⁶⁹ Brands, K. M. J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1677.

⁷⁰ (a) Huang, H.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2773 (b) Huang, H.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7889.

⁷¹ G Tanner, D.; He, H. M. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4309.

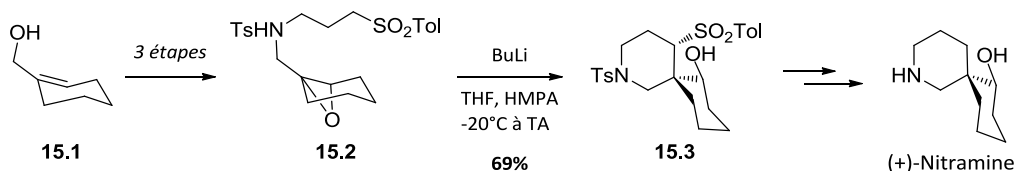


Schéma 15

3.3.4 Conclusion

Depuis la fin du siècle dernier, les stratégies d'alkylation n'ont cessé de permettre un accès rapide aux synthons spirocycliques. Les références à ce sujet sont nombreuses, tant pour les possibles applications dans la synthèse de composés naturels que pour l'élaboration de produits synthétiques.

3.4 Métathèse cyclisante

La métathèse cyclisante ou de fermeture de cycle (RCM pour Ring-Closing Metathesis) des alcènes est l'une des méthodes les plus efficaces pour générer des motifs cyclopenténiques ou cyclohexéniques spiroannelés. Ces tailles de cycle sont couramment retrouvées dans les structures des composés naturels biologiquement actifs. Même si la stratégie de la RCM devrait se retrouver dans la rubrique de la fermeture de cycles à partir de composés fonctionnels disubstitués 4.a ou celle de la catalyse par les métaux 4.b, nous avons choisi de lui donner sa propre section au vu de son caractère unique.

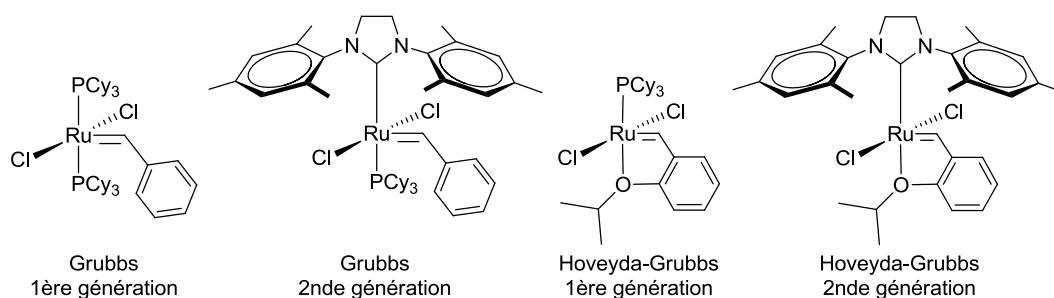


Figure 20 : Catalyseurs de Grubbs de première et seconde génération

3.4.1 Principe et mécanisme de la métathèse d'oléfines

Ce n'est qu'à partir du début des années 1990 que cette stratégie s'est révélée être un outil synthétique puissant en chimie organique. A noter que cette stratégie a valu le prix Nobel en 2005 à Y. Chauvin, Richard R. Schrock et Robert H. Grubbs pour "le développement de la méthode de métathèse en synthèse organique". C'est une réaction organique d'échange de fragments vinyliques entre différents alcènes provenant d'une ou plusieurs molécules, catalysée par des carbènes de métaux de transition. Les catalyseurs les plus utilisés en synthèse organique sont ceux de Schrock au tungstène,⁷² peu stables à l'air mais très réactifs, de Grubbs de 1^{ère} et 2^{ème} génération et d'Hoveyda-Grubbs (Figure 20). Contrairement aux autres catalyseurs intervenant dans la métathèse des oléfines, les catalyseurs de Grubbs peuvent être manipulés sans aucun équipement spécial, tolèrent la présence d'autres groupements fonctionnels et ne sont pas altérés lors de leur mise en réaction dans un solvant. De plus, ces réactions sont devenues beaucoup plus faciles et polyvalentes avec l'arrivée des entités de deuxième génération, qui ont une meilleure stabilité vis-à-vis de l'oxygène de l'air et l'humidité.

⁷² Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342.

Ces catalyseurs peuvent être employés dans plusieurs types de réactions de métathèse d'oléfine dont les plus classiques sont : la métathèse croisée (CM), la fermeture de cycle (RCM) et l'ouverture de cycle associée à une autre réaction de métathèse. Toutes trois présentent certaines caractéristiques qui leur sont propres (Figure 21).

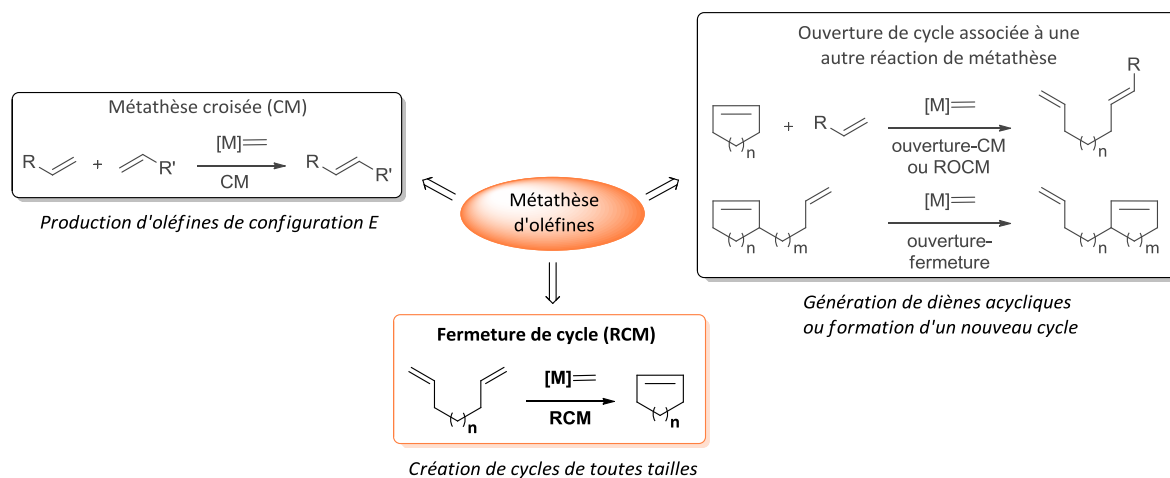


Figure 21 : Trois des principales réactions de métathèse d'oléfines

Proposé pour la première fois par Chauvin et Hérisson,⁷³ le mécanisme de la métathèse d'oléfines repose sur un enchaînement de cycloadditions/cycloréversions [2+2] qui implique des espèces métallacyclobutanes obtenues par l'intervention d'un métal-carbène agissant comme catalyseur. La libération d'éthylène dans le milieu permet de déplacer l'équilibre vers la formation de l'oléfine recherchée, chaque étape de ce mécanisme étant réversible.

Dans le cas des spirocycles, la principale réaction étudiée est celle de la métathèse par fermeture de cycle (RCM) sans, toutefois, négliger la stratégie par ouverture de cycle associée à une métathèse croisée (ROCM). Pour notre part, nous nous sommes intéressés au cycle catalytique supposé dans le cas de la RCM (Figure 22).

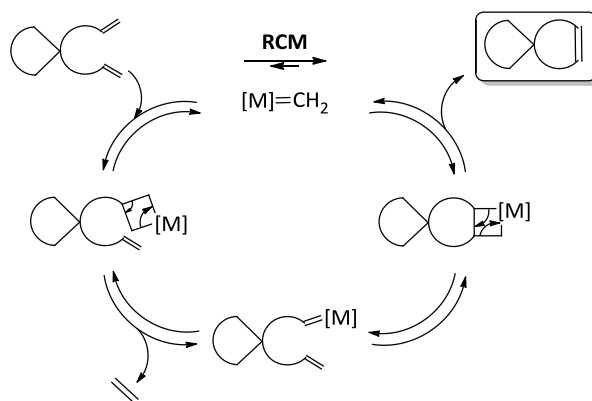


Figure 22 : Mécanisme de la RCM

3.4.2 Préparation de spirocarbocycles par RCM

En général, la préparation de spirocarbocycles par métathèse est réalisée en utilisant des substrats contenant des groupes *gem*-dialcényles, le plus souvent diallyles, ou un groupe alcényle et un cycle cyclopentène adjacent. Le groupe de recherche de Meyers a reporté la formation de la

⁷³ Hérisson, J.-L. ; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

spirocyclohexénone **16.2** par RCM à partir d'un intermédiaire diallylique **16.1** (Figure 16).⁷⁴ Dans le cadre de la synthèse d'acides aminés cycliques, Undheim et *al.* ont décrit la génération du spirohétérocycle **16.4**, intermédiaire obtenu *via* une étape de fermeture de cycle utilisant le réactif de Grubbs I en tant que catalyseur.⁷⁵

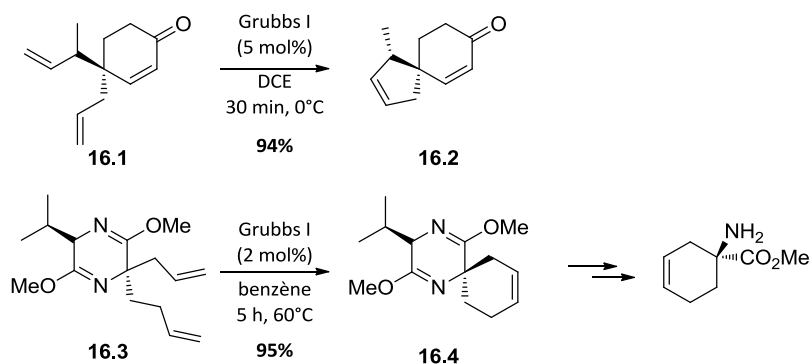


Schéma 16

De nombreux autres exemples dont certains concernent divers produits naturels sont reportés dans la littérature. En 2008, le groupe de Stoltz a mené à bien la synthèse totale de la (+)-Laurencenone B et de l'(+)-Elatol en utilisant la RCM comme étape clé au départ de la dérivé 6-(2-chloroallyl)-6-(2-méthylbutèn-4-yl) cyclohexénone **17.1** (Schéma 17).

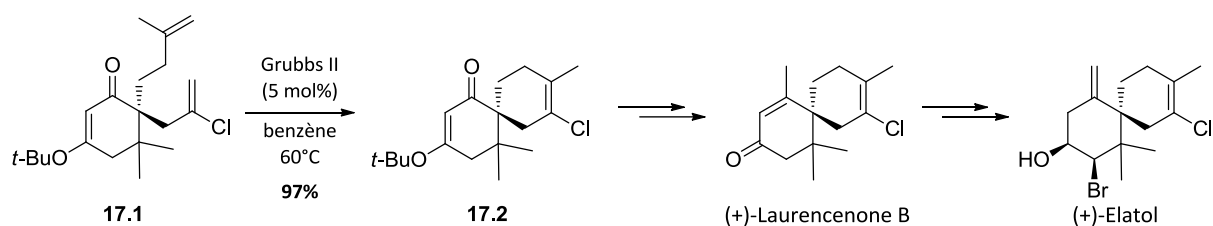


Schéma 17

3.4.3 Cas des azaspirocycles

La présence d'une amine dans l'une des chaînes alcéniques a pour conséquence l'empoisonnement du catalyseur présent. Pour éviter ce problème d'empoisonnement, il est recommandé de protéger cette fonction à l'aide d'un groupement adéquat. En 2000, des chercheurs ont démontré que la formation des azaspirocycles **18.3** et **18.4** pouvait se faire en présence du catalyseur de Grubbs I sans groupement protecteur sur l'azote,⁷⁶ ces transformations nécessitant toutefois une charge élevée de catalyseur et un temps de réaction plus long. Pour leur fonctionnement, elles requièrent également la présence de l'acide *para*-toluènesulfonique qui va protonner l'amine afin d'éviter de parasiter la réaction. A noter que dans cet exemple, le catalyseur de Grubbs de seconde génération donne de meilleur résultat que celui de première génération.

Cette méthodologie peut être étendue à la synthèse de produits naturels complexes tels que l'Halichlorine,⁷⁷ et l'Acide pinnaïque (Figure 7),⁷⁸ ces deux molécules présentant des activités anti-inflammatoires.

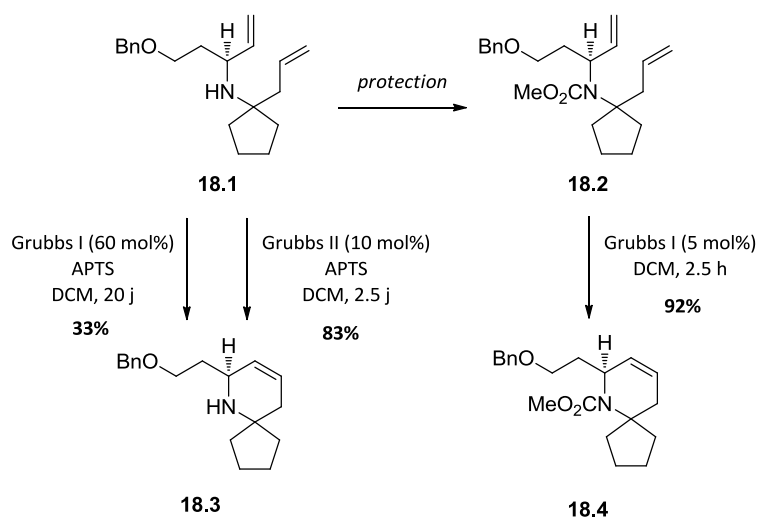
⁷⁴ Lemieux, R. M.; Devine, P. N.; Mechelke, M. F.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3585.

⁷⁵ Hammer, K.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2309.

⁷⁶ Wright, D. L.; Schulte, J. P. II; Page, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847.

⁷⁷ Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Chem. Commun.* **2004**, 1222.

⁷⁸ Arimoto, H.; Hayakawa, I.; Uemura, D. *Heterocycles* **2003**, *59*, 441.



3.4.4 Conclusion

Les différents exemples démontrent que la métathèse intramoléculaire de dérivés *gem*-diallyliques induite par des catalyseurs de Grubbs, peut être utilisée avec succès en tant qu'étape clé dans la synthèse de carbocycles et carbobicycles spiroannulés naturels et synthétiques.

3.5 Méthodes de cycloaddition

La formation de spirocycles par cycloaddition est une méthode très répandue qui regroupe diverses séquences telles que la réaction de Diels-Alder [4+2], les cycloadditions (3+2) et [2+2+2], les cyclisations oxydatives, les cyclisations domino ou encore les carbocyclisations asymétriques. La charpente spiranique est soit directement formée par une de ces techniques, soit après clivage de l'une des liaisons nouvellement générées.

3.5.1 Approche de Diels Alder [4+2]

La réaction de Diels-Alder permet la création de cycles à six chaînons par simple chauffage d'un diène conjugué et d'un diénophile.⁷⁹ Cette réaction de cycloaddition [4+2] entre systèmes π fait intervenir 4 électrons π du diène et 2 électrons π de l'alcène. Par cette approche, la formation de certains motifs spirocycliques est rendue possible.

Une méthode efficace a été rapportée dans la littérature pour la synthèse de lactames spirocycliques possédant la stéréochimie requise pour accéder à la Gymnodimine, structure unique membre d'une classe de puissantes toxines marines⁸⁰. La réaction de Diels-Alder du diénophile tosylé **19.1** avec le diène **19.2** en présence de chlorure de diéthylaluminium à basse température a permis d'obtenir le diastéréoisomère **19.3** recherché (Schéma 19). Cette séquence fournit un accès au motif spiro de la (-)-Gymnodimine.

⁷⁹ Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann.* **1928**, 460, 98.

⁸⁰ Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 763.

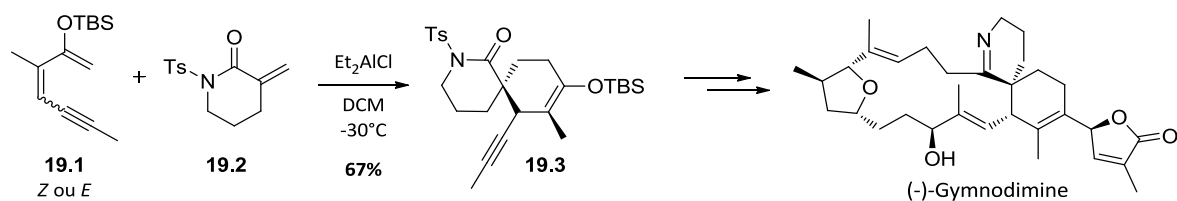


Schéma 19

3.5.2 Les cycloadditions (3+2)

Les réactions de cycloaddition sont souvent induites par catalyse acide ou basique. L'assistance d'un acide de Lewis dans les cycloadditions (3+2) d'allylsilanes contenant une double liaison déficiente en électrons est devenue un outil puissant pour la synthèse de systèmes spirocycliques. Ainsi, la réaction de la cétone α,β -insaturée **20.1** avec l'allyltriisopropylsilane **20.2** en présence de chlorure de titane(IV) fournit un accès direct à des spirocyclopentanes silylés **20.3** (Schéma 20).⁸¹

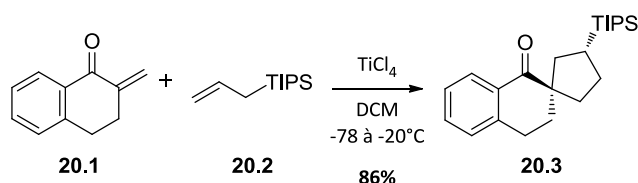


Schéma 20

En ce qui concerne les azaspirocycles, deux principales approches ressortent du lot : la cycloaddition azaallylique développée par Pearson,⁸² avec la génération de l'azaspirocycle **21.1** et la cycloaddition au départ d'une nitrone décrite par Weinreb avec la formation de l'azaspirocycle **21.2** (Schéma 21).⁸³ Ces deux intermédiaires réactionnels générés à partir d'une réaction de cycloaddition [3+2] sont utilisés dans la synthèse de la Lepadiformine et de ses dérivés.

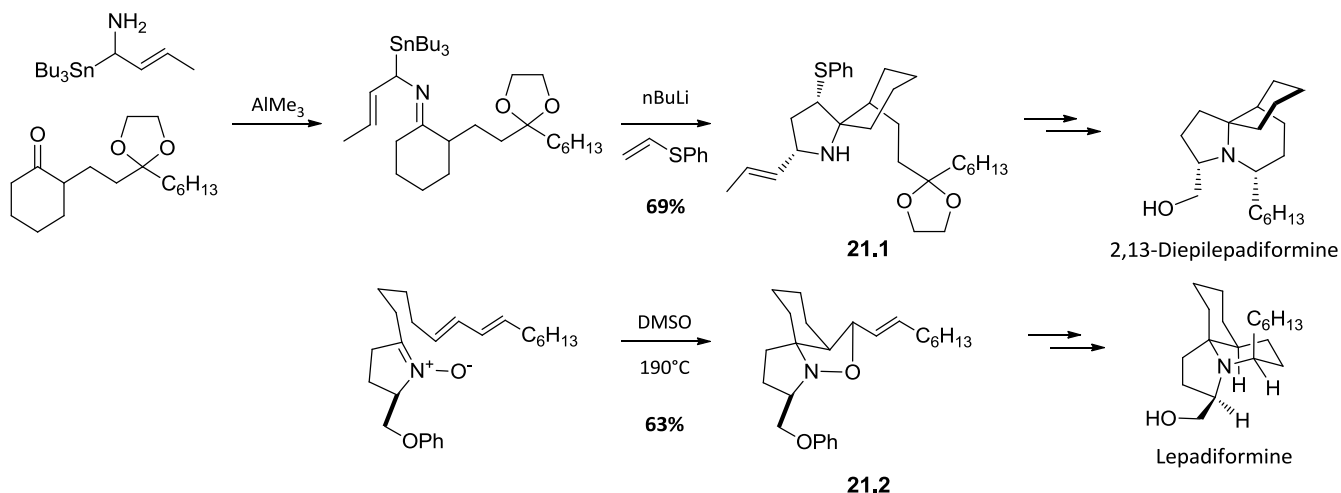


Schéma 21

⁸¹ Knölker, H.-J.; Jones, P. G.; Graf, R. *Synlett* **1996**, 1155.

⁸² (a) Pearson, W. H.; Ren, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 688. (b) Pearson, W. H.; Barta, N. S.; Kampf, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3369.

⁸³ Werner, K. M.; de los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 686.

3.5.3 Les cyclisations oxydatives

L'oxydation de l'hydroxylamine **22.1** conduit aux composés *N*-acylnitroso **22.2**. Cette approche permet la construction du système azaspirocyclique fonctionnalisé **22.3**, système pouvant servir à la synthèse de l'Halichlorine (Schéma 22).⁸⁴

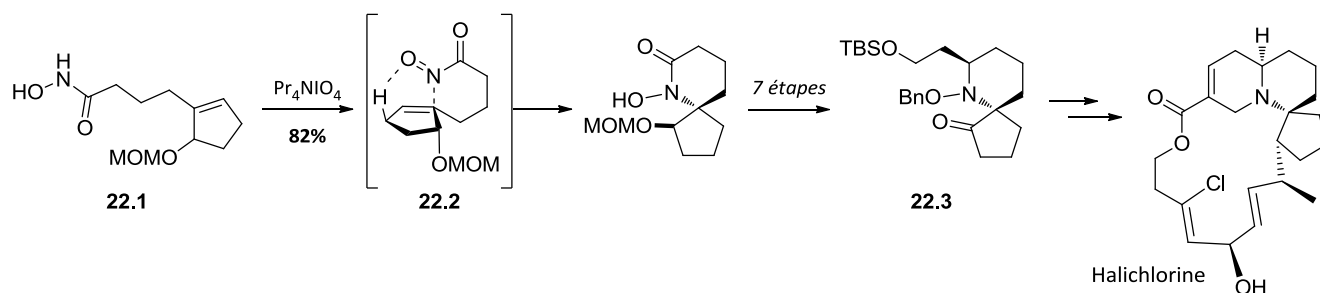


Schéma 22

3.5.4 Les azaspirocycles

Le groupe de Tietze a utilisé, après formation d'une liaison amide, l'addition intramoléculaire de cette fonction sur la cétone α,β insaturée **23.1** pour synthétiser des azaspirocycles tels que **23.2** (Schéma 23).⁸⁵ Cette réaction domino fonctionne très bien au départ d'amine libre, les rendements associés variant de modérés à élevés.

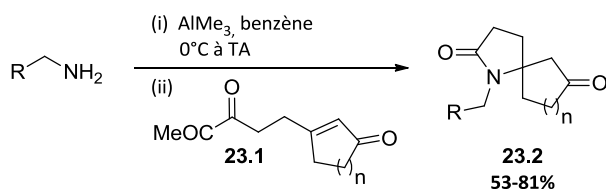


Schéma 23

3.5.5 Conclusion

D'autres réactions de cycloaddition telles que l'addition 1,3-dipolaire de Michael sont également efficaces pour la conception de spirocarbocycles et d'azaspirocycles, composés employés en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de produits naturels⁸⁶.

3.6 Autres stratégies

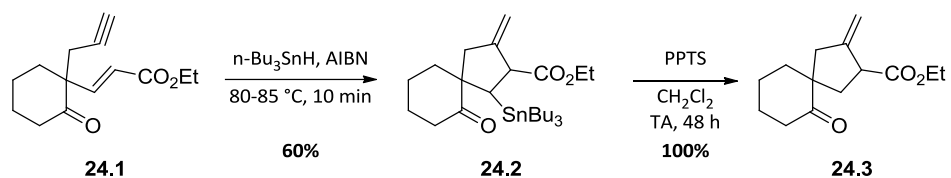
Les réactions radicalaires sont devenues une partie intégrante des méthodes de synthèse en chimie organique, les composés spiraniques ne faisant pas exception à la règle. Les procédures décrites les plus utilisées pour la génération de spirocycles sont basées sur la chimie de l'étain. En 1997, une équipe de chimistes indiens a publié leurs recherches concernant la synthèse de composés fonctionnalisés bicycliques [4.4.0] et spirocycliques [5.4] par cyclisation radicalaire à l'étain. Au court de ce travail, le motif spiro fonctionnalisé **24.2** est élaboré à partir du composé propargylique **24.1** à l'aide de *n*-Bu₃SnH et d'AIBN (Schéma 24).⁸⁷

⁸⁴ (a) Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3249. (b) Keck, G. E.; Webb, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3173. (c) Keck, G. E.; Webb, R. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1302. (d) Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3590.

⁸⁵ Tietze, L. F.; Steck, P. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4353.

⁸⁶ Flick, A. C.; Padwa, A. *ARKIVOC* **2011**, Vol. 2011, 137.

⁸⁷ Shanmugam, P.; Srinivasan, R.; Rajagopalan, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11685.

**Schéma 24**

3.7 Conclusion

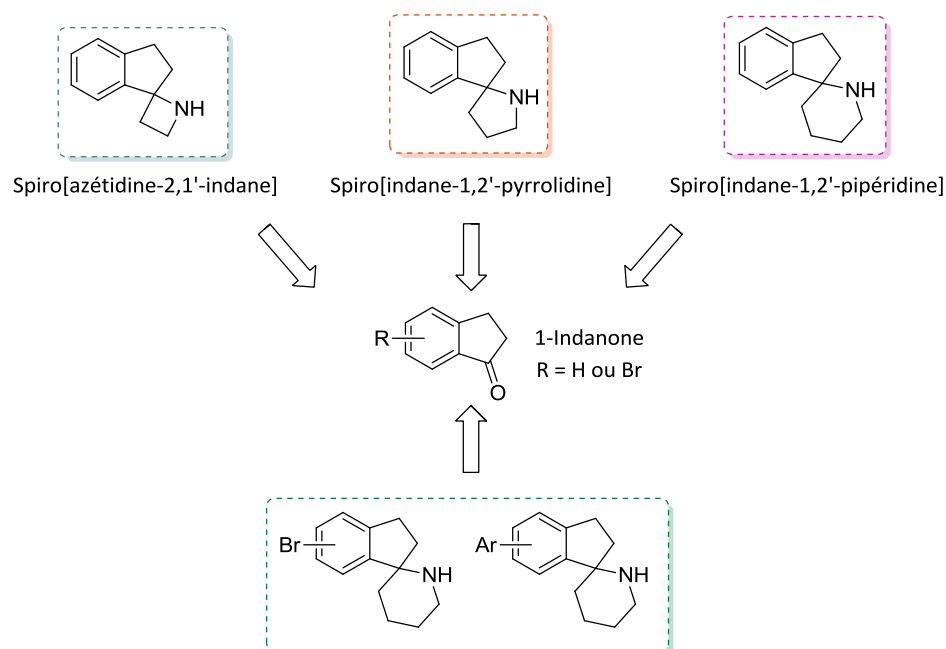
La conception et la synthèse de spirocycles reste un défi majeur de par la création du centre quaternaire, création elle-même considérée comme l'une des tâches les plus difficiles parmi les transformations chimiques synthétiques. Depuis le siècle dernier, de nombreuses et diverses stratégies ont été développées pour la synthèse de spirocycles et regroupées dans diverses publications, permettant aujourd'hui de rendre compte des avancées dans ce domaine. Ces revues présentent un panel de réactions sur lesquelles les chimistes peuvent aujourd'hui s'appuyer pour la construction de nouvelles charpentes spirocycliques.

4. Objectifs

Depuis quelques années, l'élaboration de molécules spiraniques connaît un essor considérable avec, en particulier, comme but essentiel l'accroissement de la diversité moléculaire considérée à ce jour comme insuffisamment développée.

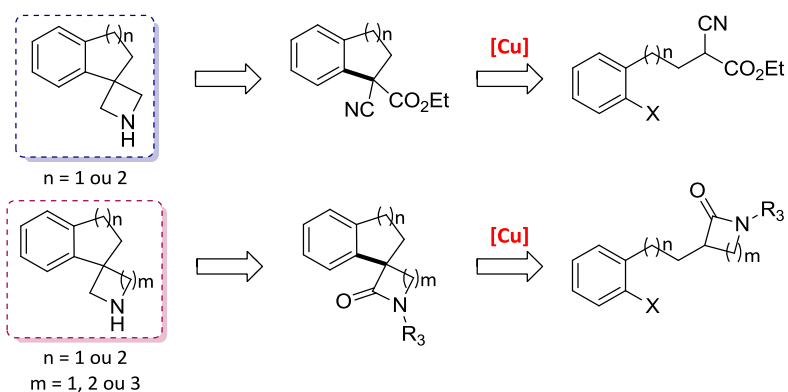
Dans ce contexte, au cours de nos travaux, nous nous sommes intéressés dans un premier temps, à la préparation de diverses séries de molécules spirocycliques. Afin d'augmenter la diversité moléculaire, les structures envisagées sont des entités tricycliques aryl-aliphatiques possédant un carbone spiranique et ce, en complément des travaux antérieurement effectués au laboratoire.⁸⁸

La première série regroupe des structures de type indane-1,2'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine) dont l'atome d'azote se retrouve en position α du carbone spiranique. Nous nous sommes attachés à développer des voies de synthèse reposant sur des processus multi-étapes mettant en jeu des réactions relativement classiques (substitution nucléophile, métathèse, couplage métallo-catalysé, amidification, etc.). A partir du noyau pipéridinique, nous avons cherché à exploiter les différentes directions de l'espace en réalisant une petite bibliothèque de produits *N*-alkylés et/ou substitués sur le noyau aromatique.

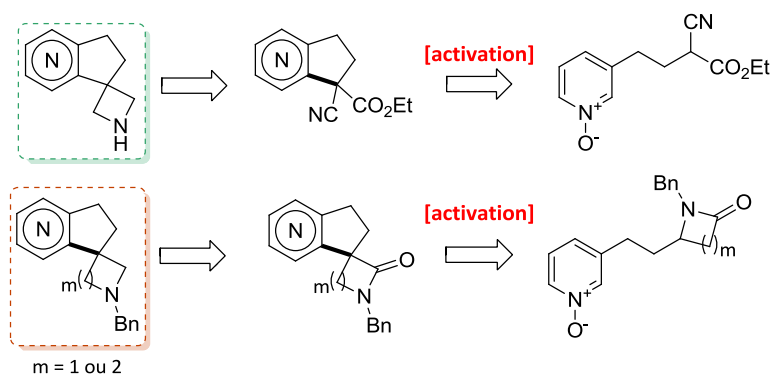


La deuxième série rassemble des charpentes tricycliques monoazotées dont l'atome d'azote se retrouve en position β du carbone spiranique. Afin de parvenir à synthétiser ces motifs spiroindane- ou spirotétraline 1,3'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine), nous avons développé des séquences de cyclisation intramoléculaire métallo-catalysées faisant appel à des conditions relativement douces. Parallèlement aux méthodes de cyclisation utilisant le palladium comme catalyseur, nous avons choisi de travailler avec le cuivre(I), métal plus abondant, éco-compatible et nécessitant moins de précaution d'emploi.

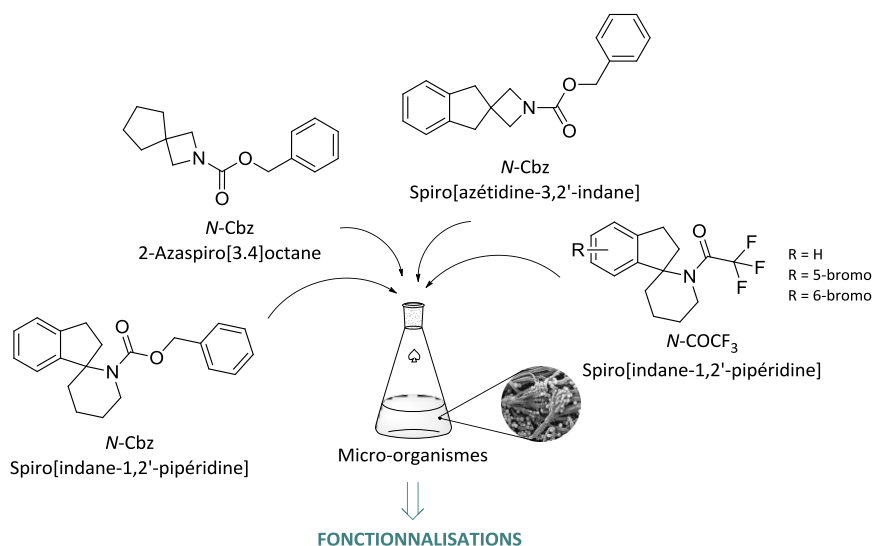
⁸⁸ Malnuit, V.; Parmenon-Martinat, C.; Lefoulon, F.; Guillaumet, G. *résultats non publiés*.



Afin d'élargir l'espace chimique des molécules spirohétérocycliques, la dernière série réunit des structures biazotées spirocycliques renfermant un noyau pyridinique. Nous avons, en effet, cherché à accéder à des motifs hétérocycliques originaux possédant une réactivité différente de celle rencontrée avec les noyaux aromatiques usuels. A noter que la séquence de cyclisation intramoléculaire mise en jeu fait intervenir la chimie particulière des pyridines.



Toujours dans l'optique d'augmenter la diversité moléculaire et découvrir de nouvelles entités susceptibles de conduire à des agents thérapeutiques potentiels, plusieurs fragments hétérocycliques antérieurement élaborés au sein du laboratoire ou synthétisé au cours de ce travail ont été utilisés comme points de départ structuraux pour des études par biotechnologie blanche. En exploitant le potentiel des microorganismes et de leurs enzymes, nous avons réalisé des essais préliminaires sur certaines charpentes polycycliques spiraniques préalablement préparées pour introduire une nouvelle fonction réactive et ce, tout particulièrement, sur la partie saturée.



Chapitre I

Elaboration de charpentes

1-azaspirocycliques à structure 1-indanique

1. Introduction

Dans le milieu naturel, les hétérocycles azotés sont très répandus et se retrouvent dans la plupart des structures de base de composés que l'on nomme les alcaloïdes. Ce sont des composés organiques d'origine naturelle, le plus souvent végétale, azotés, plus ou moins basiques, de distribution restreinte et dotés, à faible dose, de propriétés pharmacologiques marquées⁸⁹. Les spirocycles contenant un ou plusieurs azotes dont l'un d'eux se retrouve en position α du carbone spiranique représentent une classe importante de "building blocks". Les motifs, le plus souvent saturés, existent sous des formes très élaborées dans de nombreux produits naturels et médicaments.

En 2010, He et les membres de son équipe ont rapporté la synthèse d'une série d'agonistes MC4R (pour Melanocortin Subtype-4 Receptor) puissants et sélectifs basés sur une structure azaspiroindane avec pour cible biologique le traitement de l'obésité (Figure 23).⁹⁰

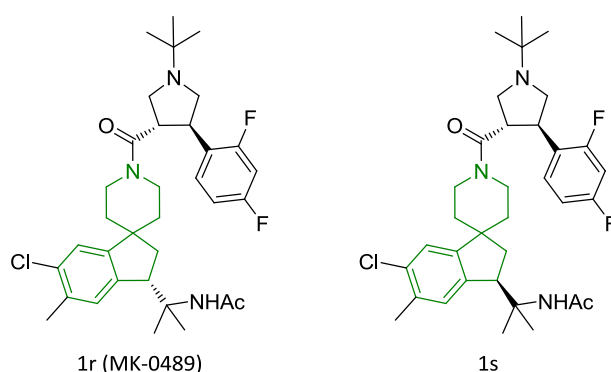


Figure 23: Structure du MK-0489 et de son diastéréoisomère 1s

Au regard de ces observations, nous avons choisi de développer des molécules regroupant des structures de type indane-1,2'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine) possédant une fonction amine libre facilement fonctionnalisable. La possibilité de fixer par exemple un groupe fonctionnel tel qu'un amide ou un bras espaceur voire de substituer le noyau aromatique devrait nous permettre d'exploiter les différentes directions de l'espace et d'augmenter ainsi la diversité moléculaire autour de ces structures spirocycliques.

En se reposant sur des réactions décrites dans la littérature et présentées pour la plupart dans l'introduction générale, nous avons sélectionné un produit de départ commun en l'occurrence la 1-indanone (Schéma 26).

⁸⁹ Manfred Hesse, *Alkaloids, Nature's Curse of Blessing*, Wiley – VCH, **2002**.

⁹⁰ He, S.; Ye, Z.; Dobbelaar, P. H.; Sebat, I. K.; Guo, L.; Liu, J.; Jian, T.; Lai, Y.; Franklin, C. L.; Bakshi, R. K.; Dellureficio, J. P.; Hong, Q.; Weinberg, D. H.; MacNeil, T.; Tang, R.; Strack, A. M.; Tamvakopoulos, C.; Peng, Q.; Miller, R. R.; Stearns, R. A.; Chen, H. Y.; Chen, A. S.; Fong, T. M.; Wyvrat Jr., M. J.; Nargund, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4399.

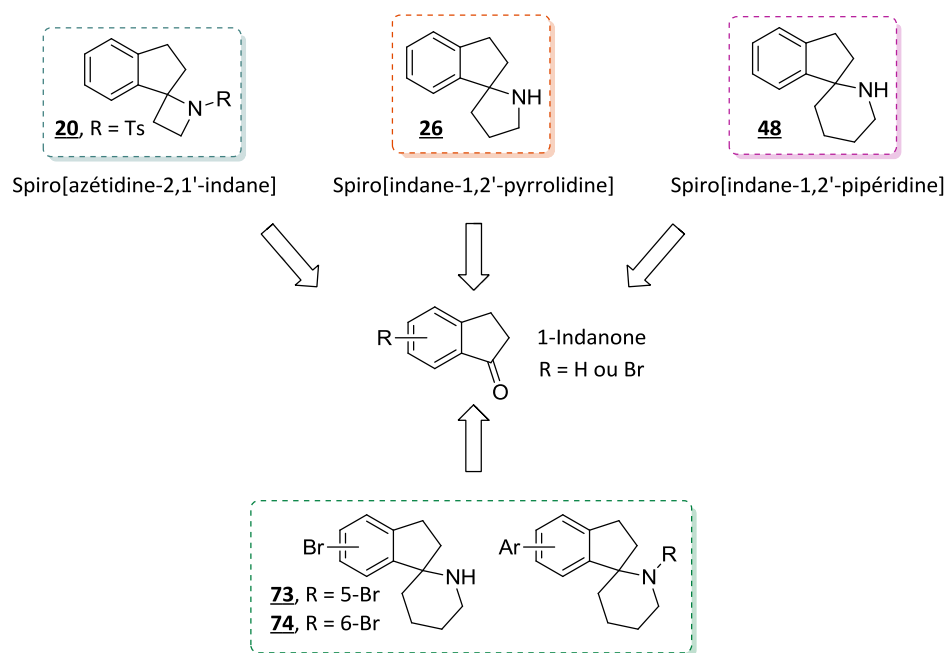


Schéma 25

Les voies d'accès au 1-tosylspiro[azétidine-2,1'-indane] **20** et au spiro[indane-1,2'-pyrrolidine] **26** utilisent un intermédiaire réactionnel commun, à savoir le 1-amino-1-allylindane **5** (Schéma 27). Dans la mesure où cette entité permet d'introduire la fonction amine en position benzylique, nous nous attarderons sur sa formation à partir de la 1-indanone ainsi que sur l'élaboration de l'intermédiaire *N*-protégé nécessaire pour la suite des différentes synthèses. Nous poursuivrons par la description des différentes voies proposées et testées pour accéder aux azaspirocycles **20** et **26**. Enfin, nous achèverons cette partie par la formation du dernier spirocycle de la série, la spiro[indane-1,2'-pipéridine] **48** et la préparation des différents produits *N*-alkylés et/ou substitués sur le noyau aromatique obtenus en partant de cette molécule.

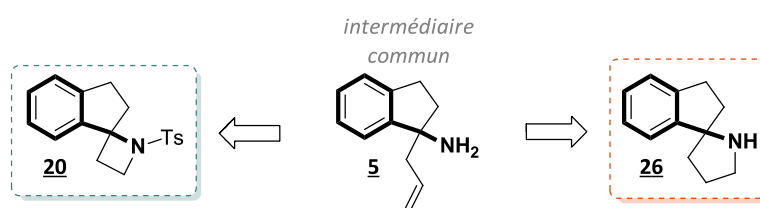


Schéma 26

2. Synthèse du composé intermédiaire **5**

La synthèse de l'intermédiaire **5** a été décrite par une équipe allemande dans un brevet de 2008.⁹¹ A partir de la 1-indanone, les chercheurs de ce groupe ont formé la benzoylhydrazone **1** par addition du benzhydrazide sur le groupement carbonyle. Par réaction avec le bromure d'allylmagnésium, l'hydrazone précédemment synthétisée produit l'allylhydrazine **2** qui est directement réduite en amine allylique **5** à l'aide de lithium et d'ammoniac (Schéma 28). Les auteurs

⁹¹Brehm, C.; Zimmerman, P. J.; Senn-Bilfinger, J.; Palmier, A.; Buhr, W.; Simon, W.-A.; Postius, S. Kromer, W. Patent WO2008071765, **2008** - Chem. Abstr. 2008, 149:79602.

se sont inspirés de la procédure développée par Paulmier et les membres de son équipe pour la formation d'homoallylhydrazines utilisées dans le cas de cyclisations au sélénium.⁹²

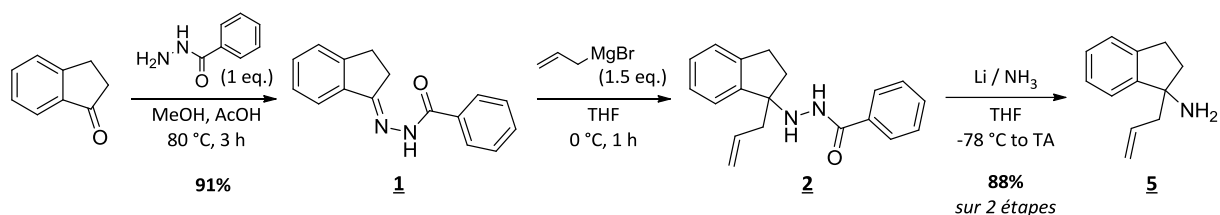


Schéma 27

2.1 Passage par une acylhydrazone

Nous avons cherché à reproduire cette procédure afin d'obtenir rapidement l'intermédiaire 1-amino-1-allylindane **5** nécessaire à nos synthèses. Après avoir obtenu la benzoylhydrazone **1** avec un rendement similaire à celui rapporté dans la littérature, l'addition du réactif de Grignard n'a pas donné le résultat escompté. En effet, l'hydrazone **2** est formée avec un rendement de seulement 31% après purification sur colonne chromatographique, rendement très faible comparé au rendement quantitatif indiqué dans le brevet et ce, malgré l'agitation durant une nuit à température ambiante. Etant donné les conditions drastiques (Li/NH₃) utilisées pour la coupure de l'hydrazone **2**,⁹³ nous avons choisi de tester d'autres conditions plus douces telles que l'utilisation d'une solution d'iodure de samarium dans l'héxaméthylphosphoramide ou le méthanol (Schéma 29).⁹⁴ Ces conditions n'ont pas permis d'obtenir l'amine allylique **5**.

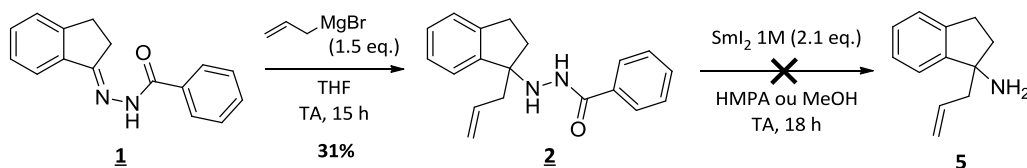


Schéma 28

En parallèle, nous avons choisi de tester une nouvelle procédure contenant une étape de déprotection en milieu acide, ce qui devrait nous permettre de générer l'amine allylique **5** dans des conditions plus douces.

2.2 Passage par une sulfinylimine

Le groupement qui a été sélectionné pour la génération de sulfinylimine est le motif *tert*-butanesulfinyle. Ce dernier résiste mieux aux conditions d'hydrolyse que d'autres imines tout en possédant une réactivité plus importante vis-à-vis des nucléophiles tels que les réactifs de Grignard, les composés organozinciques et organolithiens ainsi que les énolates. En présence de conditions acides de type acide chlorhydrique, le groupe *tert*-butanesulfinyle, également considéré comme groupe protecteur, est éliminé avec libération de l'amine correspondante.

Dans cette seconde procédure, la première étape correspond à la formation de la *tert*-butanesulfinylimine **3** à partir de la 1-indanone (Schéma 30). Cette réaction a été décrite par Ellman

⁹² Ternon, M.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 10259.

⁹³ Berger, R.; Rabbat, P. M. A.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9596.

⁹⁴ (a) Friestad, G. K.; Ding, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4491. (b) Ding, H.; Friestad, G. K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 637.

et ses collaborateurs,⁹⁵ puis reprise par Colyer et les membres de son équipe qui ont rapporté la préparation de diverses sulfinylimines chirales à partir des cétones correspondantes et du (*R*_S)-2-méthyl-2-propanesulfinamide en utilisant l'éthoxyde de titane dans le tétrahydrofurane.⁹⁶ A partir de la 1-indanone, le rendement obtenu est de 26%. La version racémique développée dans un brevet de 2013 a donné un résultat similaire puisque la sulfinylimine **3** est obtenu à hauteur de seulement 28%.⁹⁷ Pour finir, dans la même année, une équipe de recherche de Novartis a amélioré cette séquence par l'utilisation d'un nouvel agent d'activation au zirconium, le *tert*-butoxyde de zirconium.⁹⁸ Ces auteurs ont pu obtenir le produit recherché, toujours en conditions chirales, avec un rendement amélioré de 52%. Nous avons donc choisi de reprendre ces dernières conditions tout en changeant quelques paramètres. Après optimisation, le méthoxycyclopentane a été remplacé par le tétrahydrofurane et le nombre d'équivalents a été diminué, pour des raisons de coût, à 1 contre 3,5 dans la publication, cette réaction conduisant à la sulfinylimine **3** à hauteur de 48%.

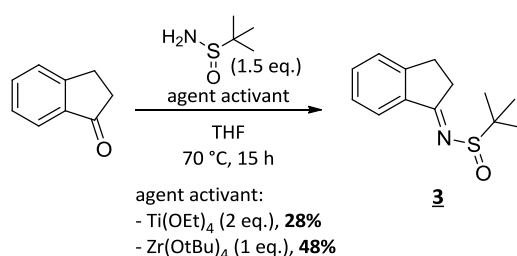


Schéma 29

A partir de la sulfinylimine **3**, le groupement allyle a été introduit par une réaction menée à l'aide de bromure d'allylmagnésium. Le meilleur résultat a été obtenu en choisissant le 2-méthyltétrahydrofurane, solvant aprotique, souvent utilisé en remplacement du tétrahydrofurane dans les réactions organométalliques. Après 20 heures à température ambiante, le *tert*-butanesulfinamide **4** est obtenu avec un rendement moyen de 52%, 20% du produit de départ étant retrouvés puis recyclés (Schéma 31).

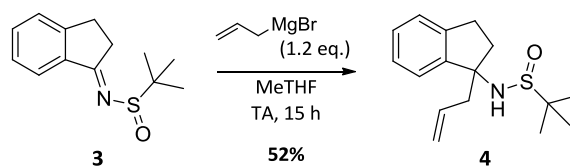


Schéma 30

La dernière étape concerne la déprotection du groupement *tert*-butanesulfinyle pour obtenir l'amine allylique **5**. Comme décrit précédemment, des conditions acides suffisent pour réaliser une telle déprotection. Le traitement du sulfinamide **4** par une solution d'acide chlorhydrique (4M dans le dioxane) dans le méthanol pendant 2 heures permet de libérer quantitativement l'amine (Schéma 32).⁹⁹

⁹⁵ Borg, G.; Cognan, D. A.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6709.

⁹⁶ Colyer, J. T.; Andersen, N. G.; Tedrow, J. S.; Soukup, T. S.; Faul, M. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6859.

⁹⁷ Minidis, A.; Rahm, F.; Viklund, J. Patent WO2013054108, **2013** – Chem. Abstr. 2013, 158:590123.

⁹⁸ Kawanami, T.; Karns, A. S.; Adams, C. M.; Serrano-Wu, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 7202.

⁹⁹ Kuznetsov, N. Y.; Khrustalev, V. N.; Strelkova, T. V.; Bubnov, Y. N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 667.

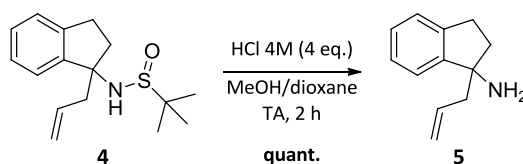


Schéma 31

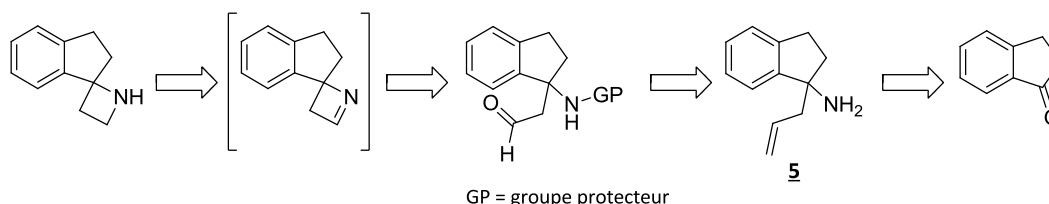
Une fois l'allylamine **5** entre nos mains, nous avons commencé par tester différentes voies d'accès possibles au spiro[azétidine-2,1'-indane] puis à la spiro[indane-1,2'-pyrrolidine].

3. Synthèse du spiro[azétidine-2,1'-indane]

Les azétidines sont une classe importante de composés aza-hétérocycles ayant des activités biologiques remarquables, qui en font un sujet de recherche particulièrement intéressant. Par rapport à leur importance, un nombre relativement faible de publications sur leur synthèse est apparu.¹⁰⁰ Dans cette partie, nous allons décrire les différentes procédures testées qui nous ont finalement conduits à l'obtention du noyau azétidinique.

3.1 Première voie d'accès : Formation de l'aldéhyde

La première voie d'accès que nous avons envisagé nécessite la synthèse d'un aldéhyde intermédiaire. Afin de former le noyau azétidinique, nous avons eu l'idée de réaliser une cyclisation intramoléculaire dans des conditions d'amination réductrice entre l'aldéhyde provenant de l'oxydation du groupement allyle et la fonction amine déprotégée.



3.1.1 Réaction d'oxydation pour la synthèse de l'aldéhyde

Avant de trouver des conditions appropriées à l'oxydation du groupement allyle, nous avons réalisé un "screening" des conditions existantes. Développée en 1956, l'oxydation de Lemieux-Johnson se déroule en deux étapes en commençant par la dihydroxylation de l'alcène au moyen du tétr oxyde d'osmium, suivi par un clivage oxydatif par le périodate de sodium (Schéma 33).¹⁰¹ L'excès de périodate est utilisé afin de régénérer le tétr oxyde d'osmium, ce qui permet d'utiliser ce réactif en quantité catalytique. La réaction de Lemieux-Johnson s'arrête au stade de l'aldéhyde et produit les mêmes résultats que l'ozonolyse achevée par un traitement en milieu réducteur.

¹⁰⁰ (a) Cromwell, N. H.; Phillips, B. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 331. (b) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988.

¹⁰¹ Pappo, R.; Allen, D. S., Jr.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.

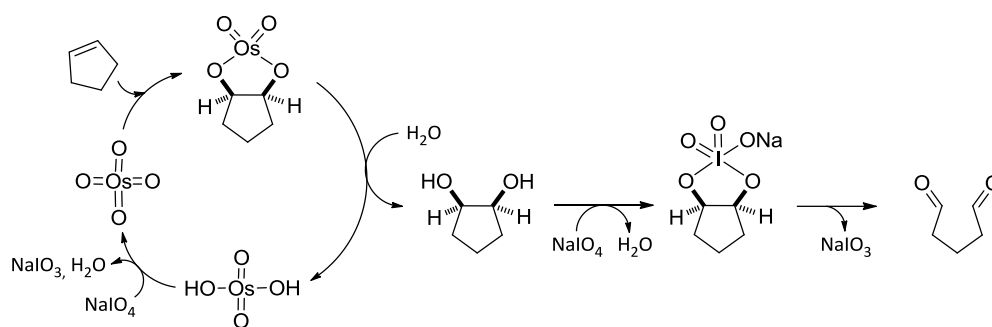


Schéma 32

Découverte en 1840 par Schönbein,¹⁰² et longtemps utilisée pour localiser la position des doubles liaisons des composés éthyléniques dans les molécules organiques, l'ozonolyse permet de remplacer, sur chacun des deux carbones qui composaient à l'origine l'alcène, la double liaison carbone-carbone par un groupe carbonyle. Ce n'est qu'en 1953 que Rudolf Criegee propose un mécanisme pour cette réaction (Schéma 34).

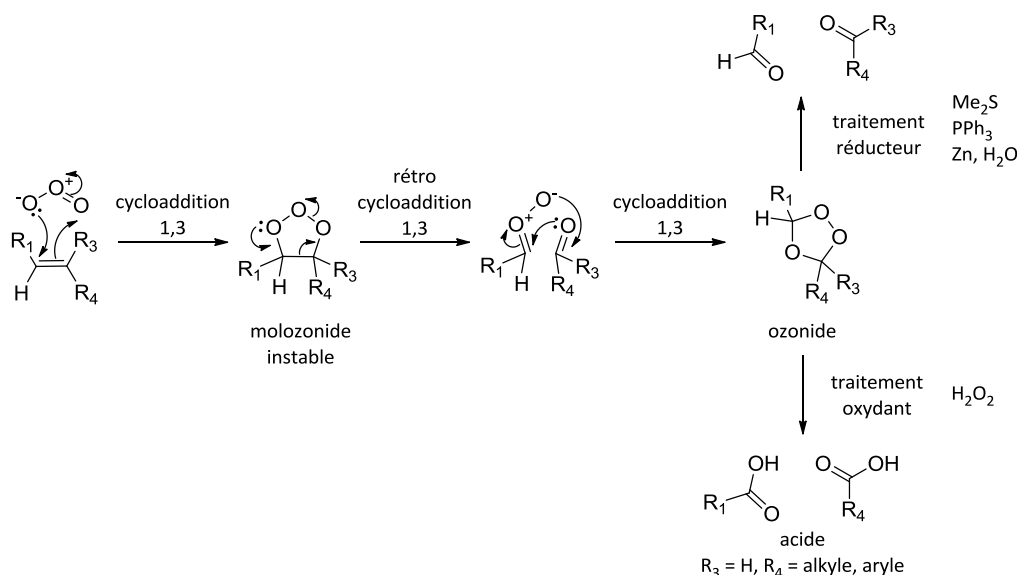


Schéma 33

Afin d'isoler facilement le produit de la réaction d'oxydation ainsi que pour la suite des synthèses proposées, nous avons envisagé d'utiliser un analogue *N*-alkylé de l'amine allylique **5**. Le composé *N*-benzylé **32** généré par une réaction de Grignard au départ de la benzylimine **27**, nous a permis de commencer les premiers tests d'oxydation. En effet, d'après la littérature, le groupement benzyle aisément clivé par hydrogénolyse, peut être utilisé dans de telles conditions.¹⁰³

Les procédures de Lemieux-Johnson et d'ozonolyse n'ont pas permis d'isoler l'intermédiaire oxydé. Malgré la disparition totale du composé de départ l'aldéhyde *N*-benzyle recherché n'a pas été formé (Schéma 35).

¹⁰² Schönbein, C. F. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1840**, 10, 706.

¹⁰³ Ó Murchú, C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3231.

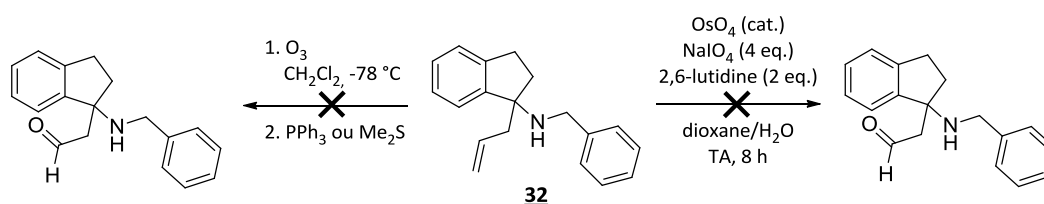


Schéma 34

Suite à ces échecs, nous nous sommes rapidement orientés vers l'utilisation d'un autre groupement. Après d'autres recherches bibliographiques, nous avons sélectionné le motif *tert*-butoxycarbonyl.¹⁰⁴ En effet, le groupe Boc qui ne se clive pas en conditions oxydantes est stable envers la plupart des nucléophiles et des bases. De plus, sa déprotection est réalisée dans des conditions acides qui induisent la production de dioxyde de carbone et d'un cation *tert*-butyle facilement éliminé sous forme gazeuse *via* une déprotonation en milieu aqueux formant l'isobutylène. D'après ces observations, il apparaît que le Boc peut être une protection appropriée pour l'amine allylique **5**.

L'allylamine **5** obtenue à partir du *tert*-butanesulfinamide **4** à l'aide de conditions acides a été mise en réaction avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle dans le tétrahydrofurane en présence de triéthylamine à reflux pendant 2 heures.¹⁰⁰ Cette séquence a permis de générer le produit *N*-Boc **6** avec un rendement pour ces deux étapes successives de 96% (Schéma 36).

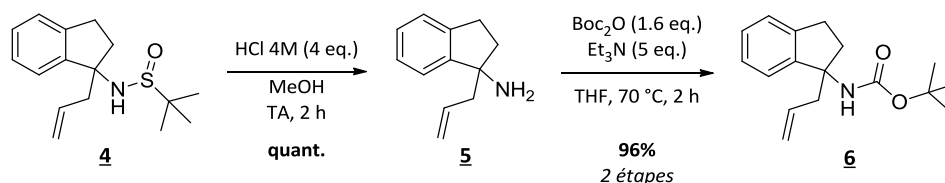


Schéma 35

Cette fois, les essais à l'aide d'ozone à -78 °C dans le dichlorométhane ont été concluants puisque l'aldéhyde *N*-Boc **7** a été formé à condition de mettre en œuvre en fin de réaction un traitement réducteur à l'aide de triphénylphosphine. Pour cette séquence, le rendement observé s'élève à 92% (Schéma 37).¹⁰⁵

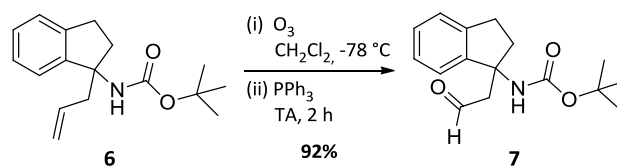


Schéma 36

3.1.2 Amination réductrice pour la formation du noyau azétidinique

Nous avons choisi de commencer par déprotéger la fonction amine dans l'idée de réaliser une cyclisation intramoléculaire *in situ*. En ce qui concerne les noyaux azétidiniques, peu de références existent concernant la formation de liaisons carbone-azote par amination réductrice

¹⁰⁴ Bertrand, M. B.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2353.

¹⁰⁵ Ott, G. R.; Chen, X.; Duan, J.; Voss, M. E. Patent WO2002074738, **2002** – Chem. Abstr. 2002, 137:262960.

intramoléculaire.¹⁰⁶ Pour ce faire, des conditions classiques de déprotection du groupement Boc ont été testées. Dans un premier temps, l'aldéhyde **7** a été mis en réaction avec une solution d'acide chlorhydrique 0.5M dans le méthanol (Schéma 38). Puis dans un second temps, l'acide chlorhydrique a été remplacé par de l'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane. Les milieux réactionnels sont mis à température ambiante pendant 1 heure après constatation de leur non réactivité à 0 °C.

107

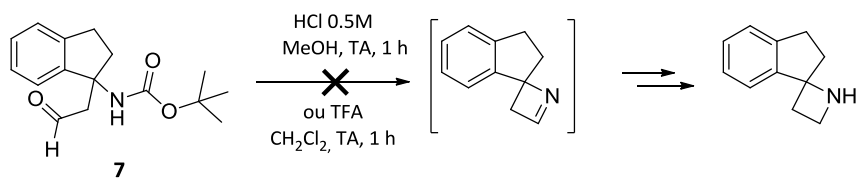
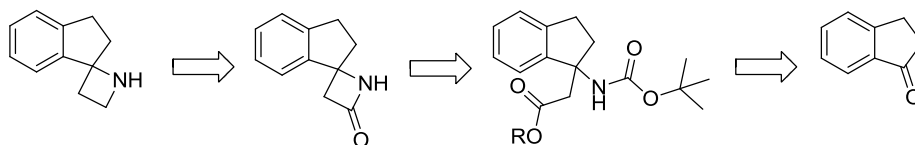


Schéma 37

Les conditions acides utilisées ont entraîné la dégradation des milieux réactionnels dans les deux cas, la réaction d'Hofmann n'étant pas observée. La formation du produit cyclisé ou celle de l'amine déprotégée n'ont pas pu être constatées. Nous avons donc choisi de revoir la séquence réactionnelle tout en essayant de réutiliser l'amine *N*-Boc allylique **6**.

3.2 Deuxième voie d'accès : Approche *via* le motif azétidinone

La deuxième voie d'accès qui a été proposée passe par la formation du noyau azétidinone. Afin de synthétiser ce motif, une cyclisation intramoléculaire dans des conditions douces d'aminolyse d'esters a été retenue. Nous avons commencé par chercher d'autres moyens d'oxydation permettant d'obtenir, cette fois, une fonction acide nécessaire à la production d'une fonction ester.



3.2.1 Réaction d'oxydation pour la synthèse de l'acide carboxylique

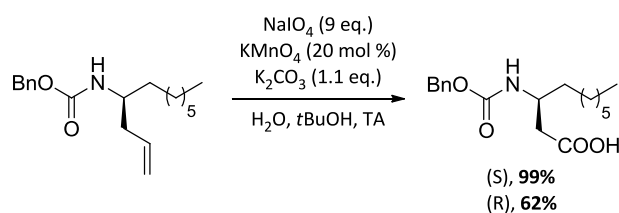
Comme précédemment, plusieurs conditions d'oxydation du groupement allyle en acide ont été testées. Lorsqu'une fonction alcène est oxydée, un intermédiaire réactionnel correspondant à l'aldéhyde est produit, une suroxydation générant l'acide correspondant. En 1955, Lemieux et Rudloff décrivent le clivage oxydatif d'une double liaison par l'utilisation d'une quantité catalytique de permanganate de potassium et de périodate de sodium en milieu basique,¹⁰⁸ permettant d'obtenir les acides carboxyliques correspondants. Beaucoup plus tard le groupe de Sharpless s'est servi de ces mêmes conditions pour synthétiser des aminoacides à partir d'amines allyliques *N*-protégées optiquement pures (Schéma 39).¹⁰⁹

¹⁰⁶ Tripathi, R. T.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Tiwari, V. K. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1093.

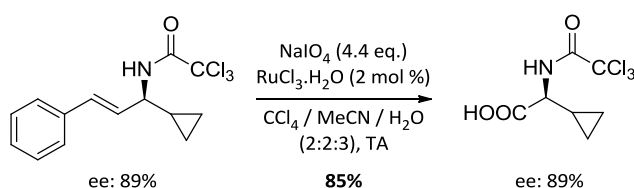
¹⁰⁷ Shendage, D. M.; Froehlich, R.; Haufe, G. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3675.

¹⁰⁸ Lemieux, R. U.; Rudloff, E. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701.

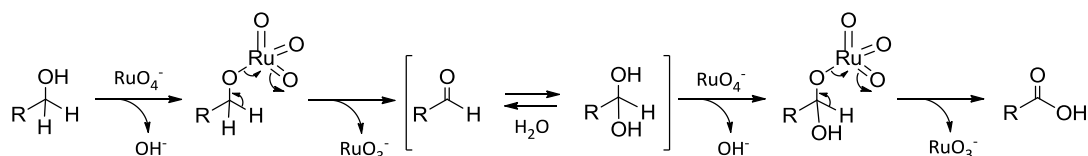
¹⁰⁹ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.


Schéma 38

Dans leurs travaux, Walsh et *al.* ont utilisé un clivage oxydatif d'amines allyliques afin de former les acides aminés correspondants avec de bons rendements.¹¹⁰ Pour ce faire, ces auteurs ont fait réagir les groupements allyliques avec une quantité catalytique de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en présence d'une quantité stoechiométrique de périodate de sodium, dans un mélange ternaire de solvant (Schéma 40). Cette procédure s'est révélée particulièrement efficace lors de l'utilisation des motifs trichloroacétamide, *tert*-butoxycarboxyle et carboxybenzyle comme groupements protecteurs.


Schéma 39

$\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ est un pré-catalyseur qui se transforme en RuO_4 à l'aide de NaIO_4 . Le mécanisme est alors similaire à celui de la réaction de Lemieux-Johnson jusqu'à la formation de la fonction alcool. A ce stade, c'est l'espèce chargée RuO_4^- qui oxyde ce dernier afin de produire l'aldéhyde, séquence suivie d'une seconde oxydation afin d'obtenir l'acide (Schéma 41).¹¹¹


Schéma 40

Comme exposé précédemment, la réaction d'ozonolyse permet également de transformer une liaison double en acide par l'intermédiaire d'un traitement oxydant tel que le peroxyde d'hydrogène (Schéma 10). Le trétroxyde d'osmium et le couple $\text{RuO}_2/\text{BaTi}_4\text{O}_9$ peuvent également servir de catalyseur dans cette réaction oxydante.¹¹² Les premiers essais d'oxydation ont été réalisés dans les conditions de Lemieux et Rudloff (Schéma 42). Après 12 heures de réaction le seul produit que nous ayons isolé au départ de l'amine allylique *N*-Boc **6** s'avère être l'aldéhyde **7**. Lorsque cette même amine est mise en réaction avec le catalyseur $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et NaIO_4 pendant 30 heures, l'acide **8** est obtenu après purification avec un rendement de 65%.

¹¹⁰ Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225.

¹¹¹ Piccialli, V. *Molecules* **2014**, *19*, 6534.

¹¹² (a) Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824. (b) Okumoto, H.; Ohtsuko, K.; Banjaya, S. *Synlett*, **2007**, 3201.

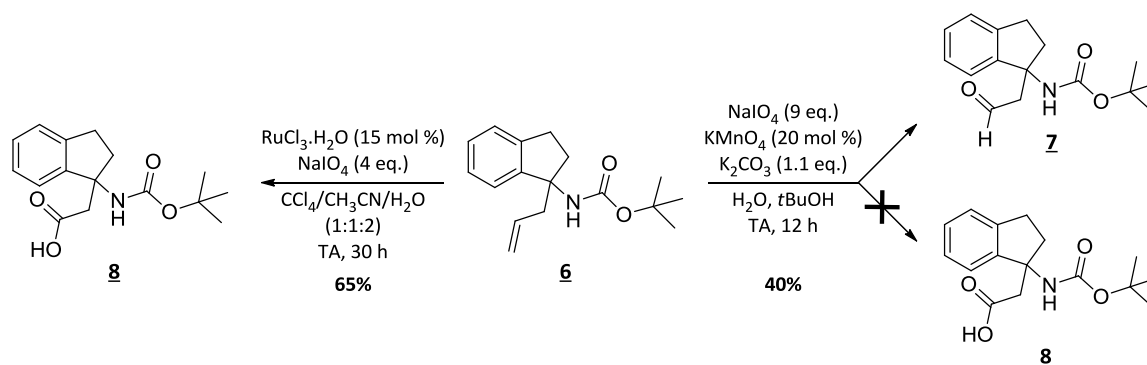


Schéma 41

3.2.2 Estérification de l'acide N-Boc

Le traitement de l'acide N-Boc **8** en milieu basique avec de l'iodure de méthyle ou de l'iodure d'éthyle permet d'obtenir les deux esters correspondants **9** et **10**. En présence de carbonate de potassium dans le diméthylformamide à température ambiante, les rendements obtenus en esters attendus **9** et **10** sont respectivement de 71 et 78% (Schéma 43).

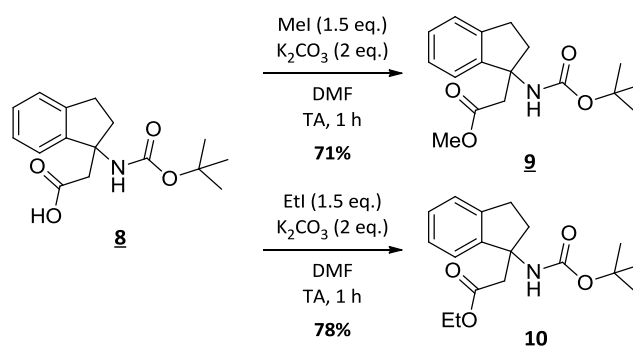


Schéma 42

3.2.3 Essais d'aminolyse des esters pour la formation du noyau azétidinone

La réaction d'aminolyse des esters constitue une méthode douce de préparation des amides. Ce type de réaction est utile pour créer des amides cycliques,¹¹³ ou des liaisons amides à partir de composés difonctionnels.¹¹⁴ L'activation d'une amine est plus aisément réalisée par la formation d'un amidure d'aluminium (R_2AlNR_2),¹¹⁵ provenant en général de l'exposition de cette dernière au triméthylaluminium,¹¹⁶ ou à l'hydruure de diisobutylaluminium.¹¹⁷ Plus récemment, une équipe de recherche de l'Université de Nottingham en collaboration avec les Laboratoires GlaxoSmithKline a fait la découverte d'une forme plus stable d'agent d'activation que le triméthylaluminium. Ce nouveau réactif (DABAL-Me₃), né de la coordination d'AlMe₃ avec le DABCO,¹¹⁸ conserve une acidité de Lewis suffisante pour lui permettre d'activer une amine. Les exemples décrits avec cet adduit concernent à ce jour exclusivement les réactions intermoléculaires entre une amine primaire et un ester usuel (Schéma 44).

¹¹³ Bauer, A.; Weber, K-H. Patent DE2165310, **1973** – Chem. Abstr. 1973, 79:92300.

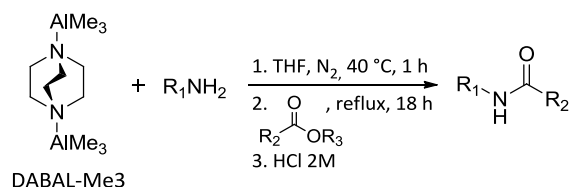
¹¹⁴ Ciofi, L.; Trabocchi, A.; Lalli, C.; Menchi, G.; Guarna, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2780.

¹¹⁵ Ooi, T.; Maruoka, K. dans *Science of Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, **2003**, Vol. 7, 225.

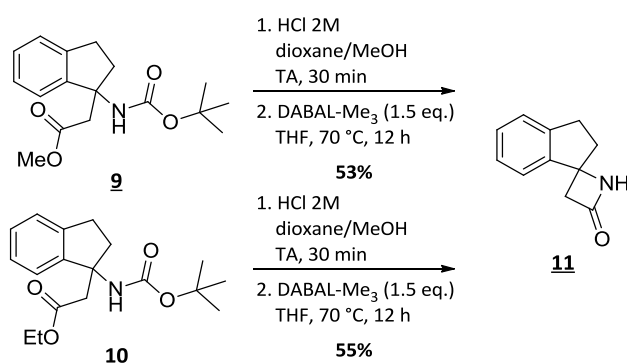
¹¹⁶ Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171.

¹¹⁷ Huang, P-Q.; Zheng, X.; Deng, X-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9034.

¹¹⁸ Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5767.

**Schéma 43**

Des résultats antérieurement obtenus au laboratoire, nous ont conduits à tenter quelques essais de cyclisation intramoléculaire. Les exemples décrits d'aminolyse d'esters utilisant le DABAL-Me₃ s'effectue en général au départ d'amines primaires ou d'amines secondaires *N*-benzylées. Nous avons donc entrepris de déprotéger le motif *tert*-butoxycarbonyl, générant ainsi les amines primaires correspondantes. Les bruts réactionnels sont directement mis en réaction avec le DABAL-Me₃ au reflux du tétrahydrofurane pendant 12 heures (Schéma 45).

**Schéma 44**

Les résultats de cette réaction permettant d'accéder à l'azétidinone **11** sont satisfaisants puisque les rendements au départ des esters **9** et **10** sont respectivement de 53 et 55% sur deux étapes.

3.2.4 Vers la formation du noyau azétidinique : essais de réduction de l'azétidinone

La dernière étape correspond à la réduction du motif β -lactame du composé intermédiaire **11**. Dans un premier temps nous avons entrepris de tester directement la réduction sur l'azétidinone non protégée.¹¹⁹ Cette dernière a été mise en réaction avec une solution de LiAlH₄ 1M dans le tétrahydrofurane (Schéma 46). Lorsque la température avoisine les 0 °C, aucune conversion n'est observée. Au contraire, lorsque le milieu réactionnel est mis à température ambiante, l'azétidinone **11** finit par se dégrader. Dans un second temps, nous avons pensé à protéger la fonction lactame avant même de la réduire. En présence d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide, le bromure de benzyle est mis en réaction avec l'azétidinone **11** à température ambiante pendant une heure. Une dégradation du milieu réactionnel est également observée.

¹¹⁹ Hassner, A.; Wiegand, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3652. (b) Roberto, D.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7539.

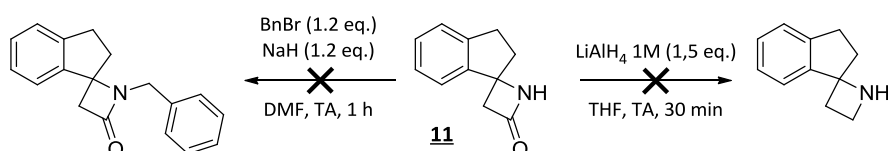


Schéma 45

A la suite de ces différents échecs, nous avons décidé de concentrer nos efforts sur une autre voie d'accès pour la formation de l'azétidine. Nous avons résumé sur le schéma 47 la suite réactionnelle permettant d'accéder à l'azétidinone **11** au départ de la 1-indanone, passant par la formation de l'ester éthylique *N*-Boc **10**. A noter que le rendement global pour cette synthèse est de 7% sur 8 étapes.

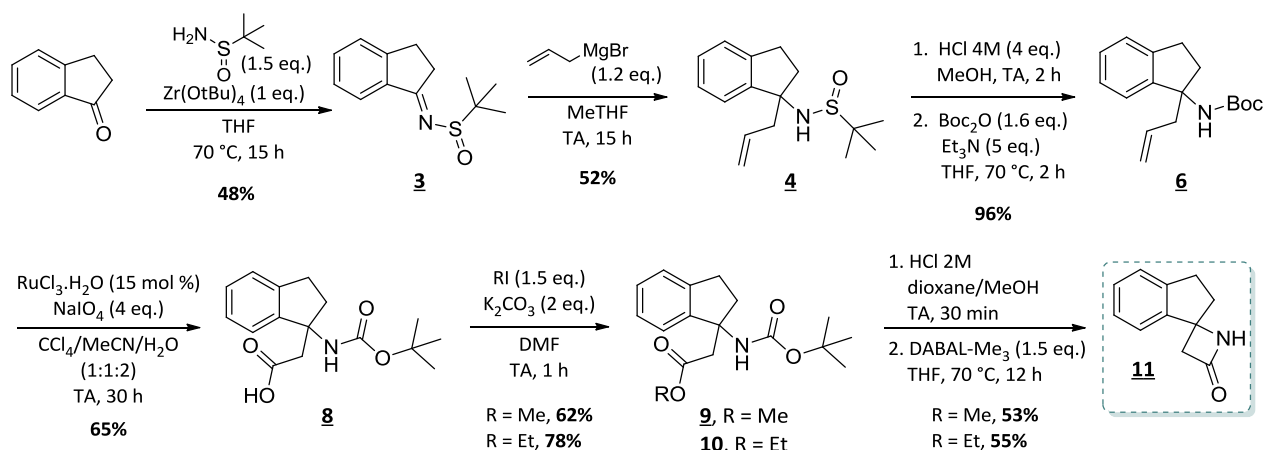
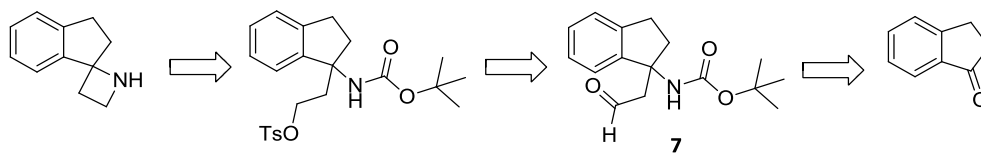


Schéma 46

3.3 Troisième voie d'accès : *N*-alkylation par substitution d'un motif nucléofuge

Encouragés par les différentes procédures décrites dans la littérature, nous avons sélectionné une des stratégies présentées dans l'introduction, stratégie qui permet, à partir de composés fonctionnels disubstitués, d'obtenir des azaspirocycles. L'étape clé de cette troisième voie d'accès réside dans la création d'une liaison carbone-azote *via* une réaction de *N*-alkylation mettant en jeu la substitution d'un motif nucléofuge, décrite dans l'introduction générale (paragraphe 3.1.4).⁴⁸ De plus, la rétrosynthèse proposée ci-dessous permet de constater que cette nouvelle séquence utilise l'aldéhyde *N*-Boc **7** synthétisé précédemment.



3.3.1 Réduction de l'aldéhyde **7**: création d'une fonction alcool

Afin d'obtenir l'intermédiaire clé possédant une partie nucléophile et une partie nucléofuge à partir de l'aldéhyde *N*-Boc **7**, la première étape correspond à la formation de la fonction alcool. La réduction d'une fonction aldéhyde se fait généralement en présence d'un donneur d'ions hydrures tels que LiAlH_4 et NaBH_4 . Une différence de comportement de ces hydrures peut être observée. LiAlH_4 est un hydruire extrêmement réactif et ne peut être utilisé que dans un solvant anhydre et aprotique tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique. Par contre, le borohydrure de sodium, hydruire beaucoup moins réactif, peut être mis en solution dans un solvant protique tel que le

méthanol ou l'éthanol. Nous avons choisi d'utiliser en priorité l'hydrure le moins réactif afin d'éviter toutes réactions secondaires. L'aldéhyde *N*-Boc **7** est mis en solution dans le méthanol en présence de NaBH₄ (Schéma 48). Après 30 minutes de réaction à 0 °C, l'alcool **12** est formé et isolé quantitativement.

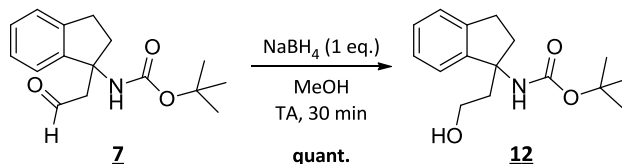


Schéma 47

3.3.2 Formation du nucléofuge

Dans le cadre des procédures de substitutions nucléophiles et d'éliminations à la base d'un grand nombre de réactions organiques la notion de bon ou mauvais nucléofuge est une donnée importante. Les halogènes ne sont pas les seuls bons groupes partants, d'autres groupes tels que les mésylates, tosylates et autres sulfonates sont de très bons nucléofuges.

L'alcool *N*-Boc **12** est mis en réaction avec du chlorure de tosyloxy en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane (Schéma 49).¹²⁰ Après 1 heure d'agitation à température ambiante, l'intermédiaire tosylé **13** recherché est obtenu. Pour une raison d'instabilité, ce dernier est directement réengagé dans l'étape suivante sans purification préalable. De plus, il est intéressant de souligner que l'utilisation de ces conditions n'aboutit pas au produit chloré comme décrit dans la publication de Nicolaou,¹²¹ le temps de réaction étant bien trop court pour aboutir à un tel résultat.

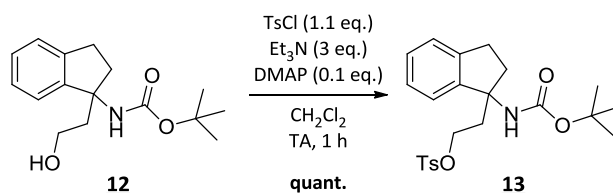


Schéma 48

3.3.3 Essai de cyclisation intramoléculaire par substitution nucléophile

Cette étape de la procédure correspond à la réaction intramoléculaire de *N*-alkylation de l'aminotosylate **13**. Décrite dans l'introduction générale (paragraphe 3.1.4), cette stratégie a été initiée en 1991 pour la synthèse d'un azaspirocycle naturel. Les auteurs de ce travail ont utilisé une base forte pour déprotoner le benzylcarbamate qui est ensuite venu substituer le groupement mésylate afin de générer le noyau pipéridinique.

Par une réaction similaire, en 2002, une équipe japonaise s'est intéressée à la synthèse totale d'un alcaloïde antimuscarinique, le (±)-TAN1251A. Cet alcaloïde possède un centre spiranique qui a été créé par une réaction de substitution nucléophile au cours de ce travail. L'aminotosyle **25.2** provenant de l'hydrogénolyse catalytique de l'intermédiaire *N*-Cbz **25.1**, peut générer le motif

¹²⁰ Hwang, C. K.; Li, W. S.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2295.

pyrrolidinique présent au sein du composé **25.3** par traitement au DBU dans le benzène à reflux (Schéma 50).¹²¹

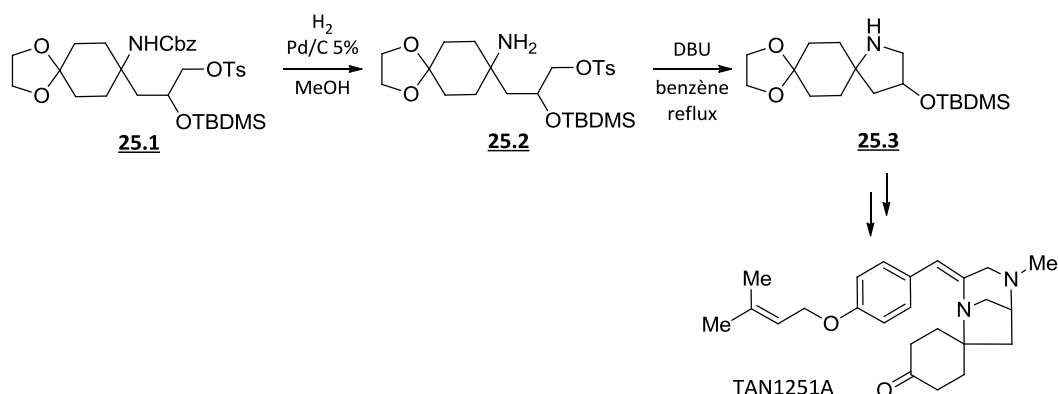


Schéma 49

Etant donné que la création de motifs azétidiniques n'a jamais été décrite par cette méthode, nous avons commencé par utiliser une base forte pour déprotoner le *tert*-butylcarbamate et réaliser un essai de cyclisation. L'aminotosyle **13** a été mis en réaction avec une suspension d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide. Au bout de 20 minutes d'agitation à température ambiante, tout le produit de départ est consommé. Cependant, d'après les analyses RMN, le produit généré ne correspond pas à l'azétidine *N*-Boc. Sur le spectre du proton, les signaux des 9 protons du *t*-butyle, en général aux alentours de 1.36 ppm, ont disparu. Au contraire, l'apparition d'un singulet à 5.71 ppm signifie l'apparition d'une fonction carbamate secondaire, ce signal étant attribuable au proton fixé sur l'azote de cette fonction. Le spectre du carbone a confirmé que le produit obtenu est un spirocycle grâce au déplacement chimique du carbone quaternaire à 64.7 ppm. D'après toutes ces informations, nous avons déduit la structure potentielle du produit secondaire **14** formé (Schéma 51), produit secondaire qui a été isolé avec un rendement de 63% à partir de l'aldéhyde *N*-Boc **7**.

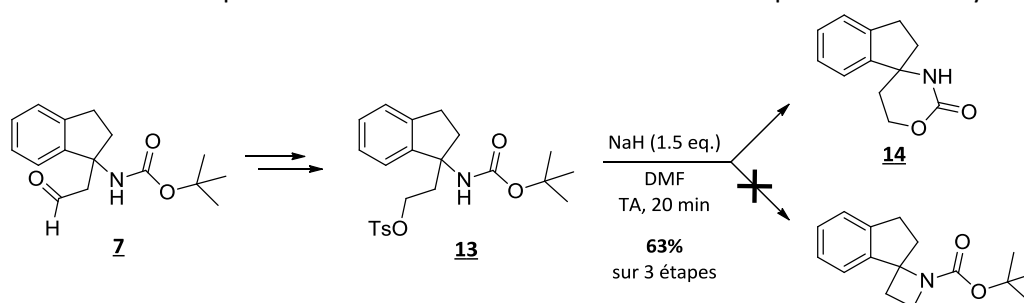


Schéma 50

Selon une publication de 1993 dans laquelle P. Cannone décrit la préparation régiosélective d'acides *para*-aminés *N*-protégés provenant de monoesters bicycliques,¹²² le chlorure de thionyle est utilisé afin de produire des anhydrides azatricycliques pontés. En s'appuyant de ces travaux nous avons proposé un mécanisme réactionnel pour la formation du carbamate cyclique **14** (Schéma 52).

¹²¹ Nagumo, S.; Nishida, A.; Yamazaki, C.; Matoba, A.; Murashige, K.; Kawahara, N. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4917.

¹²² Canonne, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1985.

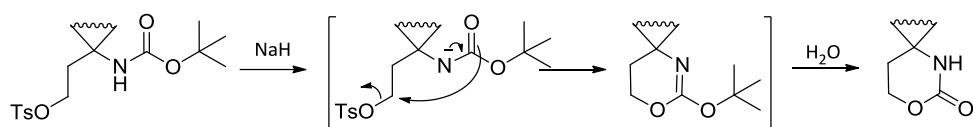


Schéma 51

Suite à l'obtention du composé **13**, nous avons également testé la déprotection du groupement Boc afin d'éliminer toute source potentielle de réaction secondaire. L'intermédiaire *N*-Boc **13** est traité avec une solution de d'acide chlorhydrique 2M dans un mélange méthanol/dioxane à 0 ° puis à température ambiante. Outre la dégradation visible du milieu réactionnel, le produit secondaire **15**, correspondant à la réaction de Hofmann, est isolé à hauteur de 46% (Schéma 53), l'amine n'étant pas observée.

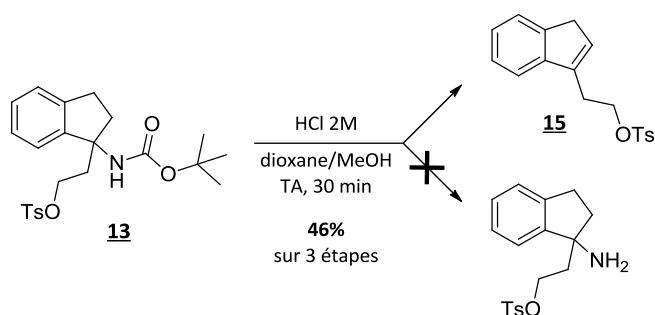


Schéma 52

Une dernière alternative consistant à remplacer le tosylate par un iode a été examinée. Pour ce faire, le composé tosylé **13** est mis en réaction avec de l'iodure de sodium dans l'acétonitrile à 60 °C.¹²³ Au bout d'une heure de réaction, le constat est le même que précédemment, le carbamate cyclique **14** est formé à partir de l'aldéhyde *N*-Boc **7** avec un rendement de 62% sur 3 étapes (Schéma 54).

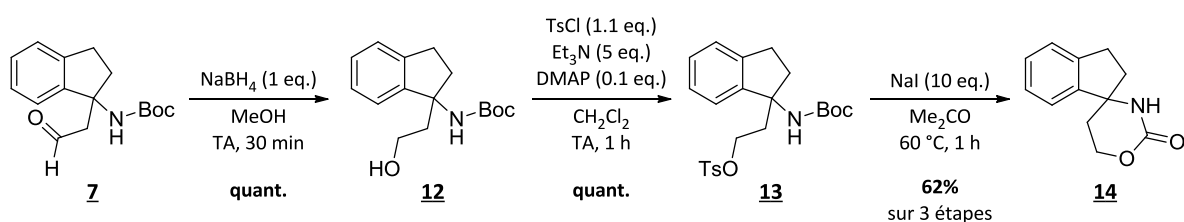


Schéma 53

Les différentes tentatives de déprotection du groupement Boc porté par l'amine en position α du carbone spiranique se sont traduites par des échecs. Cette protection n'est donc pas adaptée à la synthèse envisagée, c'est pourquoi nous avons décidé de changer de groupement protecteur.

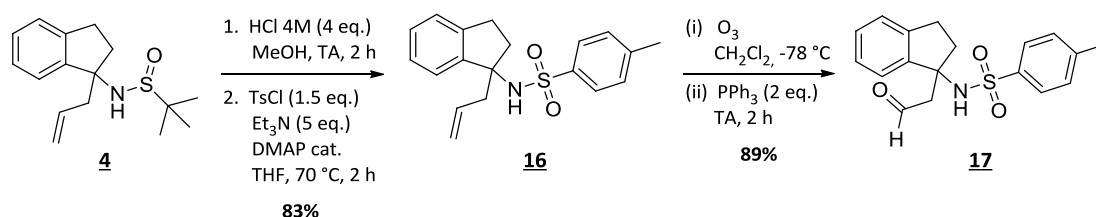
3.3.4 Changement de groupe protecteur

Un deuxième groupement protecteur résistant aux conditions oxydantes a été sélectionné. Le groupe tosylé est également couramment utilisé en tant que groupement protecteur d'amines dans les synthèses organiques. Bien que la structure du sulfonamide résultante soit extrêmement

¹²³ Mascareñas, J. L.; Sarandeses, L. A.; Castedo, L.; Mouriño, A. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 3485.

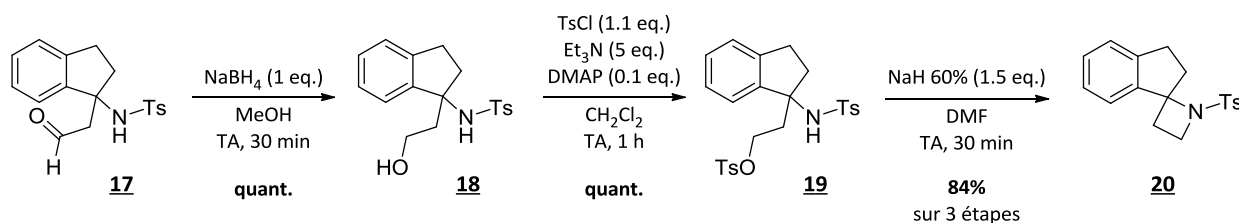
stable, elle peut cependant être déprotégée dans des conditions réductrices,¹²⁴ voire fortement acides.¹²⁵

Le *para*-toluènesulfonamide **16** a été préparé en deux étapes à partir du *tert*-butanesulfonamide **5** par déprotection du groupement *tert*-butanesulfinyle à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 2M suivie d'une réaction de protection avec du chlorure de tosyloxy en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine. La réaction est laissée une heure à température ambiante ce qui permet d'isoler le produit tosylé **16** avec un rendement de 83% sur deux étapes. Ce dernier est ensuite oxydé en présence d'ozone à -78 °C pour produire l'aldéhyde **17** correspondant à hauteur de 89% (Schéma 55).



3.3.5 Obtention du spiro[azétidine-2,1'-indane]

Comme précédemment, le traitement de l'aldéhyde *N*-Ts **17** par le tétrahydroborate de sodium a permis d'obtenir quantitativement l'alcool **18**. Ce dernier est réengagé dans une réaction de tosylation pour former le tosylate **19**, utilisé à l'état brut dans l'étape suivante de la synthèse. A partir de cet intermédiaire, la cyclisation intramoléculaire réalisée par substitution du motif tosylate a permis de générer le composé azétidinique *N*-tosylé **20** *via* une *N*-alkylation avec un rendement de 84% sur trois étapes et une pureté vérifiée par HPLC de 94% (Schéma 56).



Pour des raisons de conservation et vu les faibles quantités de produit à notre disposition, nous avons décidé de ne pas déprotéger l'azétidine **20**. Le rendement global obtenu pour générer le 1-tosylspiro[azétidine-2,1'-indane], utilisant le produit ditosylé **19** comme intermédiaire de synthèse est de 15% sur 8 étapes (Schéma 57).

¹²⁴ Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14355.

¹²⁵ Shohji, N.; Kawaji, T.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2626.

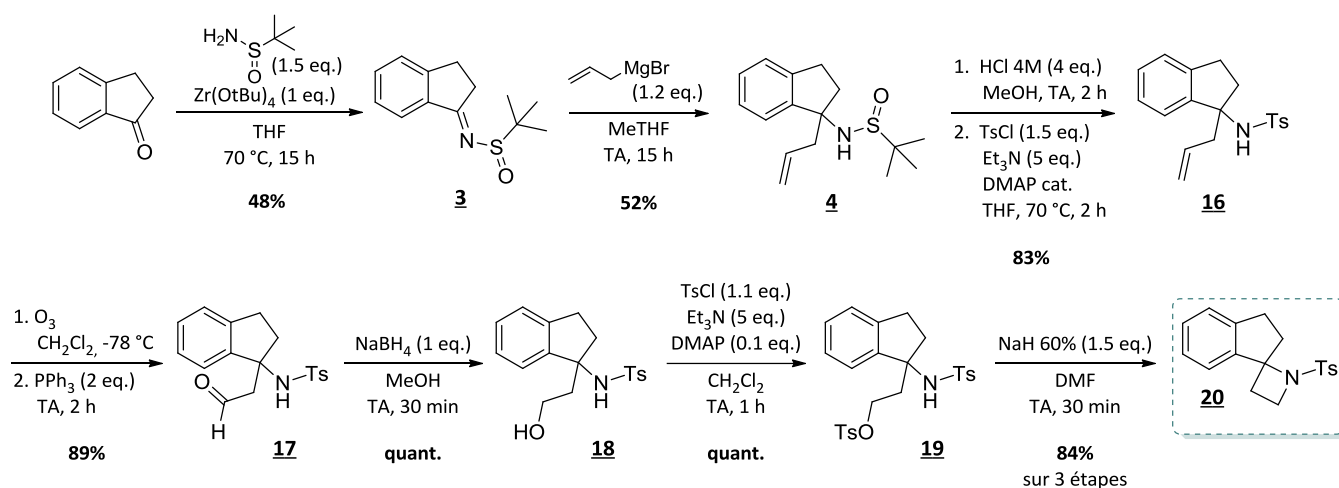


Schéma 56

3.4 Conclusion

Afin d'obtenir des composés à motif spiro[azétidine-2,1'-indanique] plusieurs procédures réactionnelles ont été choisies et testées. Si l'une d'entre elles a permis de générer le motif azétidinone, une autre s'est traduite par l'obtention du noyau azétidinique. Les deux spirocycles **11** et **20** ainsi que le carbamate cyclique **14** isolé lors de nos tentatives d'accès à des cycles dotés de quatre chaînons présentent tous trois des enchainements intéressants tant d'un point de vue chimique que biologique (Schéma 58).

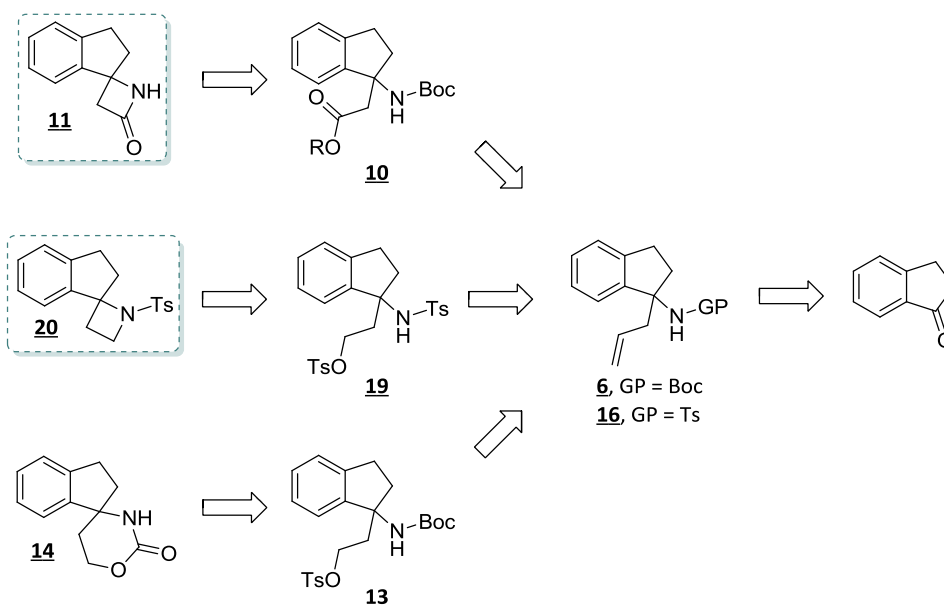


Schéma 57

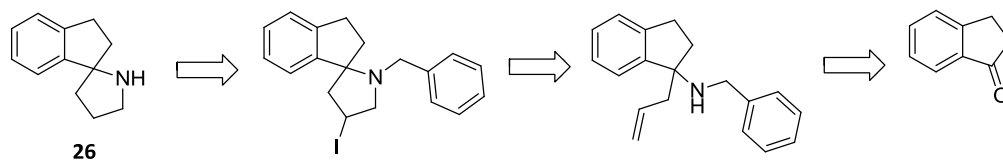
4. Synthèse de la spiro[indane-1,2'-pyrrolidine]

Les structures pyrrolidiniques représentent une des classes d'hétérocycles azotés naturels les plus répandues.¹²⁶ Dans cette quatrième partie, nous allons décrire les différentes procédures testées qui nous ont conduits à l'obtention du noyau pyrrolidinique.

¹²⁶ Bhat, C. *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 192.

4.1 Première voie d'accès : Tentative de cyclisation intramoléculaire par iodoamination

Parmi les différentes méthodes décrites dans la littérature pour la formation de 1-azaspirocycles, l'une d'entre elles a retenu notre attention. Décrite dans l'introduction générale (paragraphe 3.1.4), cette stratégie permet d'obtenir un motif spiro 1-pyrrolidinique par iodoamination de composés fonctionnels disubstitués. L'étape clé correspond à la création d'une liaison carbone-azote par une réaction de *N*-alkylation mettant en œuvre un intermédiaire iodonium.



4.1.1 Synthèse de l'intermédiaire allylique *N*-benzylé

Dans cette voie d'accès, l'intermédiaire clé recherché possède un carbone tétrahédrique sur lequel sont liées une chaîne allylique et une amine benzyle, intermédiaire pouvant être également obtenu à partir de la 1-indanone. Le groupement benzyle a été choisi en fonction des données de la littérature préconisant l'utilisation de ce type de protection pour effectuer les réactions d'iodoamination.

L'intermédiaire allylique *N*-benzylé **32** est obtenu à partir de l'imine **27** correspondante dont la synthèse est décrite par une équipe chinoise dans un brevet de 2011.¹²⁷ Parmi les diverses imines synthétisées par ces auteurs, la condensation de la benzylamine sur la 1-indanone conduit à la *N*-benzylimine **27** (Schéma 59). Pour ce faire, les réactifs de départ sont introduits dans du dichlorométhane anhydre séché sur tamis moléculaire 4 Å et laissés sous agitation 5 jours à température ambiante. Malgré un temps de réaction long nous avons dans un premier temps choisi de reprendre ces conditions opératoires. Au bout de 5 jours, la conversion de la cétone en imine benzyle est totale. Pour des raisons de stabilité, la *N*-benzylimine **27**, formée quantitativement, est engagée dans l'étape suivante sans étape de purification.

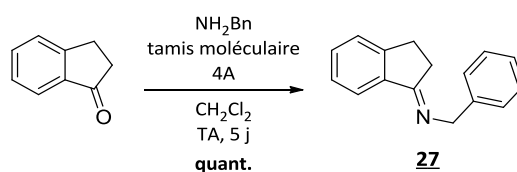


Schéma 58

Par traitement avec le bromure d'allylmagnésium dans le tétrahydrofurane à température ambiante, l'imine précédemment synthétisée produit l'amine allylique *N*-benzylée **32**, isolée avec un rendement de 52% sur deux étapes (Schéma 60). Afin de diminuer le temps de réaction, nous avons cherché un moyen d'activer la fonction carbonyle électrophile pour augmenter la charge δ^+ du carbone et, de ce fait, accroître sa réactivité.

Dans un brevet de 2013,¹²⁸ les auteurs ont utilisé l'acide de Lewis TiCl_4 comme déshydratant et agent d'activation¹²⁹ de diverses cétones. A noter que l'éthoxyde de titane a également démontré

¹²⁷ Fan, Q-H.; Chen, F.; He, Y. Patent CN102050688, **2011** – Chem. Abstr. 2011, 54:614805.

¹²⁸ Branstrom, A.; Josyula, V. P. V. N.; Arnold, M. A.; Gerasyuto, A.; Karp, G.; Wang, J. Patent WO2013033228, **2013** – Chem. Abstr. 2013, 158:418678.

son utilité dans la préparation d'imines telles que les sulfonylimines,¹³⁰ Ces deux acides de Lewis ont été utilisés dans le dichlorométhane à température ambiante afin d'accélérer la formation de la *N*-benzylimine **27** (Schéma 60) Suivant les procédures mises en œuvre, le nombre d'équivalents employé pour chaque acide est différent.

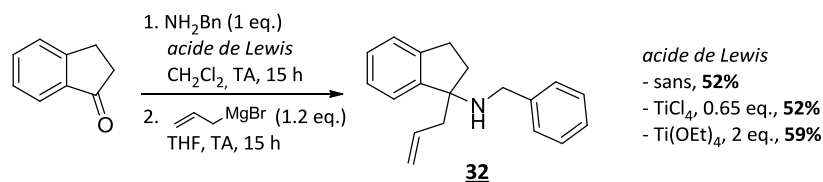


Schéma 59

Après condensation de l'organomagnésien, les rendements en produit isolé sur deux étapes montrent que l'éthoxyde de titane donne les meilleurs résultats. De plus, l'utilisation de cet acide de Lewis a entraîné une diminution du temps de réaction. En effet, contrairement aux conditions décrites dans le brevet, la réaction est agitée seulement 15 heures en lieu et place des 5 jours préconisés.

4.1.2 Essais de cyclisation intramoléculaire par iodoamination

En utilisant une iodoaminocyclisation, Bonjoch et les membres de son équipe ont synthétisé divers 1-azaspiro[4.5]décane par traitement d'homoallylamine avec le diiode.⁴⁹ Selon les conditions opératoires décrites par ces auteurs, l'amine allylique *N*-benzylée **32** est mise en réaction avec du diiode en présence d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% dans le dichlorométhane à température ambiante. Au bout de 16 heures d'agitation, le produit de départ n'est pas totalement consommé mais un produit se forme. Après purification par chromatographie sur colonne de silice le composé isolé est analysé par RMN et spectroscopie de masse.

Il semblerait que le cycle à cinq chaînons n'ait pas été généré et que le carbone quaternaire en position 1-indanique ne soit pas spiranique car son déplacement chimique se trouve aux alentours de 140 ppm au lieu de 70 ppm. De plus, les différents signaux sur le spectre du proton nous renseignent un peu plus sur sa structure :

- Signal à 6.22 ppm : désigne la présence d'un proton éthylénique situé en α du carbone quaternaire, proton qui interagit avec les deux protons d'un groupe CH_2 situés à 3.28 ppm selon l'expérience de COSY en RMN 2D du proton;
- Le singulet à 3.46 ppm ainsi que le nombre de protons benzéniques confirme que le motif benzylamine est toujours lié à la molécule ;
- Multiplet à 1.86 ppm : intègre pour un proton lié à un carbone tertiaire, donnée confirmée par l'analyse DEPT, possédant au moins trois voisins d'après la forme du signal.

D'après le nombre de protons total retrouvé sur le spectre RMN ^1H et la formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}$ renseignée par la spectrométrie de masse haute résolution, la molécule possède une structure tricyclique et un poids moléculaire de 261 g/mol.

En étudiant un possible mécanisme pouvant expliquer toutes ces données, nous en sommes arrivés à la détermination d'une structure potentielle **21** (Figure 24). Elle posséderait un noyau 2-

¹²⁹ Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011.

¹³⁰ Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.

aziridinique lié à un motif 1-indène par une chaîne alkyle. Une proposition de mécanisme est donnée à la Figure 25. La benzylamine attaque au pied du pont iodonium formé à partir de l'alcène et du diiode ce qui entraîne la formation d'un ammonium cyclique et une ouverture de ce pont. Par un potentiel mécanisme concerté, la base aqueuse NaHCO_3 arrache un proton situé en position 2 de l'indane et l'ammonium cyclique s'ouvre afin de redonner l'amine secondaire qui réalise par la suite une *N*-alkylation par substitution de l'iode, ce réarrangement permettant d'obtenir le produit **21**.

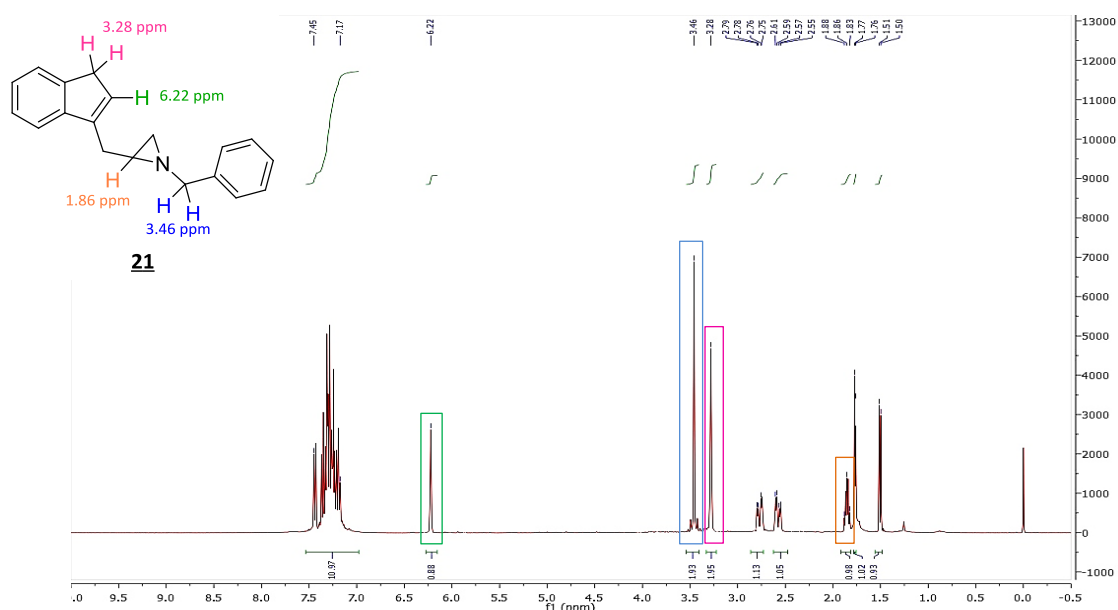


Figure 24 : Structure potentielle du produit secondaire et son spectre RMN ^1H

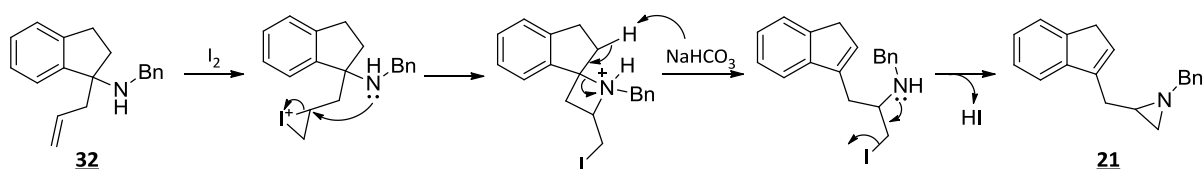
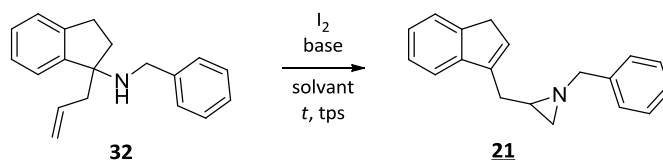


Figure 25 : Proposition du mécanisme amenant à la formation du produit **21**

Dans l'optique de valoriser ce réarrangement, nous avons tenté d'optimiser les conditions de réaction (Tableau 1).

Les conditions utilisant simplement du diiode sans présence de base dans du toluène à 95 °C ou du dichlorométhane à 40 °C (Tableau 1, entrées 3 et 6) ne permettent pas de générer le composé **21**.¹³¹ Le changement de la quantité de solution de bicarbonate de sodium (5% aq.) introduite entraîne une diminution légère voire significative du rendement (Tableau 1, entrées 2, 7 et 8). L'absence d'eau ou l'ajout d'un agent de transfert tel que l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium empêchent la réaction d'avoir lieu (entrées 4 et 10).

¹³¹ Caupène, C.; Chaume, G.; Ricard, L.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 209.



entrées	I ₂ (eq.)	base (eq.)	solvant	t (°C) / tps (h)	21 (%)	32 (%) ^a
1	1.5	NaHCO ₃ 5% (4.5)	CH ₂ Cl ₂	TA / 16	42	15
2	1	NaHCO ₃ 5% (4.5)	CH ₂ Cl ₂	TA / 16	38	25
3	1.5	-	toluène	95 / 16	0	0
4	1.5	NaHCO ₃ (4.5)	CH ₂ Cl ₂	TA / 16	0	100
5	1.5	Et ₃ N (1.5)	CH ₂ Cl ₂	TA / 16	0	100
6	1.5	-	CH ₂ Cl ₂	40 / 16	0	100
7	2	NaHCO ₃ 5% (4.5)	CH ₂ Cl ₂	TA / 16	21	14
8	3	NaHCO ₃ 5% (4.5)	CH ₂ Cl ₂	TA / 16	8	0
9	1.5	NaHCO ₃ 5% (4.5)	THF	TA / 16	7	30
10	1.5	NaHCO ₃ 5% (4.5) + TBAHS (2)	CH ₂ Cl ₂	TA / 16	0	100
11	1.5	NaHCO ₃ 5% (4.5)	CH ₂ Cl ₂	TA / 4	29	35
12	1.5	NaHCO ₃ 5% (4.5)	CH ₂ Cl ₂	TA / 30	35	0

^a Récupération du produit de départ

Tableau 1

Le remplacement du dichlorométhane par le tétrahydrofurane provoque une diminution de la réactivité puisque seulement 7% de l'aziridine **21** sont obtenus avec récupération de 30% de l'amine de départ (Tableau 1, entrée 9). Au bout de 4 heures d'agitation, le composé attendu est déjà isolé à hauteur de 29% malgré la conversion non totale du produit de départ (entrées 11). Au contraire, lorsque le temps de réaction est augmenté, le milieu réactionnel se dégrade et seulement 35% sont isolés (entrée 12). En conclusion, nous avons constaté que malgré la formation du produit réarrangé **21**, le produit de départ n'est jamais totalement consommé et que, de surcroît il se dégrade au cours du temps.

4.1.3 Alternatives à l'iodocyclisation : Utilisation de réactifs au mercure et au sélénium

En 1978, Heck et al. ont décrit la synthèse de la (±)-Nornicotine dont le cycle pyrrolidinique a été généré par cyclisation intramoléculaire avec de l'acétate de mercure(II).¹³² L'addition de la double liaison sur Hg(OAc)₂ provoque le départ d'un groupement acétoxy ce qui montre que le mécanisme est le même que celui avec le diiode. Après cyclisation, le motif acétoxymercureurique lié par liaison covalente au cycle est réduit par NaBH₄ (Schéma 61).¹³³

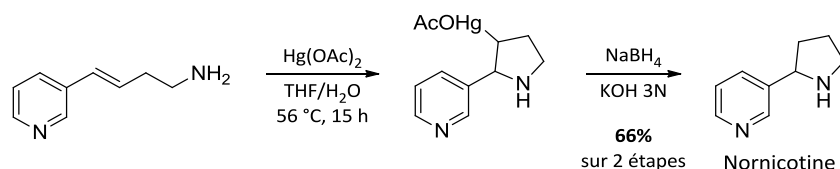


Schéma 60

¹³² Franck, W. C.; Kim, Y. C.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2947.

¹³³ Perie, J. J.; Laval, J. P.; Roussel, J.; Lattes, A. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 675.

Plus récemment, une équipe de chimistes rouennais a étudié la synthèse stéréocontrôlée de pyrrolidines à partir d'amines secondaires homoallyliques par sélénocyclisation.¹³⁴ Cette réaction mettant en jeu un halogénure de sélénylbenzène (PhSeX) peut être comparée à une halocyclisation (Schéma 62). Un excès d'halogénure leur a permis d'obtenir un mélange *cis/trans* 10:90 de β -halopyrrolidines (bromées ou chlorées) avec de bons rendements.

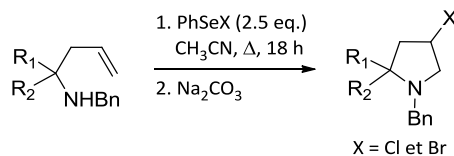


Schéma 61

Nous avons testé ces deux conditions sur le substrat **32** afin de comparer les résultats avec ceux obtenus par l'iodoamination. Le réactif $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, accessible au laboratoire ne permet pas de générer le composé pyrrolidinique souhaité mais provoque la dégradation du produit de départ (Schéma 63). Enfin, l'essai de sélénocyclisation à l'aide de PhSeBr entraîne la formation d'un produit différent de celui attendu. Isolé avec un rendement de seulement 22%, le composé **22** possède une structure se rapprochant de celle précédemment émise à la figure 4, à la différence près, que le groupement sélénylbenzène reste lié à la molécule, interdisant la formation du cycle aziridinique (Schéma 63). Contrairement au mécanisme décrit dans la publication, le brome ne s'additionne pas sur notre substrat.

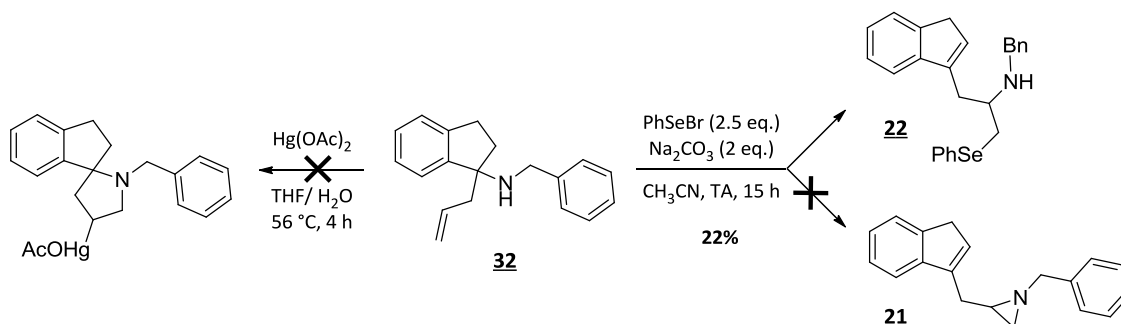
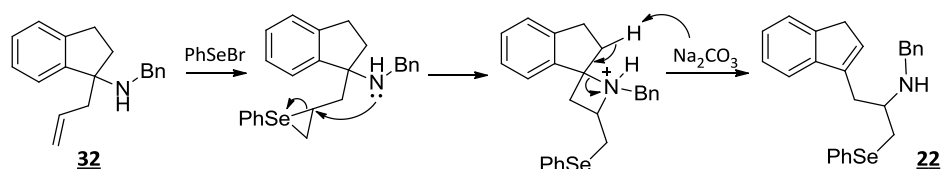


Schéma 62

Une proposition de mécanisme est donnée à la figure 26. La benzylamine attaque au pied du pont sélénium formé à partir de l'alcène et du PhSeBr ce qui entraîne la formation d'un ammonium cyclique et une ouverture de ce pont. Par un potentiel mécanisme concerté, la base aqueuse Na_2CO_3 arrache un proton situé en position 2 de l'indane et l'ammonium cyclique s'ouvre afin de redonner l'amine secondaire, ce réarrangement permettant d'obtenir le produit **22**.

Figure 26: Proposition du mécanisme amenant à la formation du produit **22**

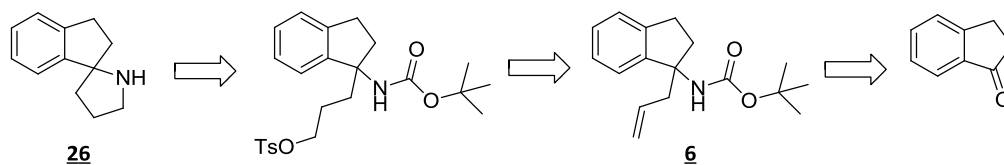
¹³⁴ (a) Outurquin, F.; Pannecoucke, X.; Berthe, B.; Paulmier, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1007. (b) Franck, X.; Leleu, S.; Outurquin, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4437.

4.1.4 Conclusion

Les essais de cyclisation intramoléculaire réalisés par iodoamination, sélénocyclisation ou encore à l'aide d'un réactif au mercure n'ont pas donné les résultats escomptés. En effet, le motif *N*-benzyl-2-pyrrolidine n'a pas été généré, c'est pourquoi nous avons dû chercher une autre voie d'accès compatible avec les substrats engagés afin d'éviter tout réarrangement. A noter que la structure du produit réarrangé par iodoamination semble contenir une aziridine et, malgré notre curiosité, nous n'avons pas réussi à trouver des conditions suffisantes permettant d'atteindre de bons rendements en ce type de produits. Nous avons donc abandonné l'étude concernant cette méthodologie.

4.2 Deuxième voie d'accès : *N*-alkylation par substitution d'un motif nucléofuge

Toujours dans la perspective de former le cycle pyrrodinique, nous avons cherché un moyen simple et efficace de parvenir à la réaction clé de fermeture de cycle. Nous avons choisi de réutiliser la stratégie cyclisante précédente impliquant une réaction de substitution nucléophile d'un motif nucléofuge par une amine secondaire. Contrairement à la synthèse du noyau azétidinique, la présence d'un carbone supplémentaire sur le composé tosylé est nécessaire. Pour ce faire, l'amine allylique *N*-Boc **6** est de nouveau utilisée afin de conduire directement à l'alcool primaire recherché, précurseur de la fonction tosylate.



4.2.1 Hydroboration du groupement allyle pour la formation de l'alcool primaire

Découverte par Herbert C. Brown dans les années 1950,¹³⁵ cette réaction permettant de transformer un alcène en alcool par l'utilisation de borane lui a valu le Prix Nobel de Chimie en 1979. BH_3 s'additionne sur la double liaison par cyclisation régiosélective [2+2] entraînant la fixation du bore sur le carbone le moins substitué (Figure 27). Cette réaction suit un processus anti-Markovnikov pouvant s'expliquer par des facteurs électroniques et stériques.

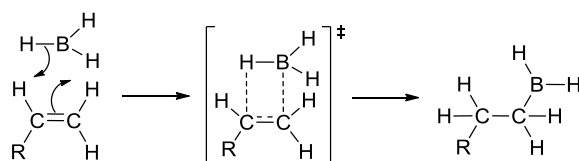


Figure 27 : Mécanisme concerté de l'hydroboration

Cette étape se répète trois fois de telle sorte que les 3 hydrogènes initialement présents sur le borane sont remplacés par les groupements alkyles issus des alcènes. Le 9-BBN comportant un seul hydrogène est également utilisé pour les hydroborations. La deuxième étape correspond à une hydropéoxydation le plus souvent par de l'eau oxygénée alcaline. L'anion HOO^- réalise une attaque nucléophile sur l'atome de bore. Les groupements alkyles migrent alors un par un vers les atomes d'oxygène disponibles pour finalement subir une hydrolyse et libérer les alcools correspondants (Figure 28).

¹³⁵ Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247.

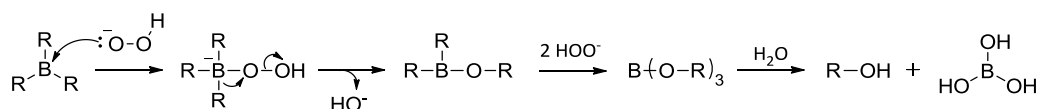


Figure 28 : Mécanisme de l'étape d'oxydation au peroxyde d'hydrogène

L'amine allylique *N*-Boc **6** a été mise en réaction avec une solution commerciale d'un complexe diborane-diméthylsulfure dans le tétrahydrofurane et ce, à température ambiante. Au bout de 2 heures de réaction, le milieu réactionnel est traité à l'aide d'une solution de d'hydroxyde de sodium 2M suivi de peroxyde d'hydrogène. L'alcool **23** a été obtenu avec un bon rendement de 76% (Schéma 64).

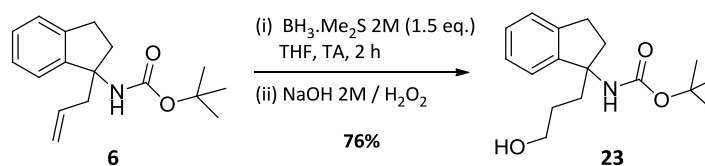


Schéma 63

4.2.2 Cyclisation intramoléculaire par substitution nucléophile

Afin de préparer le nucléofuge, l'alcool **23** est mis en réaction avec du chlorure de tosylo en présence de triéthylamine et de *N,N*-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane (Schéma 65).¹³⁶ Après 2 heures d'agitation à température ambiante, l'intermédiaire tosylé **24** est formé et isolé avec un rendement de 72%. Contrairement au composé tosylé **13**, utilisé au paragraphe 3.3.2, ce produit ne se dégrade pas sur silice et peut être purifié par chromatographie sur colonne.

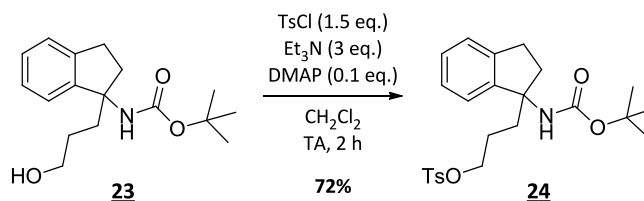


Schéma 64

S'appuyant sur les conditions développées dans la partie 3.3, l'intermédiaire tosylé **24** est mis en réaction avec une suspension d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide permettant la cyclisation par *N*-alkylation et, par voie de conséquence, l'obtention du dérivé pyrrolidinique *N*-Boc **25** attendu. Cette séquence a permis de convertir la totalité du produit de départ en une heure à température ambiante et de conduire au produit cyclisé **25** purifié avec un rendement de 87% (Schéma 66).

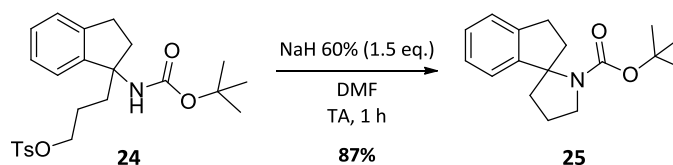


Schéma 65

¹³⁶ Hwang, C. K.; Li, W. S.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2295.

Contrairement au motif carbamate présent dans la structure du tosylate **13** impliqué dans l'élaboration du produit secondaire cyclique **14**, décrite au paragraphe 3.3.3, le groupe Boc du composé **24** ne participe à la réaction de substitution nucléophile. En effet, la génération du carbamate cyclique à 7 chaînons n'est pas favorisée comparée à la formation de l'enchaînement à 6 chaînons. (Schéma 67).

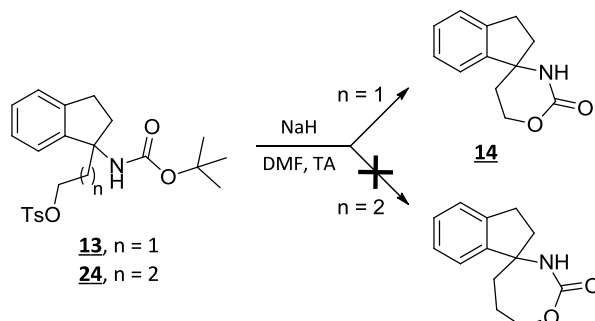


Schéma 66

4.2.3 Réaction de déprotection : Obtention de la spiro[indane-1,2'-pyrrolidine]

Comme décrit dans la littérature, le clivage du motif *tert*-butoxycarbonyl de diverses pyrrolidines *N*-Boc est réalisé en milieu acide à l'aide d'acide trifluoroacétique générant les amines secondaires correspondantes.¹³⁷ Le traitement du spirocycle pyrrolidinique **25** par le TFA a conduit quantitativement à la spiro[indane-1,2'-pyrrolidine] **26** (Schéma 68).

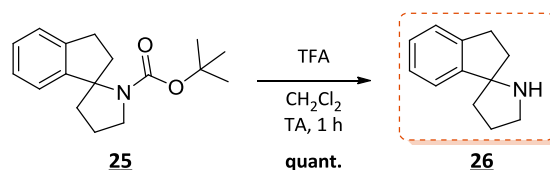


Schéma 67

Contrairement à ce que nous aurions pu penser, vu les résultats obtenus préalablement lors la tentative de déprotection du motif *tert*-butoxycarbonyl sur l'intermédiaire tosylé **13**, décrite au paragraphe 3.3.3, les conditions acides n'entraînent pas d'ouverture du cycle pyrrolidinique par clivage de la liaison carbone-azote.

4.2.4 Essai "one-pot" de déprotection/cyclisation

L'intermédiaire *N*-Boc **24** a été mis en réaction avec un acide de Lewis afin de réaliser un essai cyclisant "one-pot" regroupant une étape de déprotection de la fonction amine et une réaction de substitution nucléophile (Schéma 69).

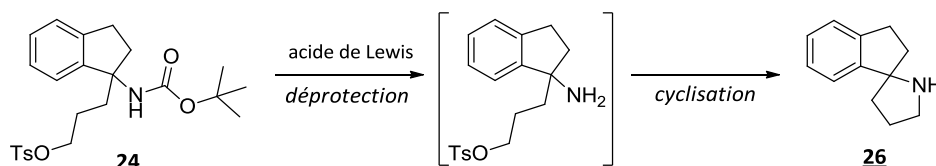


Schéma 68

¹³⁷ (a) Quinet, C.; Sampoux, L.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1806. (b) Liu, W-X.; Chen, S-K.; Tian, J-M.; Tu, Y-Q.; Wang, S-H.; Zhang, F-M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3831.

Pour ce faire, nous avons opté pour le triflate de triméthylsilyle qui a été utilisé dans la synthèse totale de la 11-hydroxyérythratidine comme agent de déprotection et promoteur de cyclisation.¹³⁸ Après une heure d'agitation à 0 °C, l'analyse du milieu réactionnel montre la présence d'un nouveau composé peu polaire ne correspondant pas au produit recherché. Comparativement aux précédentes tentatives de déprotection du groupement Boc en milieu acide le composé isolé à hauteur de 69% correspond au produit 1-indénique **27** (Schéma 70).

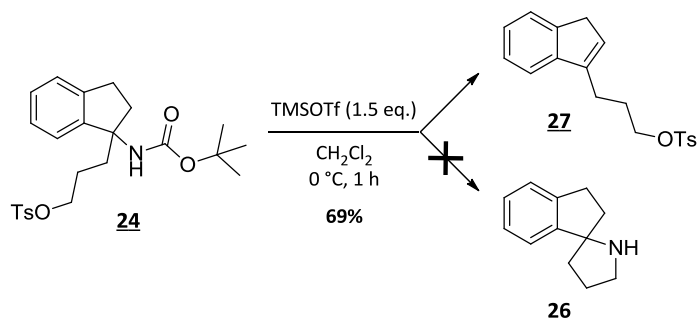


Schéma 69

A noter que les conditions acides utilisées lors de la déprotection du groupe Boc du composé spirocyclique **25** n'entraînent pas de clivage de la liaison carbone-azote contrairement à l'exemple du produit linéaire **24** contenant un carbone quaternaire non spiranique.

4.3 Conclusion

Afin d'obtenir la spiro[indane-1,2'-pyrrolidine], deux procédures ont été choisies et testées. L'une d'entre elles a permis de générer le motif pyrrolidinique alors que la seconde a entraîné la formation d'un composé secondaire aziridinique. Le spirocycle **26** est obtenu au départ de la 1-indanone en 8 étapes avec un rendement global de 11% (Schéma 71).

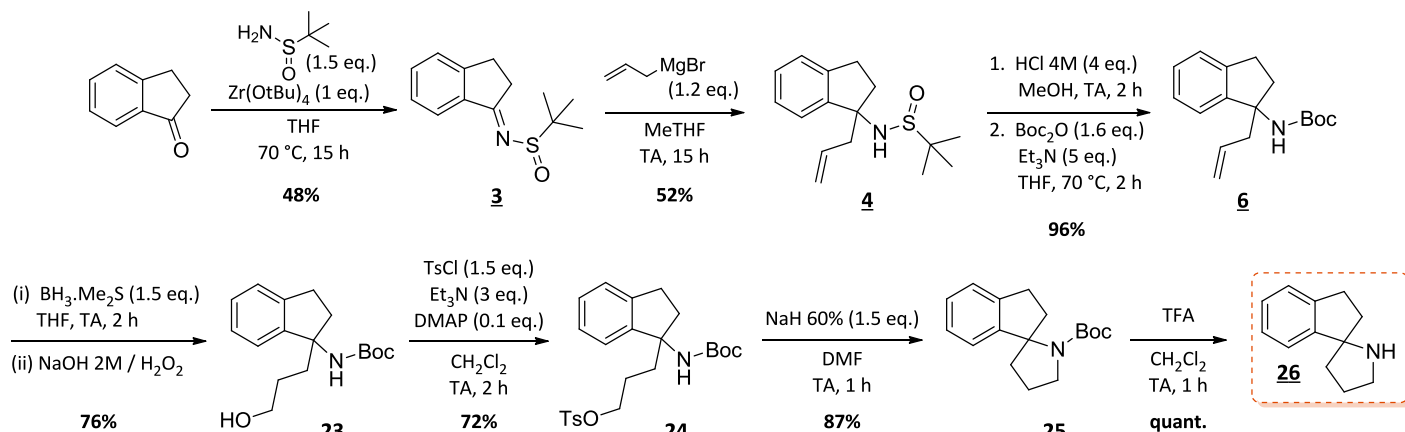


Schéma 70

5. Synthèse de la spiro[indane-1,2'-pipéridine]

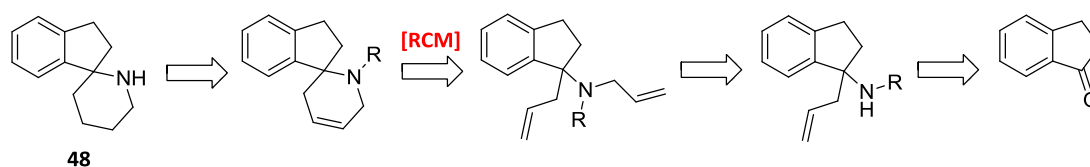
Comme les structures pyrrolidiniques, les structures pipéridiniques représentent elles aussi une classe d'hétérocycles azotés naturels très répandues dans la nature, possédant des activités biologiques variées. De nombreuses stratégies de synthèse ont été développées pour la construction

¹³⁸ Onoda, T.; Takikawa, Y.; Fujimoto, T.; Yasui, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2009**, 1041.

de ce motif,¹³⁹ et en particulier, dans les structures spirocycliques.¹⁴⁰ Nous avons choisi de nous intéresser à l'une d'entre elles faisant intervenir la catalyse par les métaux. Dans ce cinquième paragraphe, nous allons décrire dans un premier temps la synthèse du noyau pipéridinique possédant un azote tertiaire (*N*-alkyle) ou secondaire (*N*-H) par fermeture de cycle *via* une réaction de métathèse (RCM). Une fois ce travail réalisé, nous étudierons, dans un second temps, la réactivité de l'amine secondaire de la spiro[indane-1,2'-pipéridine] **48** puis, nous envisagerons l'introduction de différents substituants sur la partie aromatique afin d'exploiter une autre partie de l'espace chimique.

5.1 Mise en place de la procédure de métathèse cyclisante à partir de différentes amines de départ

La métathèse par fermeture de cycle, décrite dans l'introduction, permet d'obtenir des motifs cycliques par création de liaisons carbone-carbone à partir de substrats contenant des groupes *gem*-dialcényles, le plus souvent diallylés. C'est l'une des stratégies les plus utilisées pour la création de cycles totalement carbonés ou incluant des hétéroatomes. Dans un premier temps, nous avons généré des intermédiaires diallyliques *N*-substitués ou non au départ de la 1-indanone et de diverses amines. Dans un second temps, nous avons appliqué les conditions de métathèse aux dérivés précédemment formés pour conduire aux motifs pipéridiniques recherchés.



5.1.1 Synthèse des intermédiaires diallyliques *N*-substitués

L'accès aux composés à motif spiro[indane-1,2'-pipéridine] et en particulier à l'amine secondaire **48** a été réalisé *via* une réaction de métathèse utilisant des intermédiaires diallyliques *N*-substitués ou *N*-H. Dans de telles réactions, la présence d'une fonction amine libre dans l'une des chaînes alcéniques peut engendrer une inhibition faible voire totale de la réactivité. Nous avons donc souhaité tester diverses substitutions afin de parvenir aux meilleurs résultats.

Formation des composés monoallyliques

La procédure pour la formation des différents composés monoallyliques est la même que celle utilisée précédemment pour générer l'amine allylique *N*-benzylée **32**. Les produits allyliques **33** à **36** sont obtenus à partir des imines **28** à **31** correspondantes, imines générées à partir de la 1-indanone par condensation d'une amine en présence de l'agent activant Ti(OEt)₄. Sans purification préalable, ces dernières sont engagées dans une réaction d'addition nucléophile du bromure d'allylmagnésium, séquence qui permet d'introduire un groupement allyle (Schéma 72).

Lors de cette étude, les amines additionnées à la 1-indanone sont la benzylamine, l'allylamine, la propylamine, la cyclohexylamine et l'aniline.

¹³⁹ Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chemistry* **2006**, *12*, 8198.

¹⁴⁰ Ferrari, F. D. dans la thèse "Flexible synthesis of spirocyclic pyrans and piperidines" **2012**, Université de Glasgow, Ecosse.

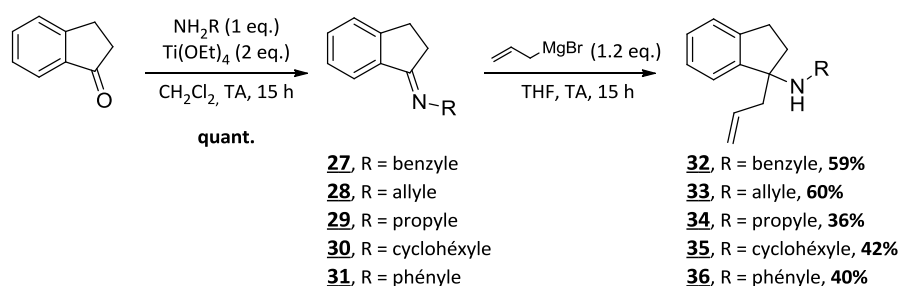


Schéma 71

Les rendements moyens obtenus sur les deux étapes oscillent de 36% à 60% suivant les amines mises en jeu. Malgré la formation quasi quantitative des imines de départ, le traitement de la réaction entraîne la formation de sels de titanes difficiles à éliminer totalement. Pour des raisons de stabilité, ces dernières ne sont pas purifiées mais directement réengagées lors de l'étape suivante. C'est pourquoi, les sels encore présents dans le brut réactionnel peuvent gêner la réactivité du bromure d'allylmagnésium et entraîner, de surcroît, la dégradation du milieu réactionnel

➤ *Synthèse des produits diallyliques par substitution nucléophile*

Pour les produits monoallyliques (hormis le composé diallylique **33**), l'étape suivante, consiste à additionner un deuxième groupement allyle à la molécule par l'intermédiaire d'une réaction de substitution nucléophile utilisant les amines secondaires précédemment formées comme nucléophile et un dérivé halogéné allylique comme électrophile.

Les amines allyliques *N*-alkylées **32**, **34**, **35** à **36** ont été mises en réaction avec du bromure d'allyle en présence de carbonate de potassium et d'iodure de sodium dans l'acétonitrile à 80 °C (Schéma 73). L'ajout d'une base peu nucléophile comme l'ion carbonate est utilisé afin de s'affranchir des réactions secondaires pouvant avoir lieu avec les ions H⁺ libérés. Au bout de 12 heures de réactions, les amines diallyliques *N*-benzylée **37**, *N*-propylée **38** et *N*-cyclohexylée **39** sont formées alors que les conditions opératoires ne permettent pas d'obtenir l'amine *N*-phénylée, puisque, dans ce cas, le produit de départ est intégralement récupéré.

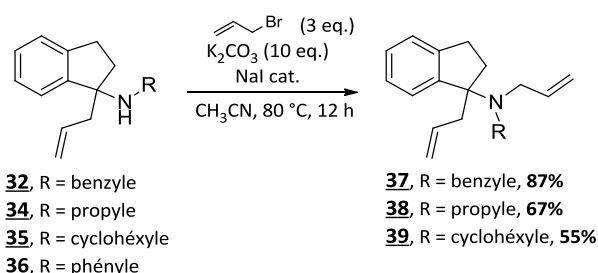


Schéma 72

La benzylamine **32** donne le meilleur résultat d'alkylation avec un rendement de 87%. La propylamine **34** et la cyclohexylamine **35** permettent d'obtenir les produits diallyliques correspondant à hauteur de 67 et 55% respectivement.

A la suite de ces alkylations, nous avons envisagé de diversifier les fonctions chimiques au départ de l'amine secondaire **33** en introduisant les groupements acétyle, trifluoroacétyle et carboxybenzyle afin de générer des fonctions amides et un carbamate. La formation de l'acétamide et du trifluoroacétamide est réalisée par réaction entre l'amine **33** et les anhydrides correspondants

(Schéma 74). Dans le cas de l'anhydride acétique, un chauffage à 95 °C pendant 2 heures est nécessaire contrairement à l'anhydride trifluoroacétique qui réagit presque immédiatement à température ambiante lors de son ajout dans le milieu réactionnel. Les rendements sont respectivement de 90 et 89%.

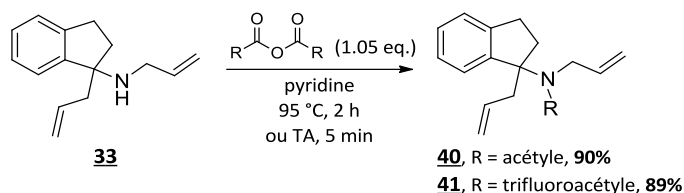


Schéma 73

La réaction entre le chloroformiate de benzyle et l'amine **33** dans un mélange de dichlorométhane et d'une solution saturée de bicarbonate de sodium produit le carbamate **42** à hauteur de 88% (Schéma 75).

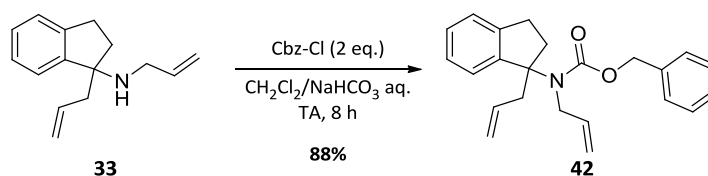


Schéma 74

5.1.2 Essais de N-alkylation du composé N-arylé **36**

Dans le cas d'amines aromatiques, les effets stériques et électroniques coexistent. Le doublet non liant de l'atome d'azote de l'aniline est engagé dans la résonance avec le cycle aromatique comme en témoigne le sens du moment dipolaire dirigé du cycle vers l'atome d'azote (Schéma 76) et l'énergie de résonance de la molécule ($E_R = 172 \text{ kJ.mol}^{-1}$).

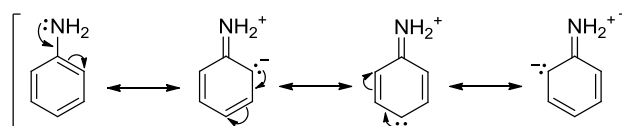


Schéma 75

Nous avons choisi de tester différentes conditions réactionnelles extraites de la littérature concernant la N-alkylation du bromure d'allyle. En réaction avec le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène dans le tétrahydrofurane à température ambiante, l'aniline **36** ne réagit pas. Malgré quelques traces de dégradation, il en est de même lorsqu'une base forte très nucléophile telle que le *n*-butyllithium est introduite au milieu réactionnel à -50 °C. Face à ces résultats, nous avons décidé d'augmenter la température de la réaction en utilisant l'hydruure de sodium comme base dans le diméthylformamide. Après déprotonation de l'amine à 0 °C et l'ajout du bromure d'allyle, le mélange est chauffé 1 heure à 100 °C provoquant la coupure de la liaison carbone-azote après ajout du groupement allyle. Cette rupture fait apparaître deux fragments bien distincts et décrits : la *N,N*-diallylaniline et le 3-allyl-1H-indène (Schéma 77). La même constatation est faite lorsque le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C dans le diméthylsulfoxyde en présence d'hydroxyde de potassium. Nous avons remarqué que la fragmentation n'est pas due à la base mais au chauffage uniquement

puisque lorsque l'aniline **36** et le bromure d'allyle sont chauffés à 100 °C dans le diméthylsulfoxyde les deux produits apparaissent.

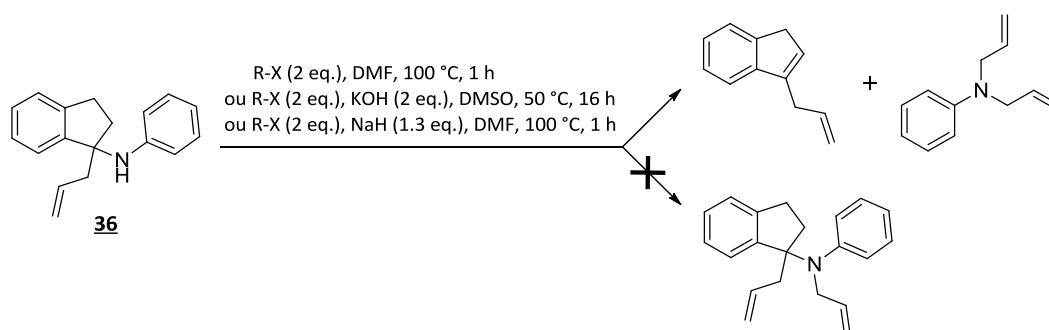


Schéma 76

Nous avons rapidement décidé de mettre de côté ces essais au profit d'une autre procédure décrite par la suite et permettant d'obtenir facilement le spirocycle final *N*-arylé.

5.1.3 Réaction de métathèse par fermeture de cycle des composés *N*-H et *N*-substitués

L'apparition de réactions multi-composantes en combinaison avec la métathèse par fermeture de cycle a permis à la chimie des systèmes spirocycliques de se développer.¹⁴¹

En utilisant une réaction de métathèse cyclisante, Maier et Prusov ont synthétisé des structures spirocycliques hautement fonctionnalisées.¹⁴² L'introduction d'une fonction acrylate lors de la construction des substrats diallyliques leur a permis d'illustrer le potentiel de cette séquence, par l'utilisation du catalyseur de Grubbs II et la possibilité d'effectuer ultérieurement des réactions de fonctionnalisation au départ de la fonction carboxylate (Schéma 78).

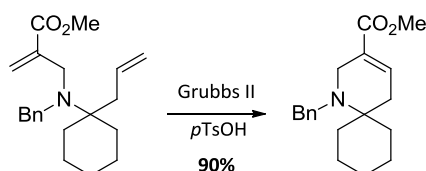
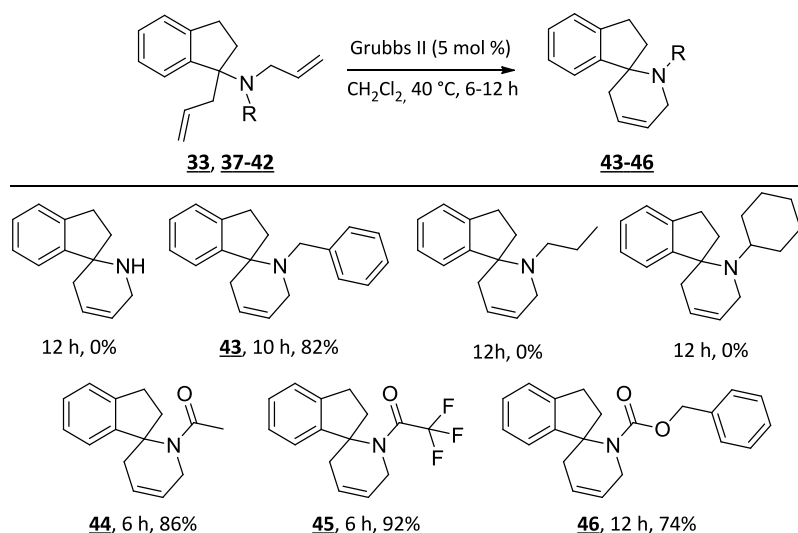


Schéma 77

Les composés diallyliques *N*-H **33** et *N*-substitués **37** à **42** sont mis en réaction avec le catalyseur de Grubbs de seconde génération dans le dichlorométhane à 40 °C (Schéma 79). Au bout de 6 à 12 heures de réaction, les pipéridines insaturées sont générées excepté dans le cas des amines tertiaire, *N*-propylées et *N*-cyclohexylées pour lesquelles, les conditions opératoires ne permettent pas d'obtenir les produits cyclisés.

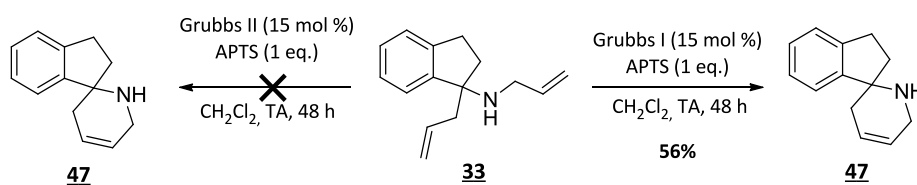
¹⁴¹ (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012. (b) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.

¹⁴² Prusov, E.; Maier, M. E. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10486.



Les rendements obtenus en pipéridines sont bons et confirment l'importance du choix des groupements portés par l'atome d'azote dans la création d'azaspirocycliques par métathèse cyclisante.

Le résultat concernant l'amine secondaire n'est pas surprenant car, comme indiqué dans la littérature, la présence de la fonction amine secondaire empêche le catalyseur métallique d'opérer en l'empoisonnant. Afin d'éviter l'empoisonnement des catalyseurs de Grubbs, la solution est relativement simple. L'ajout d'une quantité stoechiométrique d'acide paratoluènesulfonique à la solution contenant l'amine entraîne la salification de cette dernière évitant les interférences avec le catalyseur. Nous avons testé les catalyseurs de Grubbs de première et seconde génération afin de comparer les résultats obtenus. Pour commencer, l'intermédiaire diallylé **33** est mis en présence du catalyseur de Grubbs II en présence d'APTS dans le dichlorométhane à température ambiante. Après 2 jours d'agitation et un deuxième ajout de 5 mol % de catalyseur au bout de 24 heures, le milieu réactionnel renferme seulement quelques traces de produit cyclisé (Schéma 80). Nous avons reproduit les conditions opératoires en remplaçant le catalyseur de Grubbs II par le I. La pipéridine insaturée **47** est isolée à hauteur de 56% après purification et 13% du produit de départ sont récupérés. Malgré une augmentation du temps de réaction le diallyle de départ n'est jamais converti totalement.



Même si le catalyseur de Grubbs II n'est pas adapté à la métathèse cyclisante du produit **33**, son utilisation n'en est pas moins courante pour d'autres substrats.¹⁴³

5.2 Synthèse des composés possédant le motif spiro[indane-1,2'-pipéridine]

Les composés *N*-substitués à structure spiro[indane-1,2'-pipéridine] sont obtenus par réduction de la double liaison du cycle pipéridinique. Quant à la génération de l'amine secondaire **48**,

elle peut être réalisée de deux manières différentes, soit à partir de l'amine **47**, soit en deux étapes au départ de la pipéridine insaturée *N*-trifluoroacétylée **45**.

5.2.1 Par hydrogénation catalytique de la double liaison du noyau pipéridinique

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'hydrogénation catalytique de l'amine **47** afin de générer la spiro[indane-1,2'-pipéridine] **48**. Dans un second temps, nous avons appliqué les conditions opératoires décrites aux pipéridines *N*-substituées.

➤ Obtention de la spiro[indane-1,2'-pipéridine] au départ de la pipéridine *N*-H

La pipéridine insaturée **47** est additionnée à une suspension de palladium sur charbon à 10% dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est ensuite placé sous hydrogène à température ambiante ce qui permet d'accéder à la spiro[indane-1,2'-pipéridine] **48** avec un rendement de 92% (Schéma 81).

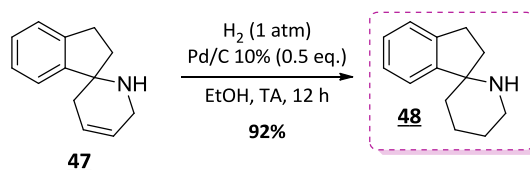


Schéma 80

➤ Application des conditions d'hydrogénation aux pipéridines *N*-substituées

Il est connu que les groupements benzyles et carboxybenzyles peuvent être facilement éliminés dans des conditions opératoires classiques telles que l'hydrogénolyse en présence de palladium à température ambiante et sous faible pression en hydrogène. En testant ces conditions sur les substrats **43** et **46** en particulier, nous avons souhaité à la fois réduire la double liaison et hydrogénolyser ces deux groupements afin de produire en une seule réaction la spiro[indane-1,2'-pipéridine] **48**.

En reprenant les conditions opératoires décrites précédemment pour le composé **47**, les pipéridines insaturées **43** à **46** sont hydrogénées pendant un temps de réaction de 6 à 12 heures (Schéma 82). Les groupements amides ont très bien supporté les conditions opératoires employées contrairement aux autres, puisque les dérivés **50** et **51** sont produits respectivement à hauteur de 84 et 96%. En ce qui concerne les groupements benzyle et carboxybenzyle, l'hydrogénation dans ces conditions ne permet pas de générer l'azaspirocycle **48** mais conduit aux pipéridines *N*-benzylées **49** et *N*-benzoylées **52** avec des rendements respectifs de 42 et 12%. De plus, les produits de départ ne sont pas récupérés à cause de la dégradation évidente des milieux réactionnels.

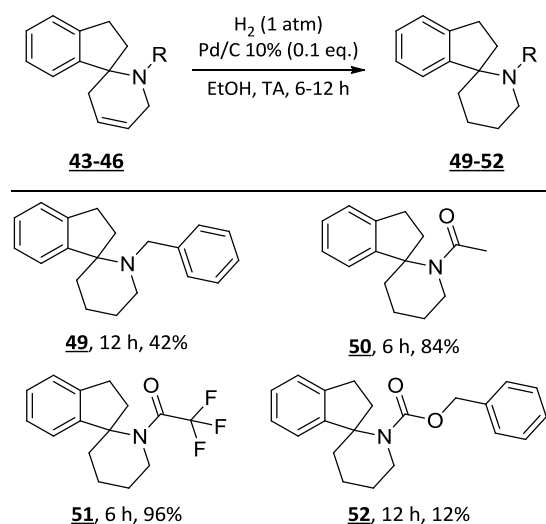


Schéma 81

En ce qui concerne la formation du composé *N*-benzoylés **52**, une autre source catalytique a été testée pour obtenir de meilleurs résultats. Les catalyseurs à base de platine tels que l'oxyde de platine peuvent être une alternative intéressante lorsque l'on souhaite uniquement réduire une double liaison sans toucher au groupement Cbz.¹⁴³ La pipéridine insaturée **46** est hydrogénée en présence d'oxyde de platine dans l'acétate d'éthyle à température ambiante pendant 7 heures afin de produire la pipéridine **52** à hauteur de 38% (Schéma 82). Le remplacement du palladium sur charbon par l'oxyde de platine s'est donc seulement traduit par une légère augmentation du rendement.

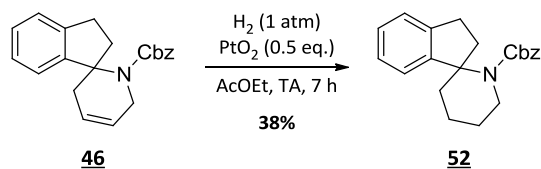


Schéma 82

5.2.2 Par déprotection du groupement trifluoroacétamide

Le groupement trifluoroacétyle est facilement éliminé en milieu basique produisant en général quantitativement l'amine correspondante.¹⁴⁴ Le produit trifluoroacétamide **51** est mis en réaction en présence de carbonate de potassium dans un mélange H₂O/MeOH à 80 °C (Schéma 84). Au bout de 6 heures d'agitation, la spiro[indane-1,2'-pipéridine] **48** est obtenu quantitativement.

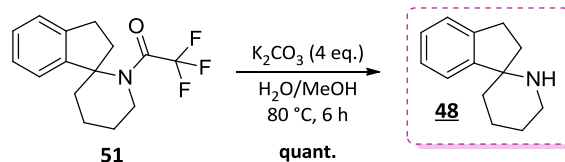


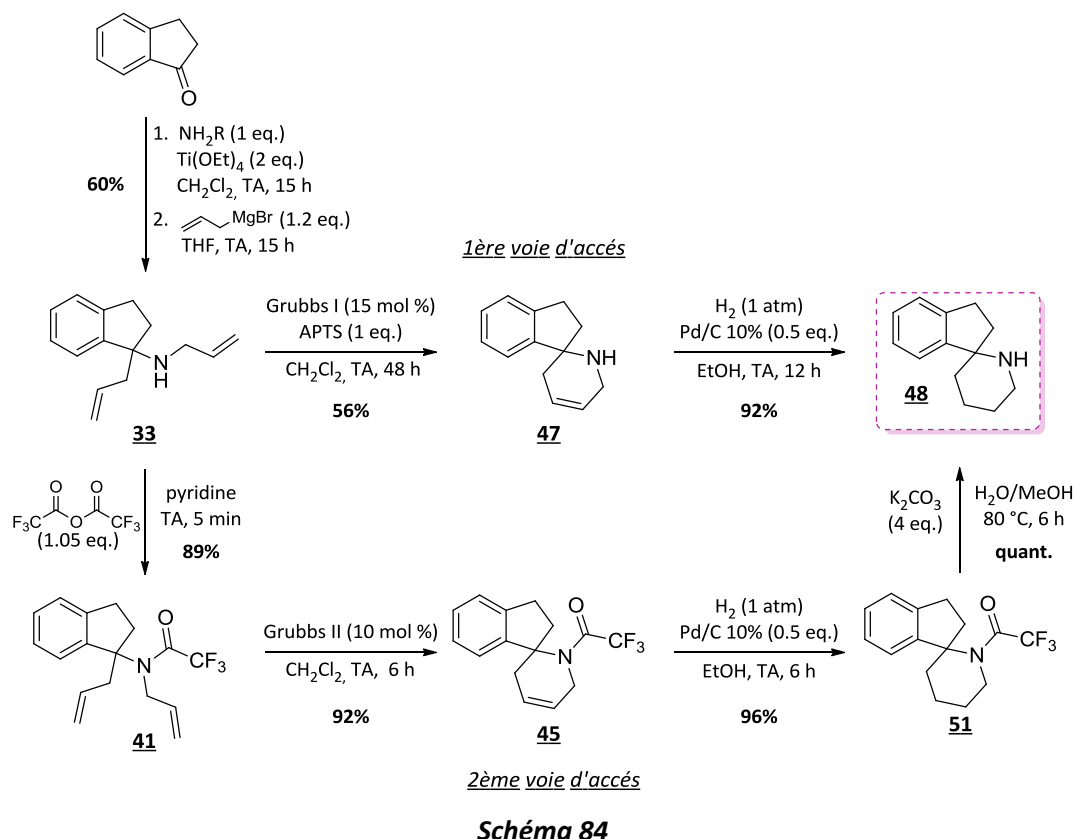
Schéma 83

¹⁴³ Sakagami, H.; Samizu, K.; Amikubo, T.; Ogasawara, O. *Synlett* **1996**, 163.

¹⁴⁴ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^e ed. Wiley-Interscience: New York, **1999**.

5.2.3 Conclusion

La spiro[indane-1,2'-pipéridine] **48** a été obtenu de deux façons différentes au départ de l'intermédiaire diallylé **33**, provenant de la 1-indanone. La synthèse générale utilisant la métathèse cyclisante comme étape clé a conduit au produit recherché par l'intermédiaire de l'amine secondaire **47** ou de la pipéridine trifluoroacétillée **45** avec des rendements globaux respectifs sur 4 et 6 étapes de 31% et 47% (Schéma 85).



6. Fonctionnalisation du noyau pipéridinique

La réactivité de l'amine de la spiro[indane-1,2'-pipéridine] **48** a été étudiée permettant ainsi l'accès à d'autres produits *N*-substitués. Différentes fonctions chimiques ont été introduites *via* des réactions telles que l'alkylation, la condensation arynique, l'addition nucléophile sur des isocyanates et l'introduction de carbamates voire de sulfonamides.

6.1 Réactions d'alkylation

Les réactions d'alkylation du produit **48** par des halogénures primaires tels que le bromure de benzyle, de *n*-propyle, de 4-fluorobenzyle ainsi que le (5-bromopentyl)carbamate de *tert*-butyle préalablement synthétisé au laboratoire ont permis d'obtenir respectivement les composés **49**, **53**, **54** et **55** (Schéma 86). La substitution nucléophile du brome par l'amine en présence de carbonate de potassium et d'iodure de sodium conduit aux composés benzylé **49**, propylé **53** et 4-fluorobenzylé **54** avec des rendements oscillant de 81 à 85%. En parallèle, la formation de l'amine **55** à hauteur de 81% a été réalisée en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine dans l'acétonitrile à 80 °C.

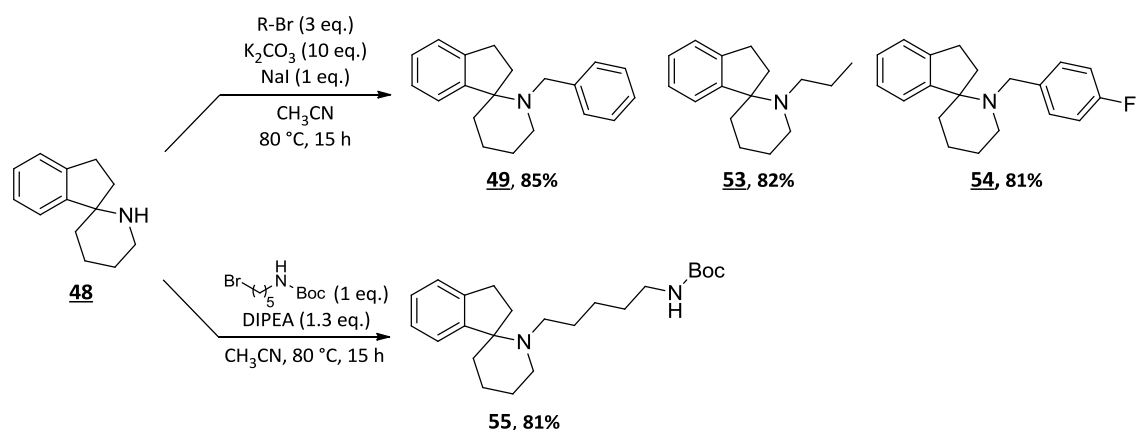


Schéma 85

Nous avons également testé la réaction d'alkylation du composé **48** par des halogénures secondaire. En utilisant les bromures d'isopropyle et de cyclohexyle dans les mêmes conditions que précédemment, le produit *N*-isopropyle **56** est isolé à hauteur de 13% alors que le composé *N*-cyclohexyle ne se forme pas (Schéma 87). Dans le cas d'une $\text{S}_{\text{N}}2$, l'encombrement stérique sur le substrat, gêne l'approche du nucléophile pouvant expliquer ces résultats.

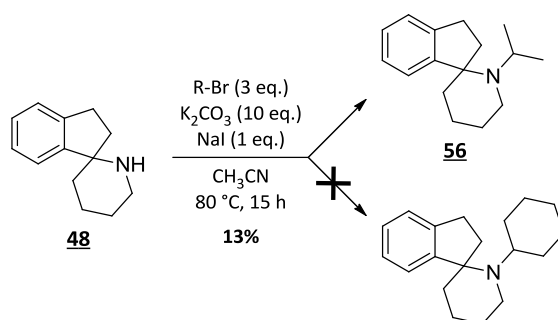


Schéma 86

6.2 Condensation arynique

Contrairement à l'amination de Buchwald-Hartwig,¹⁴⁵ la condensation arynique n'a pas besoin de catalyseur pour opérer mais nécessite l'emploi d'une base forte.¹⁴⁶ Aux alentours des années 2000, une équipe allemande a décrit des conditions de condensation arynique utilisant exclusivement le *tert*-butylate de potassium comme base (Schéma 88).¹⁴⁷ A noter que l'amination directe et la condensation arynique constituent deux procédés complémentaires pour l'introduction d'halogénures d'aryle substitués ou non.

¹⁴⁵ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.

¹⁴⁶ Caubere, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3451.

¹⁴⁷ Beller, M.; Breindl, C.; Riermeier, T. H.; Tillack, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1403.

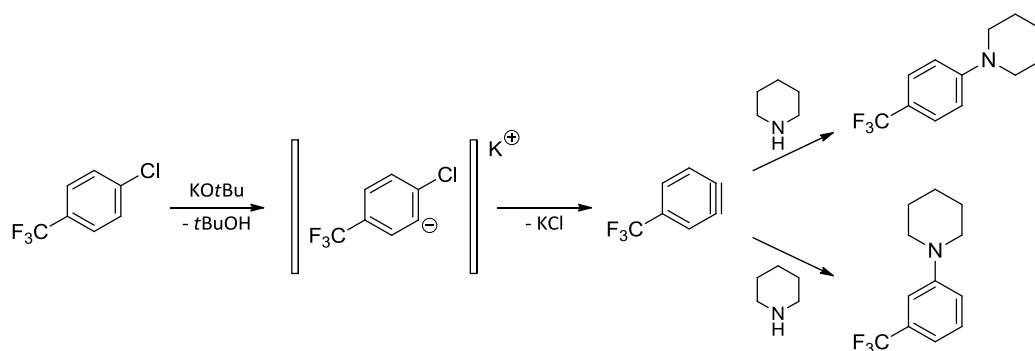


Schéma 87

Les dernières conditions précédemment décrites ont été appliquées à l'amine **48**. Les réactions avec le bromobenzène et le chlorobenzène en milieu basique conduisent au spirocycle *N*-arylé **57** avec respectivement 86 et 59% de rendement (Schéma 89). A noter que nous avons observé une légère dégradation lorsque le chlorobenzène est utilisé.

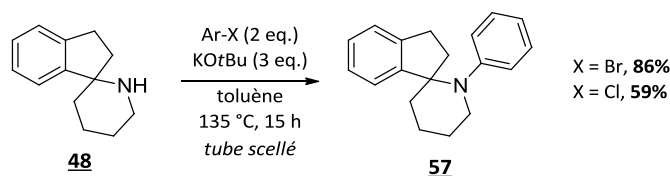


Schéma 88

Le choix de l'halogénure d'aryle n'est pas anodin. En effet, la présence de substituants sur le noyau aromatique peut entraîner la formation de plusieurs régioisomères. Pour illustrer ce propos, nous avons étudié deux composés à structure halogénoanisole, à savoir le 2-chloro et 3-chloro qui mis en réaction avec le composé **48** en présence de base conduit au même spirocycle *N*-3-méthoxyarylé **58** avec des rendements respectifs de 69 et 78% (Schéma 90).

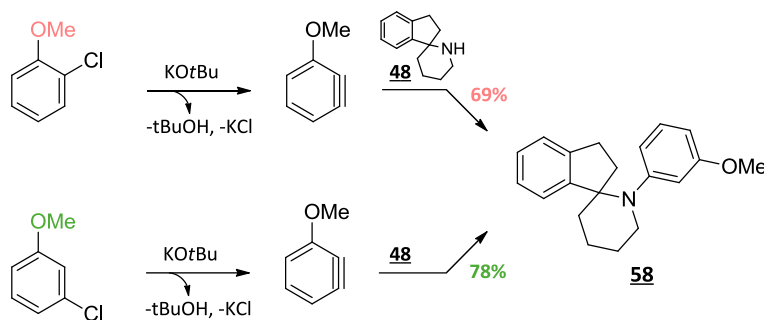


Schéma 89

Pour finir, la condensation arynique entre l'amine **48** et le 1-bromo-2,5-diméthoxybenzène en présence de *tert*-butylate de potassium entraîne la formation du produit diméthoxyarylé **59** à hauteur de 42% avec la présence à 20% d'un produit secondaire résultant de la substitution nucléophile aromatique du brome par la base ou de la condensation de la base sur l'aryne (Schéma 91).

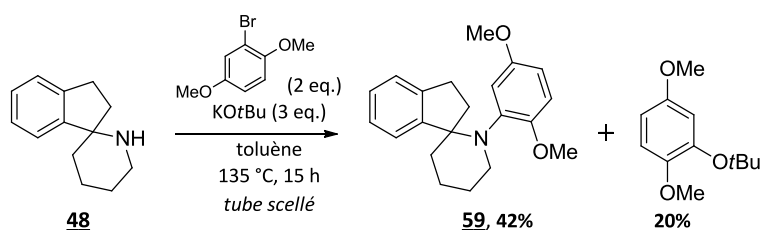


Schéma 90

6.3 Réaction d'addition nucléophile sur des isocyanates

L'addition d'une amine sur un isocyanate produit l'urée correspondante. Traditionnellement générés par réaction de Curtius (Schéma 92),¹⁴⁸ aujourd'hui de nombreux isocyanates sont commerciaux.

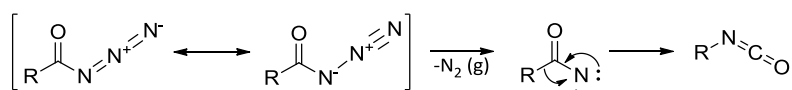


Schéma 91

L'addition de la pipéridine de départ **48** sur le 1-fluoro-4-isocyanatobenzène commercial en présence de triéthylamine permet d'obtenir l'urée **60** avec un rendement de 76% (Schéma 93).

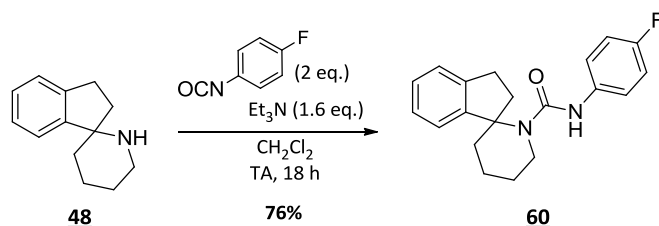


Schéma 92

Nous avons souhaité former l'urée 5-méthylisoxazole afin de remplacer le noyau aromatique par un hétérocycle. Etant donné que l'isocyanate n'est pas commercial, la réaction est menée au départ de l'acide 5-méthylisoxazole-3-carboxylique. Des conditions opératoires décrivant la formation *in situ* de l'isocyanate recherché ont été mises en œuvre.¹⁴⁹ Pour ce faire, une solution d'acide carboxylique est mise à réagir avec du chloroformiate d'éthyle en présence de triéthylamine à -10 °C, séquence suivie par l'ajout d'azoture de sodium. Au bout de 2 heures de réaction, l'isocyanate formé selon le mécanisme de Curtius est remis en solution avec le produit **48** pendant 24 heures à 100 °C. Cette ultime étape conduit à l'urée **61** avec un rendement très faible de seulement 15% (Schéma 94).

¹⁴⁸ Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023.

¹⁴⁹ Boulahjar, R.; Ouach, A.; Matteo, C.; Bourg, S.; Ravache, M.; le Guével, R.; Marionneau, S.; Oullier, T.; Lozach, O.; Meijer, L.; Guguen-Guillouzo, C.; Lazar, S.; Akssira, M.; Troin, Y.; Guillaumet, G.; Routier, S. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9589.

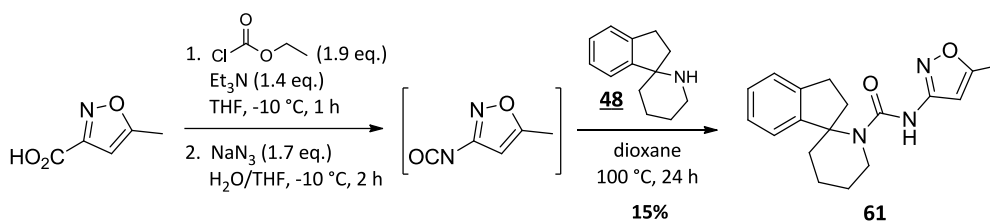


Schéma 93

6.4 Introduction de carbamates et de sulfonamides

La réaction d'addition du composé **48** sur le chloroformiate de benzyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante conduit au carbamate de benzyle **52** au côté du produit secondaire *N*-benzylé, composés isolés à hauteur respectivement de 62 et 19% (Schéma 95).¹⁵⁰

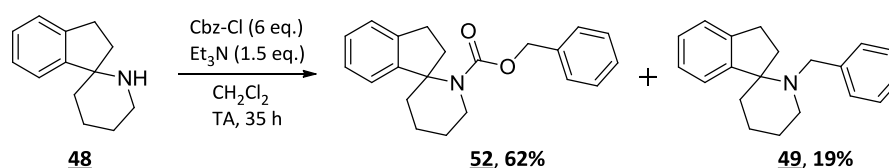


Schéma 94

En parallèle, nous avons réalisé la réaction de sulfonation de l'amine **49** par le chlorure de tosylo afin de créer une nouvelle fonction, en l'occurrence le groupement sulfonamide peut servir de groupement protecteur.

Le traitement de l'amine **48** par du chlorure de 4-toluènesulfonyle en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine dans le tétrahydrofur à 70°C pendant 18 heures permet d'accéder au sulfonamide **62** à hauteur de 55% (Schéma 96).

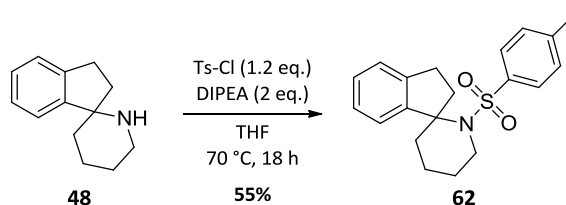
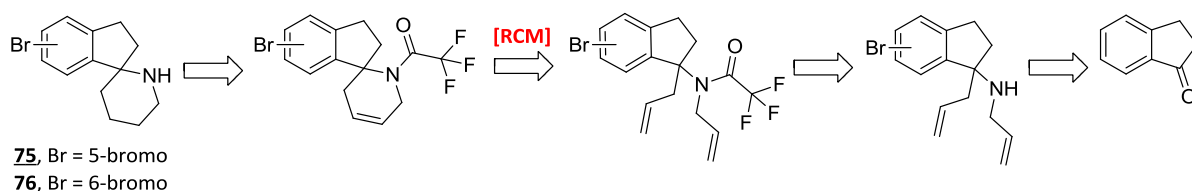


Schéma 95

7. Accroissement de diversité grâce aux structures 5- et 6-bromospiro [indane-1,2'-pipéridine]

Afin d'élaborer les deux dérivés bromés **75** et **76**, nous avons choisi d'utiliser la procédure précédemment décrite pour obtenir le spirocycle **48** et ce, *via* une réaction de métathèse cyclisante à partir du produit substitué par un motif trifluoroacétamide. L'habillage des spirocycles générés sera réalisé d'une part sur la partie aromatique et d'autre part sur la fonction amine afin de créer une petite bibliothèque de produits spiraniques à structure pipéridinique.

¹⁵⁰ Sahn, J. J.; Su, J. Y.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2590.



7.1 Synthèses des spirocycles bromés pipéridiniques

Les composés diallyliques **65** et **66** sont obtenus à partir des imines **63** et **64** correspondantes formées quantitativement à partir des 5- et 6-bromoindanones par activation au $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. Ces dernières sont réengagées directement dans une réaction d'addition nucléophile du bromure d'allylmagnésium afin d'introduire un groupement allyle. Nous avons décidé pour des raisons de praticité de poursuivre les synthèses sans faire de purification préalable. La protection des amines par le groupement trifluoroacétamide est réalisée à l'aide d'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine. Au bout de 2 heures de réaction à température ambiante, les produits 5-bromé **67** et 6-bromé **68** protégés sont isolés avec des rendements de 43 et 49% sur trois étapes. La cyclisation intramoléculaire par le catalyseur de Grubbs de seconde génération conduit aux pipéridines insaturées **69** et **70** à hauteur de 95% chacune. Les synthèses se poursuivent par l'hydrogénation catalytique des doubles liaisons. Afin d'éviter l'élimination du brome présent sur le noyau aromatique, le palladium sur charbon est remplacé par le nickel de Raney. Une quantité catalytique de catalyseur permet d'obtenir la pipéridine **71** au bout de 3 heures de réaction et la pipéridine **72** au bout d'une heure seulement avec des rendements de respectivement 96 et 93%. Enfin, la déprotection en milieu basique de la fonction acétamide produit quantitativement les composés 5-bromospiro[indane-1,2'-pipéridine] **73** et 6-bromospiro[indane-1,2'-pipéridine] **74**. Cette séquence est résumée au Schéma 97.

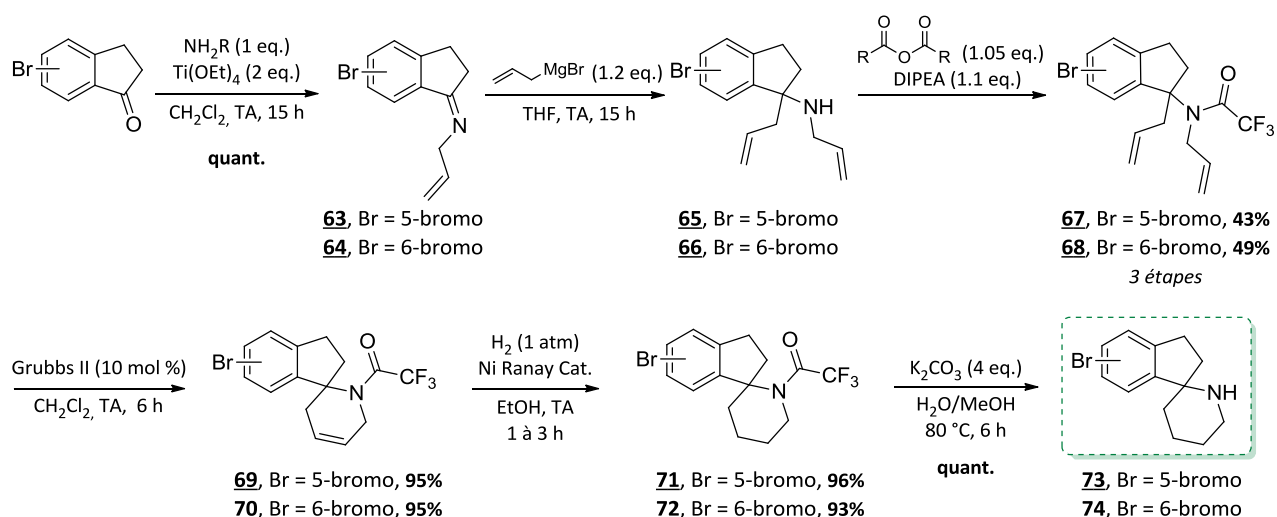


Schéma 96

7.2 Couplage métallo-catalysés sur le noyau aromatique

Une fois les composés bromés **73** et **74** synthétisés, nous avons entrepris de réaliser des couplages métallo-catalysés de type Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig ou Ullmann mais également de tester une réaction de formylation. Nous avons choisi dans un premier temps de protéger la fonction amine à l'aide de groupements différents du trifluoroacétamide. En effet, un milieu réactionnel basique à chaud ne convient pas à ce groupement qui se déprotège en général en

quelques heures seulement. Les deux groupements protecteurs choisis sont le *tert*-butoxycarbonyle et le benzyle dont la déprotection est respectivement réalisée en milieu acide ou par hydrogénéolyse.

7.2.1 A partir des composés protégés par un groupement *tert*-butoxycarbonyle

Les spirocycles **73** et **74** sont mis en réaction avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle dans le tétrahydrofurane en présence de triéthylamine. Après 2 heures de réaction à reflux, les carbamates **75** et **76** sont obtenus avec des rendements de 81 et 92% (Schéma 98).

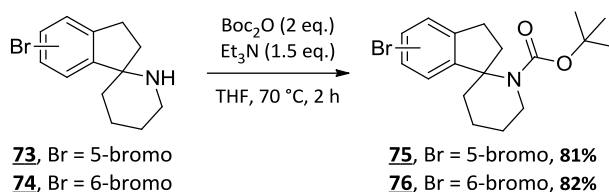


Schéma 97

🌀 Réaction de Suzuki-Miyaura

Cette réaction utilise généralement un acide boronique qui réagit avec un dérivé halogéné en présence d'un catalyseur au palladium et d'une base (Schéma 99).¹⁵¹ Cette dernière joue le rôle d'activant de l'atome de bore ce qui a pour conséquence d'améliorer la polarisation du ligand organique et de faciliter l'étape de transmétallation.

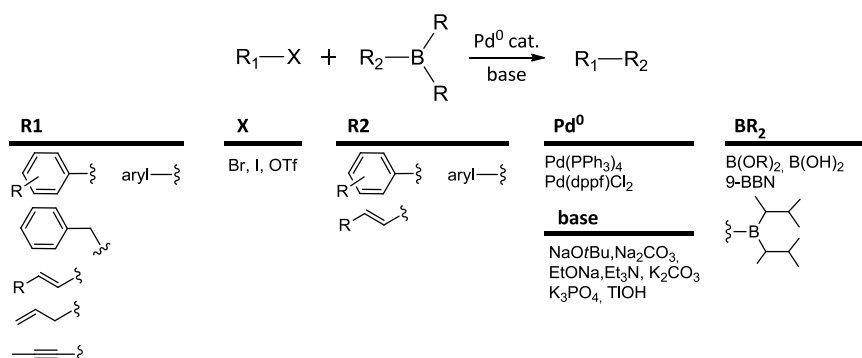
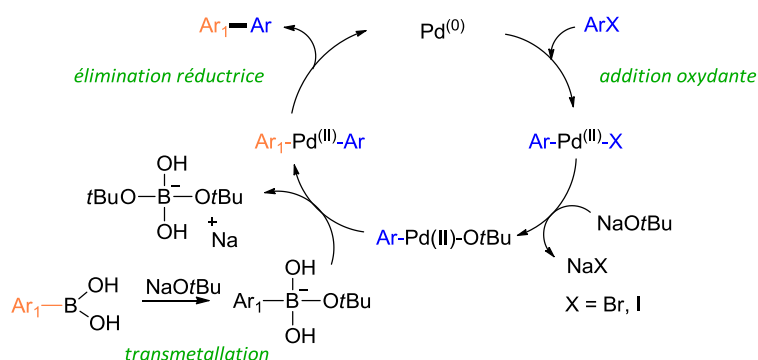


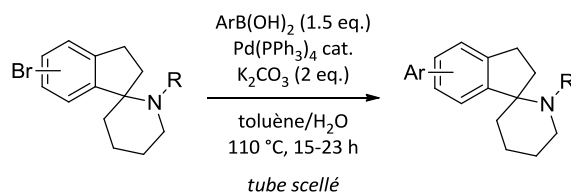
Schéma 98

Le cycle catalytique de cette séquence comporte trois étapes clés (Figure 29): 1. Addition oxydante d'un halogénure au palladium Pd⁽⁰⁾ pour former l'espèce catalytique Pd^(II); 2. Transmétallation entre l'espèce Pd^(II) et le complexe alkylborate; 3. Elimination réductrice pour former la liaison σ_{C-C} et régénérer le catalyseur Pd⁽⁰⁾.

¹⁵¹ Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419.


Figure 29 : Mécanisme du couplage de Suzuki

Les essais ont été réalisés avec les acides 4-cyanophénylboronique et *para*-tolylboronique. Le traitement des dérivés bromés **75** et **76** par l'acide 4-cyanophénylboronique en présence de carbonate de potassium et de palladium(0) tétrakis(triphénylphosphine) conduit aux produits arylés **77** et **79** isolés à hauteur respectivement de 73 et 75% (Tableau 2, entrées 1 et 3). En parallèle, le traitement du composé 5-bromospiro *N*-Boc **75** avec l'acide *para*-tolylboronique dans les mêmes conditions permet de générer le dérivé **78** avec un bon rendement (entrée 2). Quelles que soient la position du brome ou les effets électroniques des groupements situés en *para*, les rendements obtenus lors des couplages de Suzuki sont similaires.



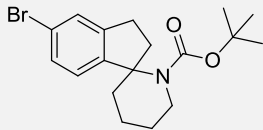
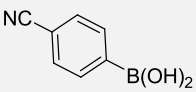
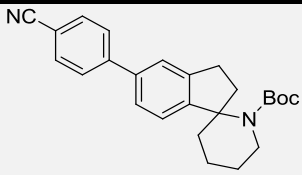
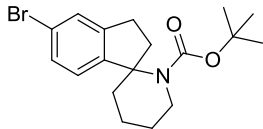
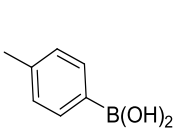
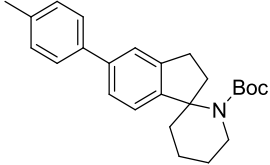
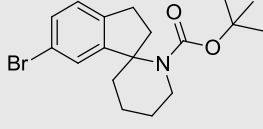
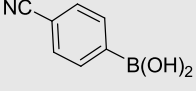
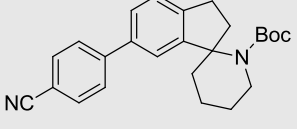
entrées	substrat	ArB(OH) ₂	produit	rendement
1	 75 , Br = 5-bromo		 77	73%
2	 75 , Br = 5-bromo		 78	73%
3	 76 , Br = 6-bromo		 79	75%

Tableau 2

➤ Réaction d'amination de Buchwald-Hartwig

L'amination de Buchwald-Hartwig fait intervenir un halogénure d'aryle et une amine en présence d'une base et d'un catalyseur au palladium (Schéma 100).¹⁵²

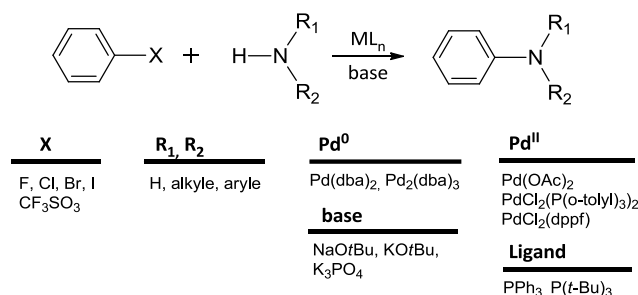


Schéma 99

La réaction débute par l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le palladium Pd⁽⁰⁾ suivi par la coordination de l'amine avec l'espèce catalytique Pd^(II). La base forte arrache alors un proton sur l'amine impliquant la formation d'une liaison azote-palladium qui à son tour attaque le palladium expulsant ainsi l'halogénure. L'élimination réductrice conduit à l'arylamine finale et régénère le catalyseur (Figure 30).¹⁵³ A noter qu'une réaction secondaire de β-élimination peut rentrer en compétition avec l'élimination réductrice pour former un aryle et une imine.

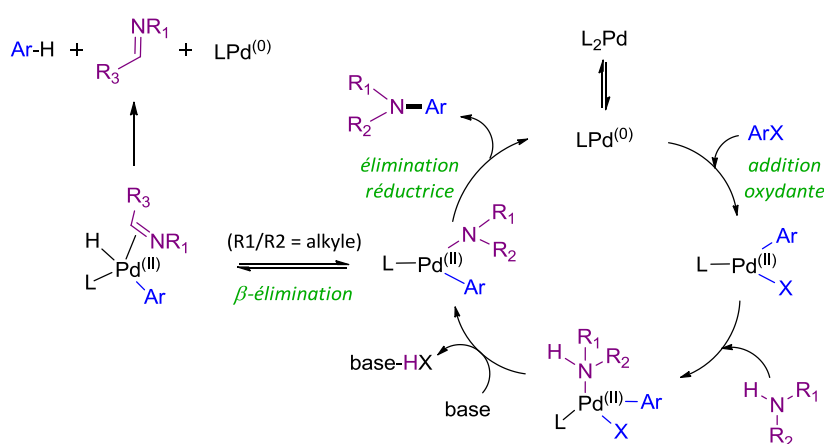


Figure 30 : Mécanisme du couplage de Buchwald-Hartwig

Les essais ont été réalisés avec la *para*-toluidine en présence de Pd₂(dba)₃, de tri-*tert*-butylphosphine et de *tert*-butylate de sodium. Dans ces conditions, au bout de 15 heures de réaction à 90 °C les composés bromés **75** et **76** conduisent aux anilines **80** et **81** avec des rendements respectifs de 67 et 86% (Schéma 101).

¹⁵² (a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599. (b) Jiao, J.; Murakami, K.; Itami, K. *ACS Catal.* **2016**, 6, 610.

¹⁵³ Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Topics in Curr. Chem.* **2002**, 219, 131.

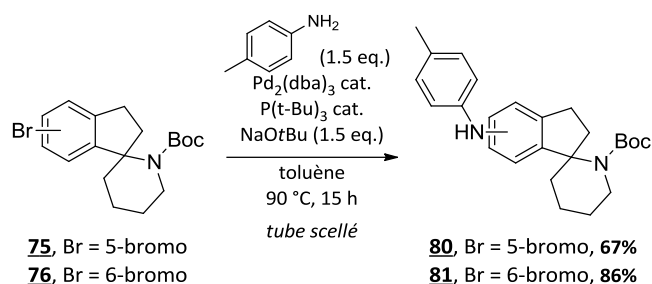


Schéma 100

➤ Arylation de type Ullmann

Un couplage de type Ullmann utilisant le cuivre comme catalyseur (Schéma 102) nous a permis d'introduire un réactif non aromatique à la place du brome. Depuis sa découverte, de nombreuses améliorations et techniques alternatives ont été proposées,¹⁵⁴ cependant, le cuivre, peu coûteux et plus abondant que d'autres métaux tels que le palladium, le nickel, le ruthénium ou le rhodium, reste un catalyseur de choix pour ces réactions de couplage.

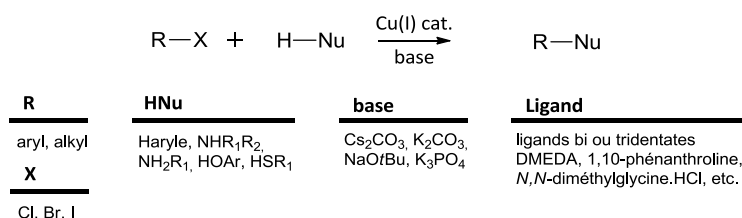


Schéma 101

Le cycle catalytique associé aux réactions de type Ullmann fait intervenir une oxydation du cuivre(I) en cuivre(III).¹⁵⁵ Dans le mécanisme suspecté trois étapes clés identiques sont mises en œuvre : la coordination du nucléophile avec l'espèce Cu(I) ou Cu(III), l'addition oxydante qui permet de former l'espèce catalytique Cu(III) et l'élimination réductrice conduisant au nucléophile arylé (ou alkylé) et à la régénération du catalyseur (Figure 31).

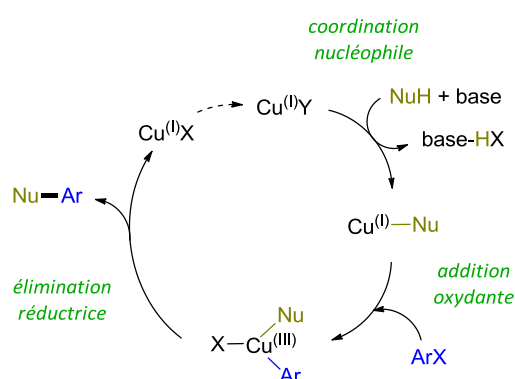


Figure 31 : Mécanisme du couplage de type Ullmann

Les essais ont été réalisés avec le δ -valérolactame en présence d'iodure de cuivre(I), de *N,N'*-diméthyléthylènediamine et de carbonate de potassium.¹⁵⁶ Dans ces conditions, au bout de 15

¹⁵⁴ Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J. McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525.

¹⁵⁵ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.

¹⁵⁶ Ghaemy, M.; Barghamadi, M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *114*, 3464.

heures de réaction à 110 °C les produits bromés **75** et **76** conduisent aux composés *N*-arylés **82** et **83** avec des rendements respectifs de 72 et 70% (Schéma 103).

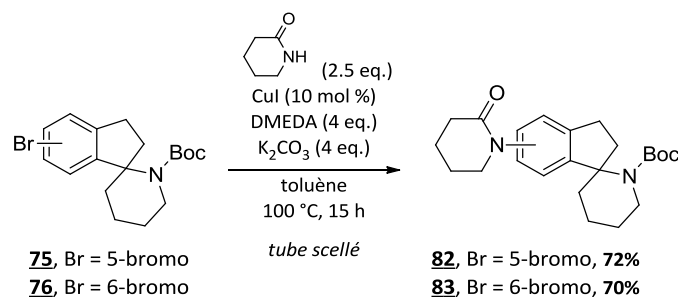


Schéma 102

➤ Réaction de formylation aromatique

Nous avons choisi d'utiliser une variante de la synthèse d'aldéhyde de Bouveault,¹⁵⁷ qui convertit un halogénure d'alkyle en aldéhyde par l'intermédiaire d'un organométallique (magnésien ou lithien). Le mécanisme se déroule en trois étapes successives. La première étape est la formation de l'organométallique par réaction entre l'halogénure d'alkyle et le métal. Cet organométal subit l'addition d'un formamide *N,N*-disubstitué tel que le diméthylformamide formant un hémiaminal. Ce dernier est ensuite facilement hydrolysé en aldéhyde correspondant.

Dans notre cas, l'halogénure d'alkyle est remplacé par un halogénure d'aryle. Le composé bromé *N*-Boc **76** est mis en réaction avec du butyllithium à -78 °C suivi de l'ajout de diméthylformamide. Après 2 heures de réaction à basse température, mise à part la dégradation visibles du milieu réactionnel, les conditions opératoires ne permettent pas de générer l'aldéhyde correspondant (Schéma 104).

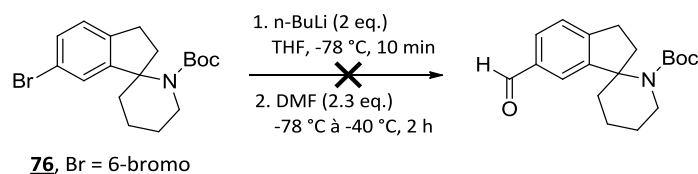


Schéma 103

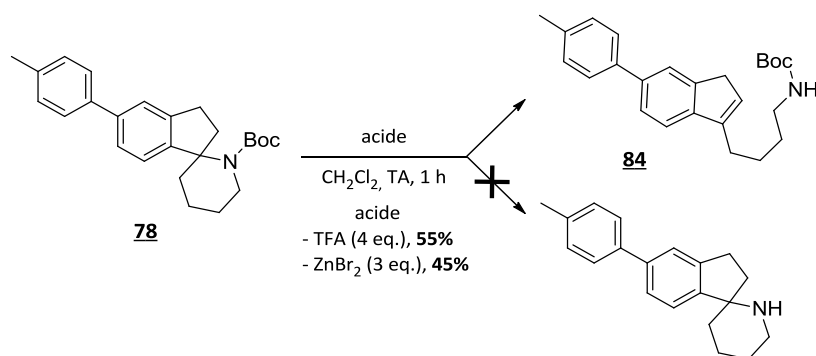
➤ Déprotection du groupement Boc en milieu acide ou basique

Le produit **78** est traité en milieu acide à l'aide d'acide trifluoroacétique,¹⁵⁸ ou de bromure de zinc.¹⁵⁹ Quel que soit le nombre d'équivalents utilisé (4, 10 ou 20 eq.), le traitement par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante conduit à une ouverture du cycle pipéridinique par rupture de la liaison carbone-azote. De plus, le groupement protecteur Boc est toujours présent sur la molécule. Le produit secondaire **84** est isolé avec un rendement de 55% lorsque 4 équivalents d'acide sont employés (Schéma 105). Le bromure de zinc entraîne également une ouverture de la pipéridine.

¹⁵⁷ (a) Bouveault, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, 31, 1306. (b) Bouveault, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, 31, 1322.

¹⁵⁸ Li, X.; Coldham, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5551.

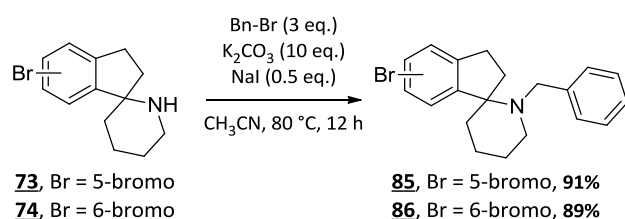
¹⁵⁹ Yang, X.; Xie, J.; Liu, W.; Zhou, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7833.



Dans des conditions basiques telles que NaOtBu/H₂O au sein du tétrahydrofurane à reflux, le produit *N*-Boc **78** est intégralement retrouvé.

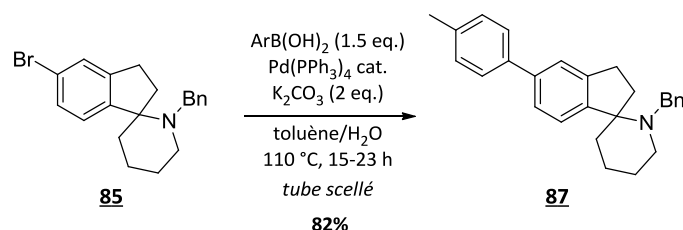
7.2.2 A partir des dérivés protégés par un groupement benzyle

Les structures **73** et **74** sont mises en solution dans l'acétonitrile en présence de bromure de benzyle, de carbonate de potassium et d'iodure de sodium. Au bout de 12 heures d'agitation à 80 °C, les pipéridines benzylées **85** et **86** sont isolées à hauteur de 91 et 89% (Schéma 106).



🌀 Réaction de Suzuki-Miyaura

Le traitement du composé 5-bromospiro *N*-benzylé **87** par l'acide *para*-toluylboronique dans les conditions précédemment testées avec le 5-bromospiro *N*-Boc **75** permet de générer le dérivé **87**, qui est isolé avec un rendement de 82% (Schéma 107).



🌀 Réaction de formylation aromatique

Toujours dans l'objectif de fonctionnaliser la partie aromatique, nous avons envisagé d'introduire un groupement formyle pouvant conduire *via* diverses réactions chimiques à sa valorisation par génération de nouvelles entités chimiques. Le composé bromé *N*-benzylé **86** est mis en réaction avec du butyllithium à -78 °C suivi de l'ajout de diméthylformamide. Après 2 heures de réaction à basse température, l'aldéhyde **88** est formé à hauteur de 40% (Schéma 108). Au vu du résultat précédent, l'introduction d'un second réactif de formylation a été réalisée. Cette fois,

l'organolithien intermédiaire est traité avec le *N*-méthyl-*N*-phénylformamide pendant 2 heures. Le rendement obtenu n'a pas été amélioré puisque seulement 34% de l'aldéhyde **88** ont été isolés.

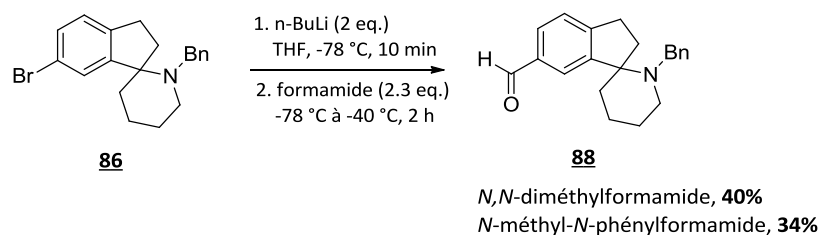


Schéma 107

🌀 Hydrogénolyse du groupement benzyle

En parallèle, nous avons effectué l'hydrogénolyse du groupement benzyle du composé **87** en présence de palladium sur charbon 10%. L'amine secondaire **89** est obtenue quantitativement au bout de 24 heures de réaction (Schéma 109).

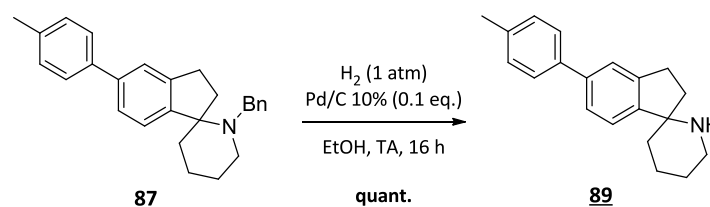


Schéma 108

7.3 Introduction d'acides sur le noyau pipéridinique dans les conditions de couplage peptidique

Après avoir réalisé différentes réactions sur le noyau aromatique, nous avons poursuivi l'habillage de la 5-bromosipro[indane-1,2'-pipéridine] en introduisant divers acides carboxyliques sur le noyau pipéridinique.

La dernière étape nous a permis de générer deux structures spirocycliques finales par l'introduction de l'acide benzoïque et de l'acide nicotinique. Une réaction de couplage peptidique permet la synthèse d'un grand nombre de protéines en produisant une liaison amide par combinaison d'un acide carboxylique avec une amine. Le choix des acides a reposé sur l'accessibilité et la simplicité des structures afin de trouver des conditions opératoires adéquates pour ce type de substrat. Nous avons choisi des conditions classiques adaptées aux acides aminés utilisant le couple 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide et l'hydroxybenzotriazole comme agent de couplage. Le traitement de la pipéridine **89** avec l'acide benzoïque et l'acide nicotinique dans le dichlorométhane à température ambiante pendant respectivement 15 et 6 heures de réaction conduit aux amides **90** et **91** avec des rendements de 66 et 73% (Schéma 110).

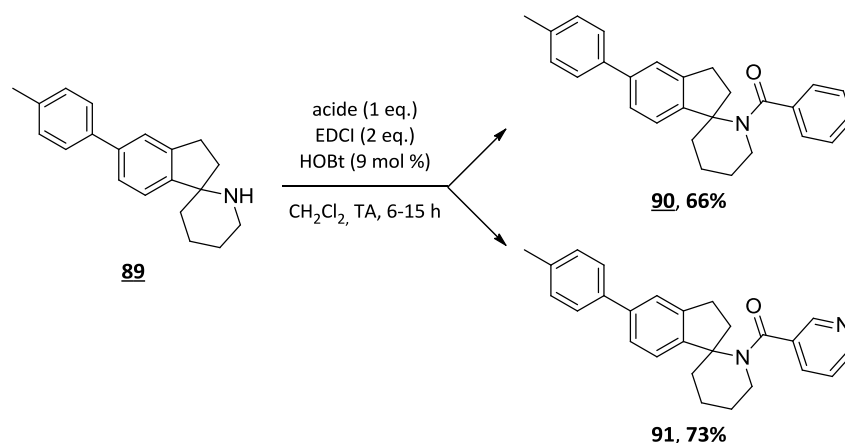


Schéma 109

7.4 Conclusion

Lors de l'élaboration de la spiro[indane-1,2'-piperidine], une seule stratégie a été employée utilisant la métathèse de fermeture de cycle comme étape clé. Même si plusieurs intermédiaires ont été testés nous avons choisi de garder celui ayant donné les meilleurs résultats malgré le nombre d'étapes supplémentaires à savoir le dérivé **41** possédant le motif trifluoroacétamide. Nous avons par la suite développé la même synthèse en remplaçant la 1-indanone par les 5- et 6-bromoindanones afin d'ajouter un point de diversité sur le noyau aromatique. Les rendements globaux associés aux synthèses de la spiro[indane-1,2'-piperidine] **48**, de la 5-bromospiro[indane-1,2'-piperidine] **73** et de la 6-bromo[spiro[indane-1,2'-piperidine] **74** sont respectivement de 47, 39 et 43% sur 6 étapes (Schéma 111).

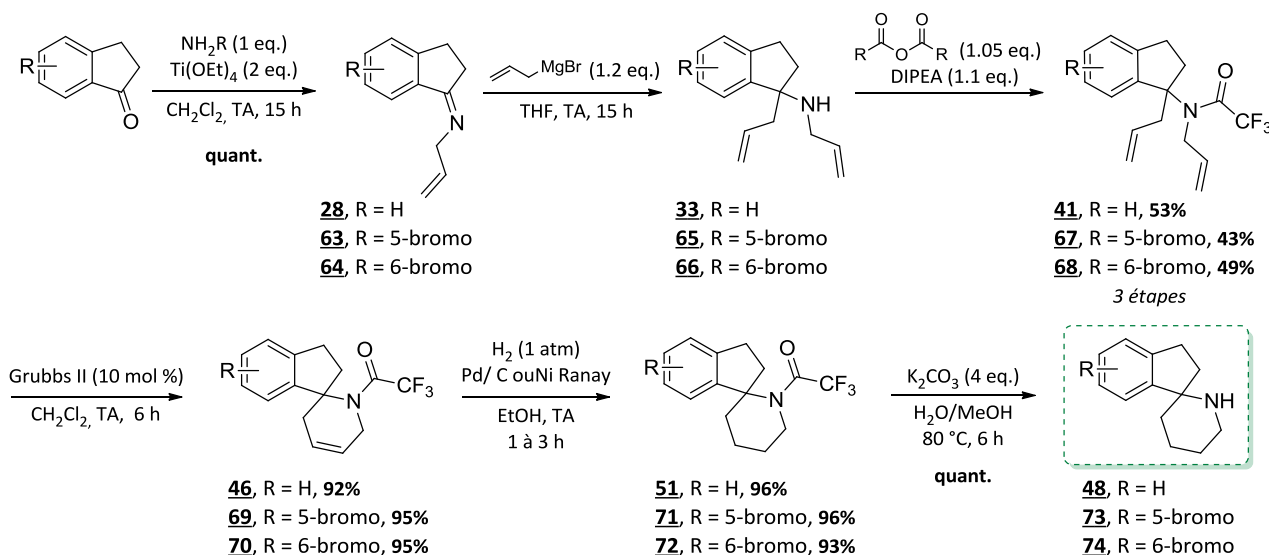


Schéma 110

Après avoir introduit des aryles, une aniline substituée et la 2-piperidone sur le noyau aromatique par diverses réactions de couplage, nous avons généré l'aldéhyde à l'aide d'une réaction de formylation. A partir du composé *para*-tolyle *N*-benzylé **87**, nous avons obtenu deux structures finales et ce, suite à une réaction de déprotection quantitative et à l'introduction d'acides carboxyliques sur l'azote du cycle piperidinique. Les produits finaux **90** et **91** sont isolés, après 10 étapes, avec des rendements de 19 et 21% (Schéma 112).

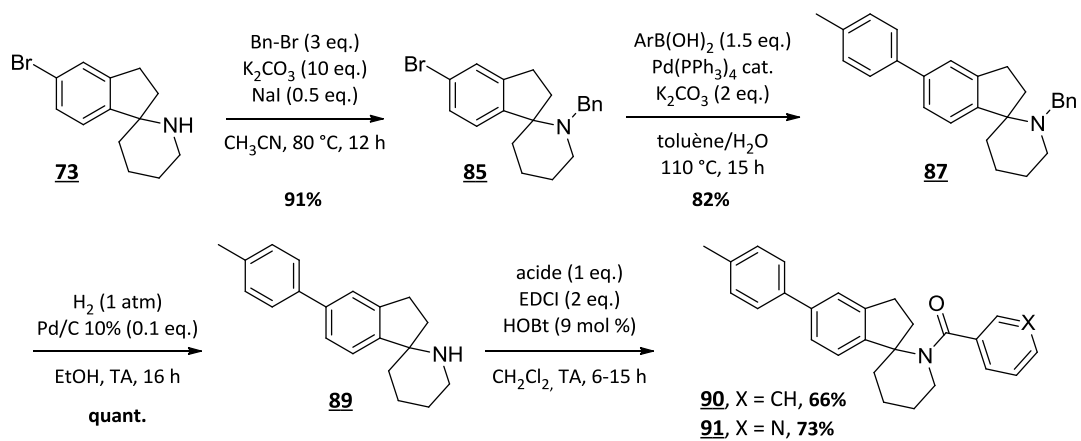
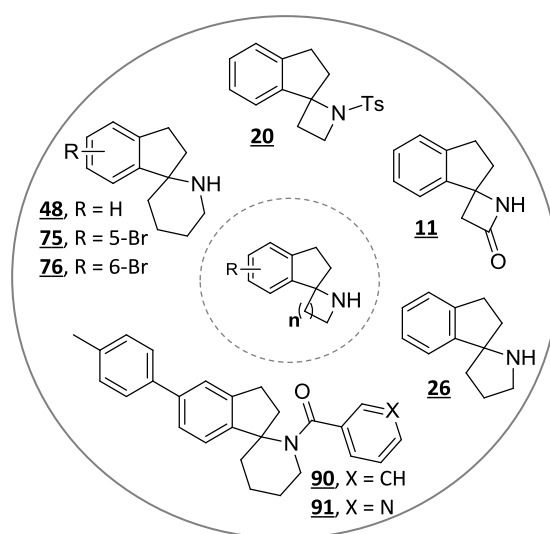


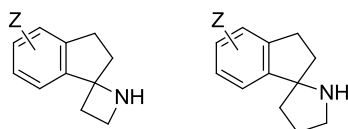
Schéma 111

8. Conclusion

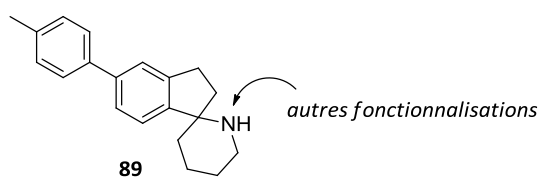
Dans ce chapitre, des charpentes tricycliques monoazotées en position α du carbone spiranique ont été synthétisées par différentes séquences réactionnelles au départ de la 1-indanone commerciale. Les stratégies employées permettant de parvenir aux motifs spiroindane 1,2'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine) reposent sur des processus multi-étapes *via* une réaction de *N*-alkylation par substitution d'un motif nucléofuge pour la formation des cycles à 4 ou 5 chaînons et une cyclisation par métathèse pour le dérivé pipéridinique. A partir du noyau pipéridinique, nous avons cherché à exploiter les différentes directions de l'espace en réalisant une petite bibliothèque de produits *N*-alkylés et/ou substitués sur le noyau aromatique.



- La synthèse du 1-tosylspiro[azétidine-2,1'-indane] **20** devrait être réalisée à partir d'une quantité plus importante de produit de départ dans le but de tester la déprotection du groupement *N*-tosyle et ainsi obtenir l'amine, fonction permettant la génération de divers dérivés *N*-alkylés et/ou substitués.
- Un autre point de diversité sur les spirocycles à structure azétidinique et pyrrolidinique pourrait être apporté grâce, entre autres, à la fonctionnalisation possible de la partie aromatique des produits de départ.



- L'introduction d'acides carboxyliques moins classiques tels que des aminoacides serait à envisager sur la 5-tolylspiro[indane-1,2'-pipéridine] **89** afin d'obtenir des structures intéressantes possédant certains critères physico-chimiques préalablement définis.



Chapitre II

*Fermeture de cycles par α -arylation
catalysée par le cuivre(I)*

1. Introduction

En synthèse organique, la formation de simples liaisons carbone-carbone est d'une importance fondamentale.¹⁶⁰ Un grand nombre de méthodologies pour la création de ces liaisons ont vu le jour au cours de la dernière décennie. Actuellement, le répertoire des réactions qui leur est associé est volumineux et ne cesse de s'accroître. Parmi les plus utiles sont retrouvées les procédures impliquant l'addition d'espèces organométalliques ou d'énolates sur des électrophiles, comme par exemple la condensation sur un carbonyle ou les réactions d'alkylation par substitution nucléophile. De nos jours, beaucoup d'efforts sont consacrés à l'élaboration de stratégies toujours plus pratiques et plus efficaces pour la formation de telles liaisons carbone-carbone.

Une des méthodologies possédant aujourd'hui une place privilégiée est celle utilisant la catalyse par les métaux.¹⁶¹ Elle représente près de 70% de tous les procédés catalytiques ; elle intervient dans la chimie de synthèse (chimie de base, pétrochimie, chimie de spécialité et chimie fine), dans la production d'énergie (production et conversion d'hydrogène, conversion de la biomasse) et dans les procédés de protection de l'environnement (traitements de dépollution de l'air et de l'eau). Les catalyseurs métalliques traditionnels sont à base de métaux. C'est ainsi que le palladium, le cuivre, le fer, l'or, le platine, le rhodium, le nickel ou encore le ruthénium sont des éléments favorisant voire indispensables à la formation de liaisons carbone-carbone, éléments recyclés à la fin du cycle catalytique (Figure 32).

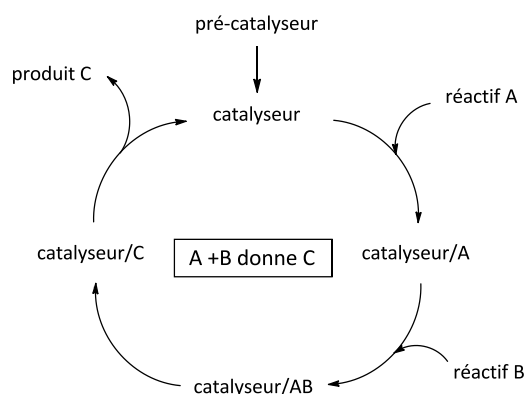


Figure 32 : Cycle catalytique

Cette méthodologie a trouvé de nombreuses applications en particulier dans la formation de divers hétérocycles et/ou leurs fonctionnalisations, les entités ainsi générées pouvant être utilisées en tant qu'intermédiaires chimiques dans la synthèse de produits biologiquement actifs.

Concernant la catalyse par les métaux, les fonctionnalisations de liaisons C-H,¹⁶² et C-X¹⁶³ sont les deux principales stratégies qui amènent à la création de liaisons carbone-carbone. Les réactions de couplage, souvent croisé, impliquant ces fonctionnalisations sont monnaie courante dans la synthèse de produits naturels, d'agents thérapeutiques ou de sondes biologiques. Une

¹⁶⁰ (a) Li, C-J. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2023. (b) Li, C-J. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3095.

¹⁶¹ (a) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 340. (b) Ritleng, V. ; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731.

¹⁶² (a) Shilov, A. E.;Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2879. (b) Goldberg, K. I.; Goldman, A. S. *Activation and Functionalization of C-H Bonds*, ACS Publications, **2004**. (c) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chemistry*, **2013**, 5, 369.

¹⁶³ (a) Luh, T-Y.; Leung, M-K.;Wong, K-T. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3187. (b) Ribas, X. *C-H and C-X functionalization: Transition Metal Mediation*, RSC Publishing, **2013**.

attention toute particulière a été accordée à la compréhension mécanistique de ces réactions afin de développer un arsenal de procédures appliquées à une grande variété de substrats différents.

Décrite dans l'introduction générale, l'une des méthodes de cyclisation permettant d'accéder aux structures spiraniques utilise un processus de catalyse par les métaux. Dans la mesure où les entités élaborées présentent des charpentes azaspirocycliques possédant une partie insaturée et un carbone spiranique en position benzylique (Schéma 113), nous nous sommes intéressés à cette thématique et, en particulier, aux arylations en position α de groupements électroattracteurs, arylations catalysées par des métaux.

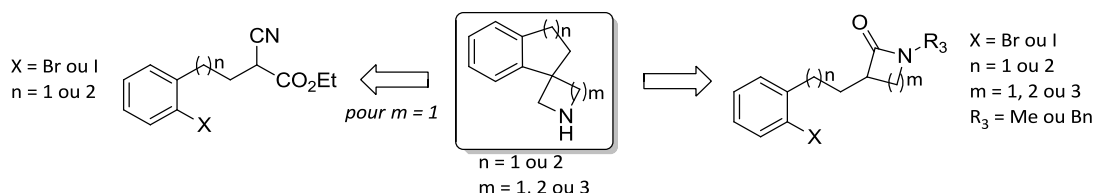


Schéma 112

Dans ce cadre, nous proposons un bref rappel bibliographique concernant la formation de simples liaisons carbone-carbone par réactions de couplage croisé lors des arylations mentionnées ci-dessus.

2. Formation de liaisons carbone-carbone par réactions de couplage croisé

En utilisant des catalyseurs à base de métaux de transition, les réactions de couplage croisé ont été largement utilisées pour l'introduction de divers groupes fonctionnels dans des substances non saturées telles que des cycles aromatiques, des alcènes ou encore des alcynes. La formation de liaisons carbone-carbone peut être réalisée par combinaison entre une espèce électrophile comme, par exemple un halogénure d'aryle ou de vinyle et une espèce organométallique voire nucléophile. Un énorme travail a été effectué depuis la découverte de ce type de séquence afin d'améliorer les conditions permettant le couplage croisé, à savoir, sur la diversité des substrats de départ mis en œuvre, sur la tolérance de groupes fonctionnels aux conditions réactionnelles utilisées ainsi que sur la charge catalytique.

En fonction de l'espèce organométallique ou du nucléophile, les réactions de couplage croisé sont subdivisées en différentes classes : le couplage de Suzuki-Miyaura,¹⁶⁴ le couplage de Negishi,¹⁶⁵ le couplage de Kumada-Corriu-Tamao,¹⁶⁶ le couplage d'Hiyama,¹⁶⁷ le couplage de Kosugi-Migita-Stille,¹⁶⁸ le couplage de Heck-Mizoroki,¹⁶⁹ le couplage de Sonogashira,¹⁷⁰ le couplage de Trost-Tsuji,¹⁷¹ le couplage conjugué C-C,¹⁷² l' α -arylation de composés carbonylés,¹⁷³ l'activation de liaisons C-H,¹⁷⁴

¹⁶⁴ Miyaura, N.; Suzuki A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 19, 866.

¹⁶⁵ King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683.

¹⁶⁶ Kohei, T.; Koji, S.; Makoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.

¹⁶⁷ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.

¹⁶⁸ (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301 (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.

¹⁶⁹ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.

¹⁷⁰ Sonogashira, K.; Tohda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

¹⁷¹ Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292.

¹⁷² Advincula, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5622.

¹⁷³ Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 676.

les réactions de cyanation,¹⁷⁵ et de carbonylation.¹⁷⁶ Grâce au développement de ces procédés de synthèse, des réactions de substitution de carbones hybridés sp^2 ou sp difficiles à réaliser de façon classique sont devenues possibles et ce, de par l'utilisation de catalyseurs métalliques.

Parmi toutes ces stratégies, l'arylation métallo-catalysée en position α de groupements électroattracteurs a été choisie pour synthétiser les azaspirocycles décrits dans le Schéma 1.

2.1 Le procédé d' α -arylation

Les différentes séquences envisageables sont susceptibles de permettre une arylation en position α de divers substrats de départ tels que de diesters, de cyanoesters, d'acides ou encore de lactames (Schéma 114). Les C-H alkylations de composés possédant des protons acides ont été très étudiées en chimie organique.¹⁷⁷ La variété des nucléophiles ainsi que celle des électrophiles conduisent à la génération de nombreux produits, parmi eux sont retrouvés les composés α -arylés.

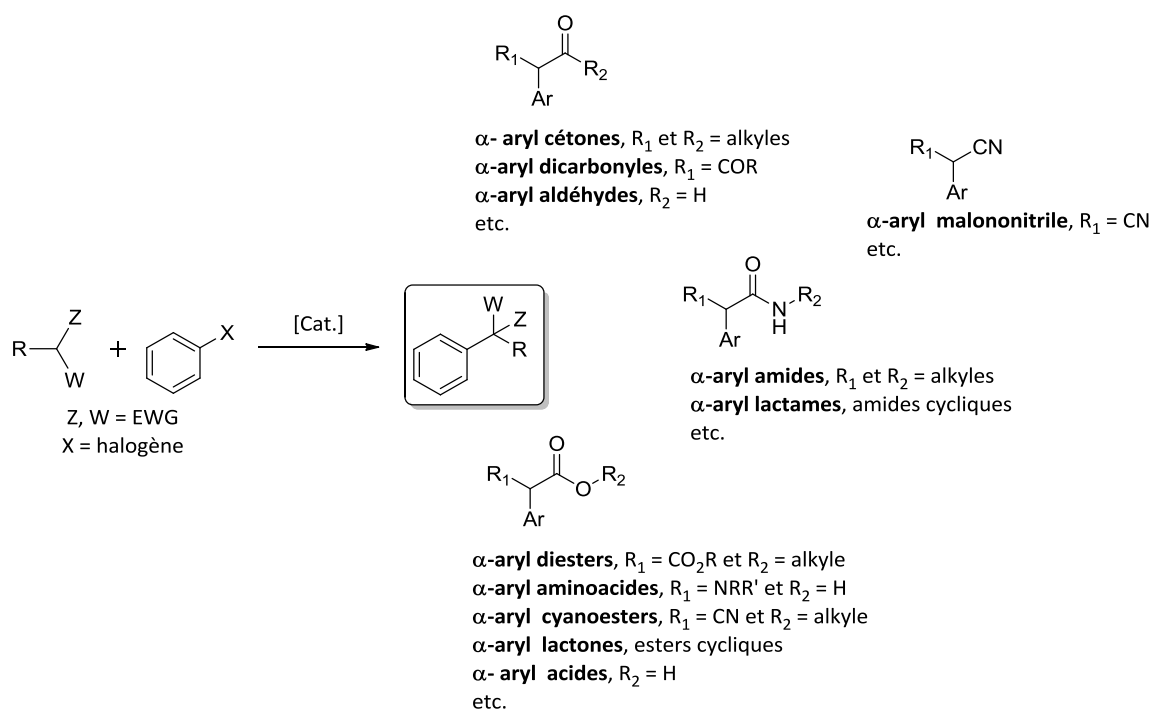


Schéma 113

La présence d'un groupement aryle en α d'un ou plusieurs groupes électroattracteurs, est un enchaînement récurrent présent dans les composés pharmaceutiques ou les dérivés d'origine naturelle, les produits chimiques industriels et les "building blocks" (Figure 33).

¹⁷⁴ (a) Davies, H. M. L.; Morton, D. J. *Org. Chem.*, **2016**, *81*, 343. (b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 5094.

¹⁷⁵ (a) Senecal, T. D.; Shu, W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 10035 (b) Wen, Q.; Jin, J.; Zhang, L.; Luo, Y. Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1271.

¹⁷⁶ Barnard, C. F. J. *Organometallics*, **2008**, *27*, 5402.

¹⁷⁷ Egloff, G.; Hulla, G. *Chem. Review.* **1945**, *37*, 323.

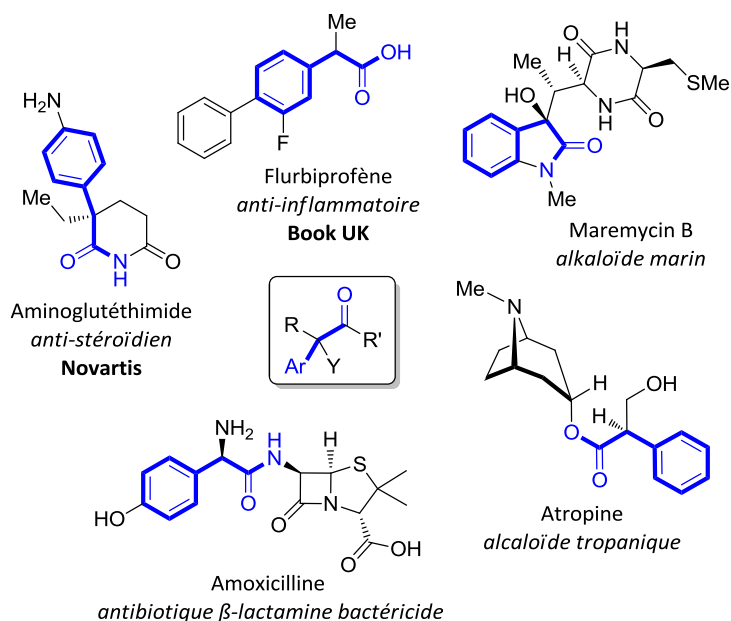


Figure 33 : Sélection de molécules naturelles ou biologiquement actives possédant un motif aryle en position α d'un groupement électroattracteur

Au cours de la dernière décennie, des efforts importants ont été orientés vers le développement de réactions d'arylation organocatalytique en α de composés carbonylés comme alternatives aux procédures classiques,¹⁷⁸ moins efficaces. De plus en plus de stratégies sont mises en place afin d'accéder à des squelettes complexes et ce, par l'intermédiaire d'un grand nombre de catalyseurs.

2.2 Arylation en α de groupements électroattracteurs : littérature et utilisation

Comme tous les autres nucléophiles, les énolates ne réagissent pas avec les électrophiles non activés hybridés sp^2 en l'absence d'un catalyseur métallique. Les énolates peuvent être générés *in situ* en présence d'une base ou préformés toujours sous l'action d'un milieu basique. Les systèmes catalytiques répertoriés sont nombreux et ne cessent d'évoluer. Auparavant, le nickel a été le catalyseur prédominant pour réaliser l' α -arylation de cétones dont le pKa est supérieur à 19.¹⁷⁹ A présent, le métal le plus couramment employé pour l' α -arylation d'énolates et autres groupements électroattracteurs est le palladium mais, au vu des problèmes liés à celui-ci, la tendance change et d'autres métaux tels que le cuivre attirent de plus en plus l'attention des chimistes. Dans une revue de 2010, Colacot et Johansson ont décrit les nouvelles tendances de cette stratégie.¹⁷⁴ Lors de cette retrospective, ils ont publié une mise à jour sur la formation de liaisons carbone-carbone *via* la fonctionnalisation de liaisons C-H catalysée par un métal.

2.2.1 En présence de palladium

En 1988, Ciufolini et ses collègues ont rapporté une nouvelle méthode de formation de cycles utilisant une catalyse au palladium.¹⁸⁰ Malgré l'emploi de conditions réactionnelles sévères (NaH comme base et le DMF comme solvant à haute température), la réaction intramoléculaire entre un

¹⁷⁸ (a) Mino, T.; Matsuda, T.; Maruhashi, K.; Yamashita, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 3241. (b) Prim, D.; Marque, S.; Gaucher, A.; Campagne, J-M. *Organic reactions* (chapitre *Transition-metal-catalyzed α -arylation of enolates*), **2012**.

¹⁷⁹ Semmelhack, M. F.; Stauffer, R. D.; Rogerson, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4519.

¹⁸⁰ Ciufolini, M. A.; Qi, H-B.; Browne, M. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4151.

halogénure d'aryle et un énolate stabilisé leur a permis d'obtenir une série de composés hétérocycliques racémiques avec des rendements oscillant de faibles à modérés (Schéma 115). Le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans lequel le palladium est à son degré d'oxydation (0) n'a pas besoin d'être activé pour directement participer au cycle catalytique.

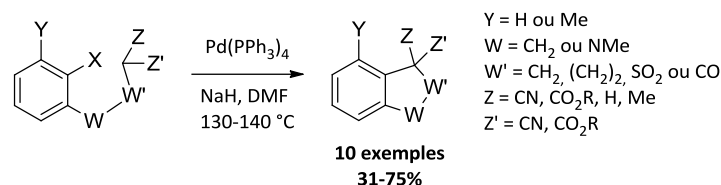


Schéma 114

Presque 10 ans après, les chimistes Buchwald,¹⁸¹ Hartwig,¹⁸² et Miura¹⁸³ sont devenus, indépendamment les uns des autres, les pionniers de l' α -arylation intermoléculaire catalysée par le palladium. Les réactions ont été conduites en présence d'une base et d'un système catalytique reposant sur la combinaison de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou de $\text{Pd}(0)$ avec un ligand approprié. Les procédures reportées par Buchwald et Hartwig sont très similaires (Schéma 116). Elles impliquent la formation *in situ* d'un énolate nucléophile intermédiaire et ce, par déprotonation de l'hydrogène en α au moyen d'une base forte telle que le *tert*-butoxyde de sodium ou le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium. Quant à Miura, bien que l'objectif principal de sa publication concerne l'arylation des phénols, l'utilisation du catalyseur $\text{PdCl}_2\cdot 4\text{LiCl}$ en présence de carbonate de césium au départ de la 1,3-diphényl-2-propanone lui a permis de générer le dérivé bis α -arylé.

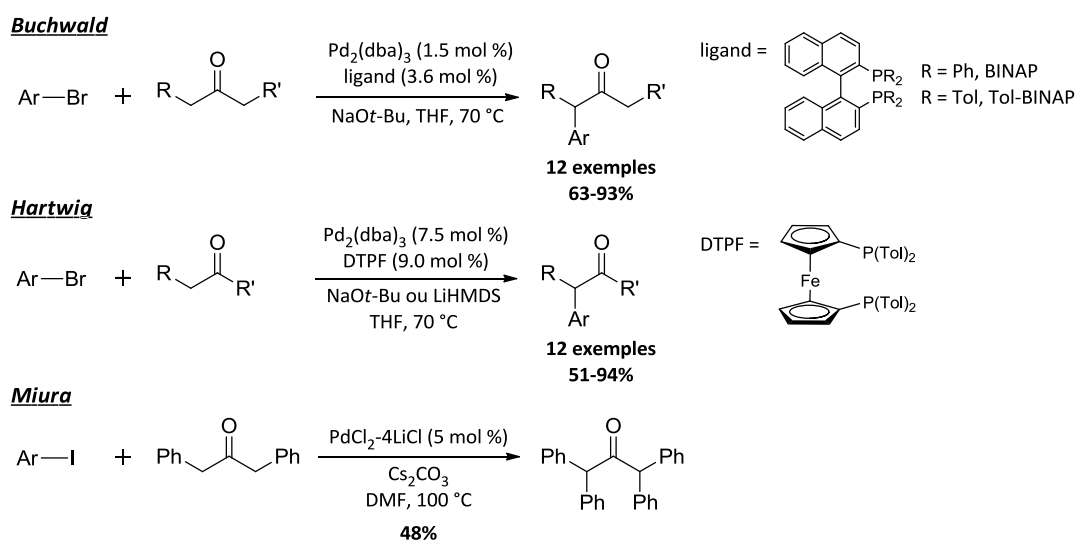


Schéma 115

Le cycle catalytique de ces couplages implique trois étapes clés (Figure 34) : l'addition oxydante de l'espèce $\text{Pd}(0)$ sur l'halogénure d'aryle, la transmétallation de l'énolate formé *in situ* sur le complexe palladium et l'élimination réductrice pour donner le produit α -arylé.¹⁸⁴ Les effets électroniques et stériques dans l'arylation en α de groupements électroattracteurs sont similaires à

¹⁸¹ Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108.

¹⁸² Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382.

¹⁸³ Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.

¹⁸⁴ Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234.

ceux des autres réactions de couplage. Par exemple, l'augmentation de la densité électronique du centre métallique par le biais de ligands plus riches en électrons accélère l'étape d'addition oxydante.

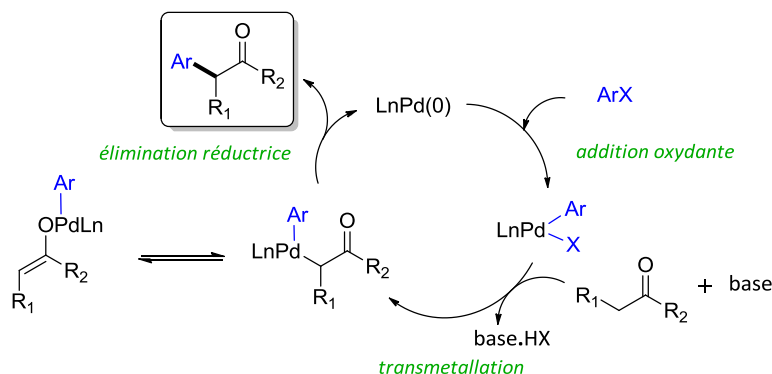


Figure 34 : Mécanisme de l' α -arylation de composés carbonylés catalysée par le palladium

Fort du succès émanant de la méthode développée par Sonogashira et *al.* sur le couplage d'halogénures d'aryle avec des composés alcyamiques,¹⁸⁵ Takahashi et ses collègues ont rapporté un exemple d' α -arylation intermoléculaire par des malonates utilisant un catalyseur possédant la structure catalyseur $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (Schéma 117).¹⁸⁶ Par la suite, différents groupes de recherche se sont également intéressés à cette séquence.¹⁸⁷

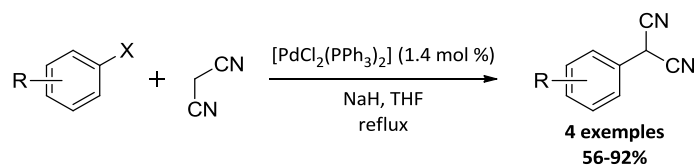


Schéma 116

Suite à la mise au point des conditions d' α -arylation au départ de malonates,¹⁸⁸ Hartwig et *al.* ont porté leur attention sur l'arylation des cyanoacétates.¹⁸⁹ Après avoir réalisé un criblage à haut débit afin de définir les catalyseurs et les conditions autorisant cette réaction, l'utilisation de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ en combinaison avec du PtBu_3 ou du PtBu_2Ad a été identifié comme étant le plus actif des systèmes catalytiques. Une large gamme de substrat a alors pu être étudiée (Schéma 118).

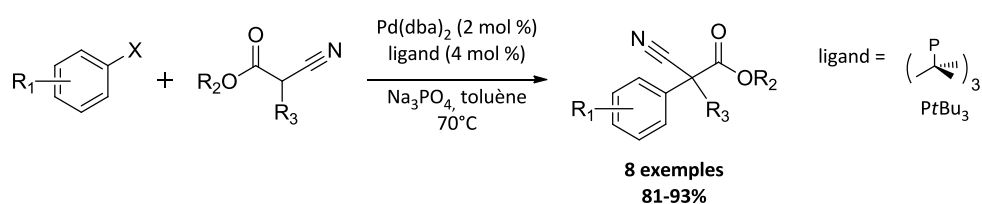


Schéma 117

¹⁸⁵ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627.

¹⁸⁶ Uno, M.; Seto, K.; Takahashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 932.

¹⁸⁷ Sakamoto, T.; Katoh, E.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1664.

¹⁸⁸ Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473.

¹⁸⁹ Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 541.

Hartwig et son équipe ont poursuivi leurs travaux et ce, en condensant différents amides sur un dérivé halogéné aromatique *via* une réaction d'arylation intra- ou intermoléculaire.¹⁹⁰ La condensation du *N,N*-diméthylamide sur un bromure d'aryle à l'aide d'un système catalytique Pd(dba)₂/BINAP en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium conduit à l'amide α -arylé avec un rendement de 75% (Schéma 118). La modification des conditions réactionnelles précédentes a conduit à la synthèse intramoléculaire d'oxindoles, squelettes très souvent présents dans diverses molécules biologiquement actives.¹⁹¹

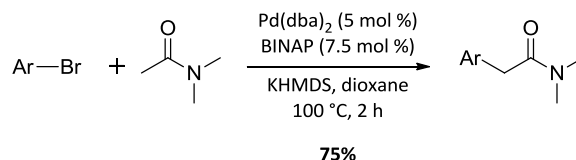


Schéma 118

En 2001, Hartwig et l'un de ses collègues change le système catalytique pour une combinaison de Pd(OAc)₂ et de PCy₃, ligand plus réactif pour l'arylation intramoléculaire d'amides.¹⁹² Ce système leur a permis de travailler à température ambiante au départ de dérivés iodés ou bromés voire à 70 °C avec les chlorures d'aryles. Le plus important réside dans le fait qu'ils obtiennent des rendements élevés dans des conditions douces pour la formation d'oxindoles possédant un carbone quaternaire en position α (Schéma 119).

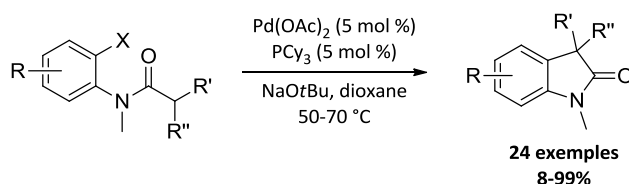


Schéma 119

Auparavant, l'arylation en α de fragments énolisables, catalysée par un métal, a été largement utilisée pour la préparation d'une variété de squelettes couramment retrouvés dans les produits naturels, y compris les benzofuranes,¹⁹³ les benzothiophènes,¹⁹⁴ et les isochromènes.¹⁹⁵ Dans certains cas, elle peut servir comme étape clé dans l'élaboration de systèmes cycliques complexes. Par exemple, l'équipe de Rawal a décrit la synthèse du squelette *N*-méthylwelwitindolinone par l'intermédiaire d'une α -arylation intramoléculaire d'un dérivé β -cétocrotonate cyclique en présence de palladium (Schéma 121).¹⁹⁶

¹⁹⁰ Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6545.

¹⁹¹ Steward, J. D.; Fields, S. C.; Kanwarpal, S. K.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2110.

¹⁹² Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402.

¹⁹³ Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4755.

¹⁹⁴ Muratake, H.; Nakai, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2355.

¹⁹⁵ Sole, D.; Peidro, E.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225.

¹⁹⁶ MacKay, J. A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421.

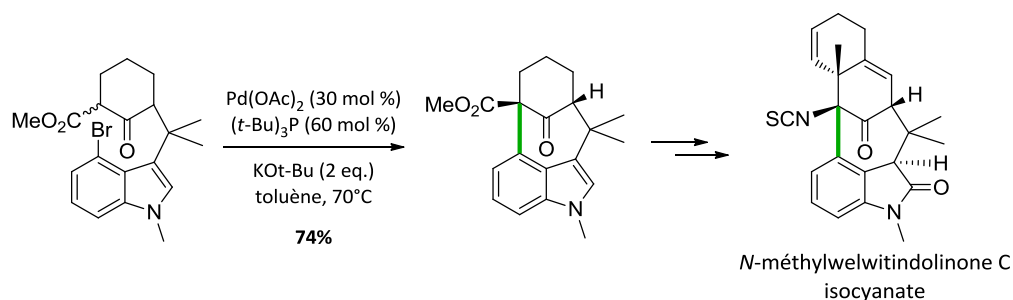


Schéma 120

La réaction a également été appliquée à la synthèse de composés aujourd'hui commercialisés en pharmacie. L'une des étapes clés pour la synthèse de l'Oxcarbazépine, médicament prescrit pour le traitement de l'épilepsie, s'avère, en effet, une α -arylation (Schéma 122).¹⁹⁷

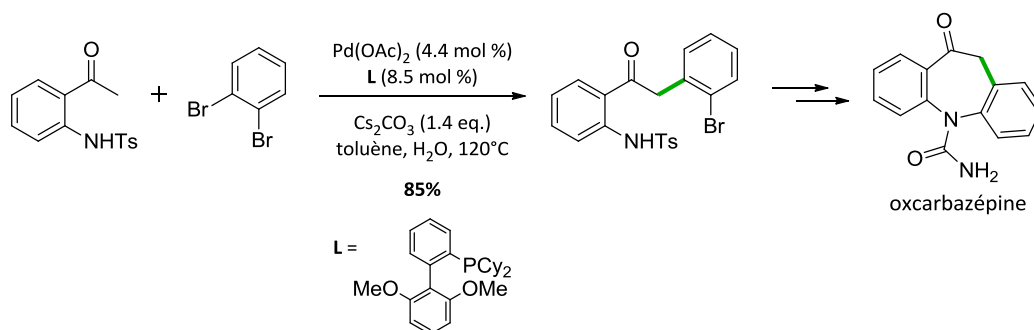
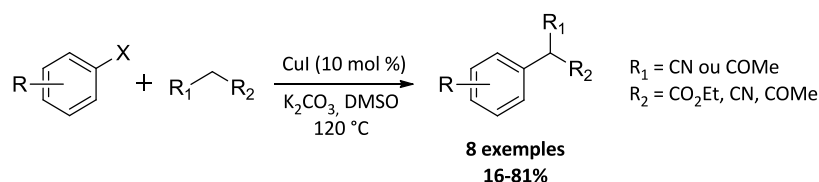


Schéma 121

2.2.2 En présence de cuivre

En 1929, Hurtley a rapporté le premier exemple d'une réaction d'arylation en position α d'esters maloniques avec l'acide 2-bromobenzoïque en utilisant une quantité catalytique de cuivre ou d'acétate de cuivre.⁵⁷ Le champ d'application de cette réaction est très limité, puisque seulement l'acide *ortho*-bromobenzoïque et quelques bromures apparentés sont réactifs. Par la suite, de grands progrès dans l'arylation de méthylènes activés ont été réalisés. A partir de 1993, la quantité stoechiométrique et excessive de sel de cuivre utilisée,¹⁹⁸ a été remplacée par une quantité catalytique d'iodure de cuivre(I). Ce processus a été initié par Miura et ses collègues qui en utilisant des conditions plutôt drastiques (DMSO, 120 °C), ont obtenus les produits désirés avec des rendements modérés voire très faibles en raison d'une décomposition du milieu réactionnel (Schéma 123).¹⁹⁹



¹⁹⁷ Carril, M.; SanMartin, R.; Churrucá, F.; Tellitu, I.; Dominguez, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4787.

¹⁹⁸ (a) Setsune, J.; Matsukawa, K.; Kaito, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 663. (b) Suzuki, H.; Yi, Q.; Inoue, J.; Kusume, K.; Ogawa, T. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 887.

¹⁹⁹ Okuro, K.; Furuune, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7606.

Schéma 122

Au vu des conditions précédemment employées pour la construction de liaisons carbone-carbone, d'autres groupes se sont intéressés à améliorer ces réactions de couplage de type Ullmann.²⁰⁰ Hennessy et Buchwald ont rapporté un procédé se servant d'une combinaison d'iodure de cuivre et de 2-phénylphénol en présence de carbonate de césium pour l'arylation en α de malonates (Schéma 124).²⁰¹ Les conditions de réaction douces (THF, 70°C) et les niveaux élevés de compatibilité des groupes fonctionnels ont rendu cette méthode alternative attrayante par rapport aux synthèses précédentes.

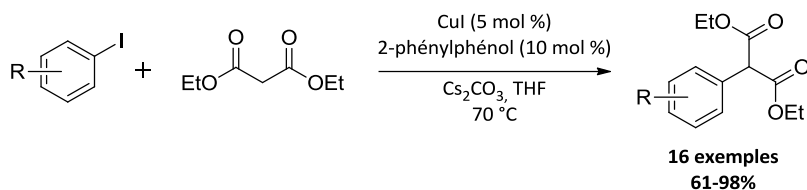


Schéma 123

Plus tard, l'équipe de Ma a constaté que l'association CuI/L-proline en présence de carbonate de césium dans le diméthylsulfoxyde à 40-50 °C permettait d'obtenir les malonates α -arylés recherchés avec de bons rendements (Schéma 125).²⁰² La compatibilité avec un bon nombre d'iodures et de bromures d'aryles a été démontrée. Contrairement aux précédents procédés pour lesquels seuls les composés iodés donnent des résultats positifs⁴⁰, d'excellentes conversions ont été obtenues lorsque les bromures d'aryles sont employés.

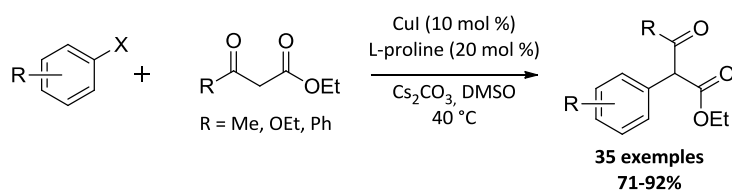


Schéma 124

Pour finir, Kwong a montré qu'une α -arylation catalysée par le cuivre peut être réalisée à température ambiante en utilisant l'acide picolinique comme ligand et le dioxane comme solvant. (Schéma 126)²⁰³

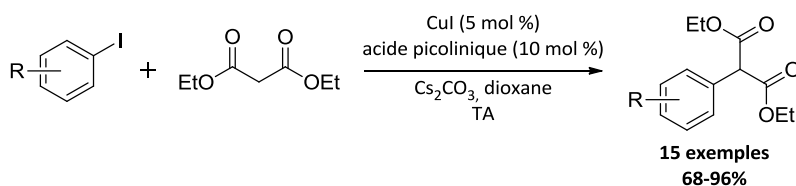


Schéma 125

Plus récemment, Hartwig et Huang se sont intéressés au mécanisme du procédé d'arylation en position α d'énolates impliquant une catalyse à base de cuivre. L'étude du cycle catalytique a été réalisée à partir du système CuI/1,10-phénanthroline (Phen) pour la condensation de divers

²⁰⁰ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.*, **1901**, 34, 2174.

²⁰¹ Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 269.

²⁰² Xie, X.; Cai, G.; Ma, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4693.

²⁰³ Yip, S. F.; Cheung, H. Y.; Zhou, Z.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3469.

nucléophiles tels que des cyanoesters, des malonates, ou encore des phénylesters sur l'iodure d'aryle.²⁰⁴ L' α -arylation de composés carbonylés catalysée par le cuivre se produit par addition oxydante de l'iodure d'aryle sur la liaison carbone-cuivre de l'espèce **A** afin de former l'intermédiaire Aryl-Cu^{III} **B** (Figure 35). Les résultats des calculs ont permis de mieux comprendre l'origine des différents complexes CuI/énolates dans les réactions avec des iodures d'aryles.

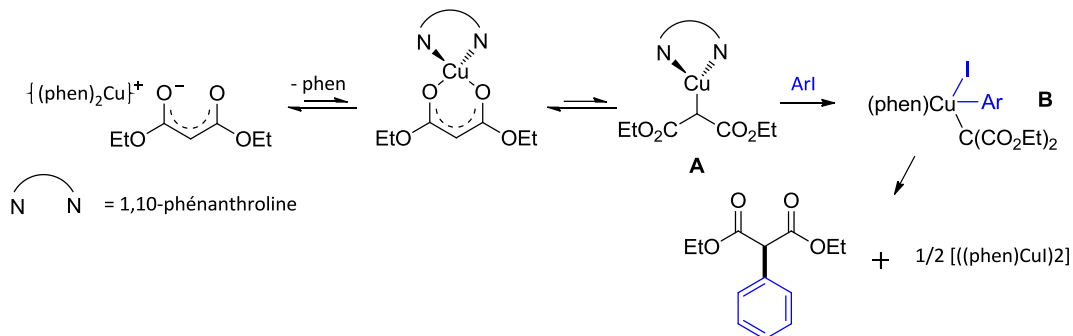


Figure 35 : Cycle catalytique supposé de l' α -arylation du malonate de diéthyle catalysée par le cuivre(I)

La préparation de la Silodosine, utilisée dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), représente l'un des premiers exemples de synthèse totale utilisant une α -arylation catalysée au cuivre(I) (Schéma 127).²⁰⁵

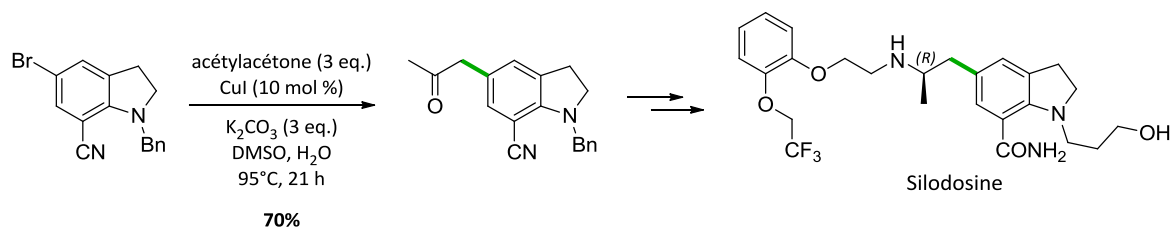


Schéma 126

Ce bref récapitulatif de la littérature autour de l'arylation en position α de groupements électroattracteurs par des halogénures d'aryle montre que la réussite de cette séquence dépend d'un grand nombre de facteurs. Quoiqu'il en soit, à l'examen de la littérature, il est évident que pour un catalyseur donné, le ligand associé ainsi que les conditions de réaction jouent un rôle primordial.

²⁰⁴ Huang, Z.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1028.

²⁰⁵ Calogero, F.; Allegrini, P.; Attolino, E.; Passarella, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6011.

3. Objectif

Fort de ces données bibliographiques, nous avons souhaité étudier la réaction d'arylation en position α d'espèces énolisables en utilisant une catalyse au cuivre (I) pour accéder aux charpentes azaspirocycliques. Le choix du cuivre en tant que catalyseur dans des réactions de couplage connaît actuellement un essor important. Son utilisation permet d'éviter la mise en œuvre de métaux tels que le palladium, le ruthénium, le rhodium, etc. plus coûteux et plus difficiles à recycler.

Dans un premier temps, nous avons développé une méthode générale afin de construire le carbone quaternaire, précurseur du carbone spiranique, en réalisant une réaction d'arylation intramoléculaire de dérivés à méthylènes activés. Dans un second temps, nous avons cherché à construire la structure bicyclique et le carbone spiranique au cours d'une même réaction à partir de lactames (Schéma 128). Pour cette dernière étude, le palladium comme source catalytique a également été analysée. Cependant, au vu des résultats obtenus, nous avons choisi de nous concentrer sur la méthode au cuivre précédemment développée.

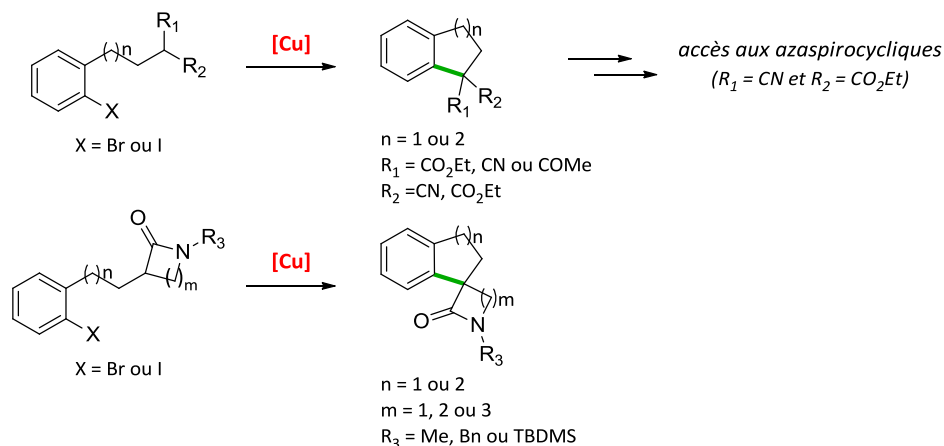


Schéma 127

4. Arylation en position α de composés à méthylènes activés catalysée par le Cu(I)

De par notre volonté d'obtenir des structures azaspirocycliques, nous avons sélectionné des substrats de départ possédant un enchainement fonctionnel capable de conduire aux cycles azotés désirés. Après transformation de ce motif de base, les structures *N*-Cbz spiro[azétine-3,1'-indane] **114** et spiro[azétidinone-3,1'-tétraline] **117** ont été obtenues (Schéma 129). A noter que la synthèse des cyanoesters **107** et **108** est déjà décrite dans la publication de Ciufolini¹⁸¹ reportée dans le paragraphe 2.3.1. Au vu des résultats décevants lorsque cette procédure est reproduite, nous avons choisi d'améliorer les conditions de réaction en commençant par le changement de source métallique.

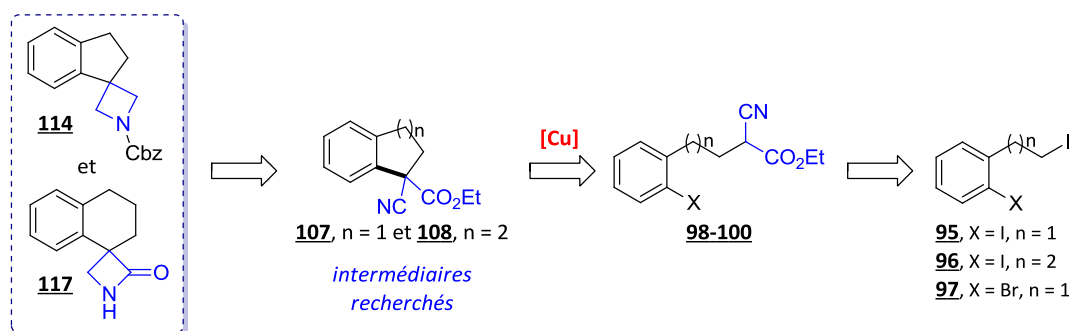


Schéma 128

4.1 Préparation des composés de départ dihalogénés

La réduction des acides carboxyliques commerciaux par le complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ dans le tétrahydrofurane à température ambiante produit quantitativement les alcools **92** à **94**. La réaction de substitution de la fonction alcool par l'iode est réalisée en présence de diiode, de triphénylphosphine et d'imidazole à 0°C ,²⁰⁶ cette séquence permettant de synthétiser directement les composés dihalogénés **95** à **97** recherchés avec de bons rendements oscillant de 78 à 89% (Schéma 130).

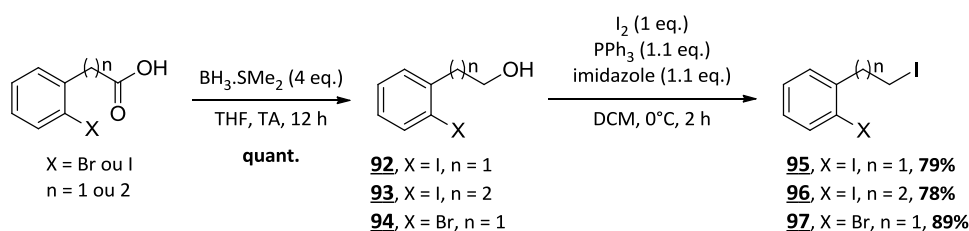
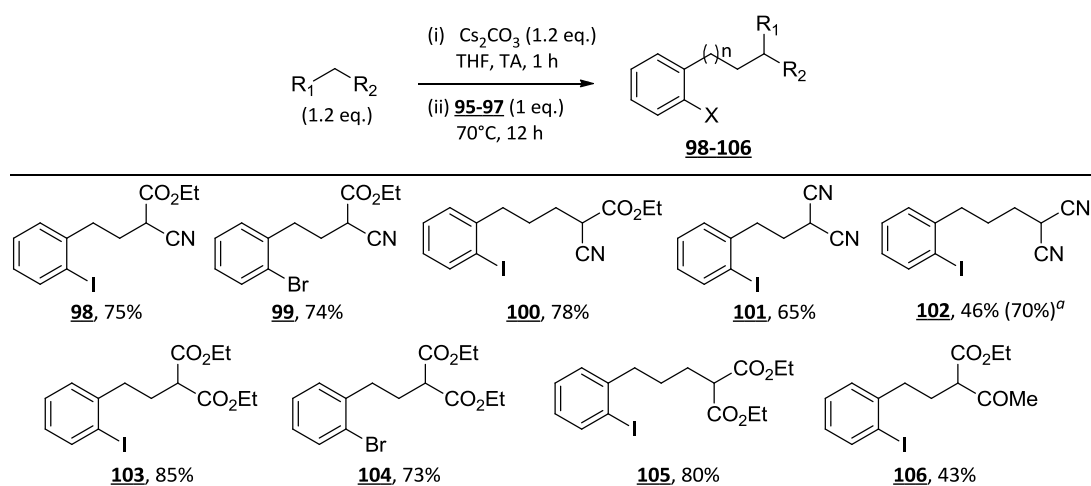


Schéma 129

4.2 Synthèse des précurseurs **98** à **106**

Les composés **98**, **99** et **100** sont obtenus *via* substitution de l'iode par l'anion généré au départ du cyanoacétate d'éthyle. Afin d'augmenter le champ d'action de cette réaction, nous avons étendu cette procédure à d'autres dérivés à méthylènes activés. Les résultats sont répertoriés dans le Schéma 131. A noter que les produits **98** à **106** ont été obtenus avec de bons voire de très bons rendements (65-85%) excepté pour les composés dicyano **102** et β -cétoester **106**. Le traitement du composé dihalogéné **96** avec 2 équivalents de malononitrile conduit à une augmentation du rendement (70% contre 46% avec les conditions générales).

²⁰⁶ Tummatorn, J.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1572.



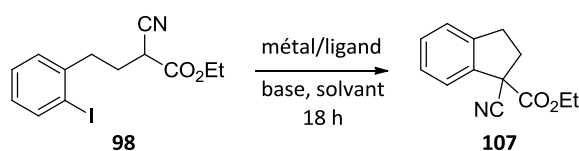
^a rendement obtenu avec 2 équivalents de malononitrile

Schéma 130

4.3 Optimisation des conditions de la réaction d' α -arylation

L'étude d'optimisation des conditions de la réaction a été réalisée à partir du 2-cyano-4-(2-iodophényl)butanoate d'éthyle **98** ($n = 1$, $X = I$), choisi comme substrat modèle.

Reproduisant les conditions de Ciufolini,¹⁸¹ à savoir $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{NaH}/\text{DMF}$ à 135 °C (Tableau 3, entrée 1), le produit de couplage désiré **107** est formé avec un rendement de seulement 14% contre 38% dans la publication. Une diminution de la température et un allongement du temps de réaction ne permettent pas l'obtention du produit attendu (Tableau 3, entrée 2). Au vu de ces deux essais, le changement de conditions de réaction nous a paru être une bonne solution. Après de nombreuses tentatives préliminaires, l'iodure de cuivre(I) a été choisi comme catalyseur.



entrées	métal (mol %)	ligand (mol %)	base (eq.)	solvant (c)	t (°C)	rendement (%)
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5)	-	NaH (1)	DMF (0.2 M)	135 ^a	14
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5)	-	NaH (1)	DMF (0.2 M)	70	0
3	CuI (10)	<i>N,N'</i> -DMEDA (40)	K_3PO_4 (2)	THF (0.03 M)	70 ^b	67
4	CuI (5)	Acide picolinique (10)	Cs_2CO_3 (3)	Dioxane (1M)	20	6 ^c
5	CuI (5)	2-Phénylphénol (10)	Cs_2CO_3 (1.5)	THF (1 M)	70 ^b	20
6	CuI (10)	2-Phénylphénol (20)	Cs_2CO_3 (1.5)	THF (1 M)	70 ^b	55
7	CuI (10)	2-Phénylphénol (40)	Cs_2CO_3 (1.5)	THF (1 M)	70 ^b	50
8	CuI (10)	2-Phénylphénol (40)	Cs_2CO_3 (3)	THF (1 M)	70 ^b	55
9	CuI (10)	L-Proline (20)	Cs_2CO_3 (3)	THF (0.06 M)	70 ^b	75
10	CuI (10)	L-Proline (40)	Cs_2CO_3 (3)	THF (0.06 M)	70^b	79
11	-	L-Proline (40)	Cs_2CO_3 (3)	THF (0.06 M)	70 ^b	0
12	CuI (10)	-	Cs_2CO_3 (3)	THF (0.06 M)	70 ^b	69
13	CuI (10)	L-Proline (40)	Cs_2CO_3 (1.5)	THF (0.06 M)	70 ^b	52
14	CuI (10)	L-Proline (40)	Cs_2CO_3 (3)	THF (0.03 M)	70 ^b	62
15	CuI (5)	L-Proline (40)	Cs_2CO_3 (3)	THF (0.06 M)	70 ^b	69

^a 1 h de réaction. ^b réalisé en tube scellé. ^c 48 h de réaction, récupération de 30% de **98**.

Tableau 3

L'étude qui va suivre repose sur des systèmes catalytiques CuI/ligand déjà existants. Un premier essai est effectué en suivant les conditions de couplage de type Ullmann : 10 mol % d'iodure de cuivre(I) et 40 mol % de *N,N'*-diméthyléthylènediamine.²⁰⁷ Cette réaction, menée à 70 °C dans le tétrahydrofurane en présence de 2 équivalents de phosphate de potassium tribasique, conduit au composé **107** avec un bon rendement de 67% (Tableau 3, entrée 3). Le second essai est réalisé dans les conditions développées par Kwong utilisant l'acide picolinique dans le dioxane à température ambiante.²⁰⁵ Après 48 heures de réaction, le produit de couplage est obtenu à hauteur de 6% seulement, 30% du produit de départ étant récupéré (Tableau 3, entrée 4). Lorsque 10 mol % de 2-phénylphénol et 1.5 équivalents de carbonate de césium sont utilisés dans le tétrahydrofurane, le produit **107** est isolé avec un rendement moyen de 20% (Tableau 3, entrée 5). En doublant les quantités de cuivre et de ligand, le rendement en dérivé **107** atteint les 55% (Tableau 1, entrée 6). L'utilisation de 40 mol % de 2-phénylphénol et de 1.5 ou 3 équivalents de carbonate de césium ont donné des résultats similaires (Tableau 3, entrées 7 et 8). Au regard des résultats précédents et des données de la littérature, la *N,N'*-diméthyléthylènediamine (entrée 3) et le 2-phénylphénol (entrées 5, 6, 7 et 8) ont été remplacés par la L-proline. Avec l'utilisation des conditions catalytiques de Ma²⁰⁴ (10 mol % de CuI et 20 mol % de L-proline en présence de Cs₂CO₃) tout en gardant le tétrahydrofurane (c 0.06M) comme solvant pour des raisons de praticité, un bon rendement de 75% est constaté (Tableau 3, entrée 9). En se basant sur le rapport catalyseur/ligand utilisé par Buchwald²⁰⁹ pour l'amidation d'halogénures d'aryle, nous avons doublé la quantité catalytique de L-proline, ce qui se traduit par une légère augmentation du rendement à 79% (Tableau 3, entrée 10). Lorsque la quantité de base est diminuée de moitié (entrée 13), que la concentration est mise à 0.03 M (entrée 14) ou que le pourcentage molaire de iodure de cuivre(I) est diminué (entrée 15), les rendements obtenus sont inférieurs à ceux précédemment enregistrés respectivement de 52, 62 et 69%. Un contrôle de la réaction en absence de cuivre est réalisé (Tableau 3, entrée 11). Comme prévu la séquence ne fonctionne pas sans le catalyseur. L'absence de ligand a donné un résultat plutôt inattendu, puisque dans ce cas le composé **107** est isolé avec un rendement de 69% (entrée 12). L'importance de ce résultat n'a toutefois pas changé notre volonté de développer des conditions de réaction générales, potentiellement applicables à d'autres entités chimiques. Nous avons donc opté pour effectuer les essais de généralisation dans les conditions mises en œuvre dans l'entrée 10.

4.4 Formation des intermédiaires **107** à **112** : exemplification

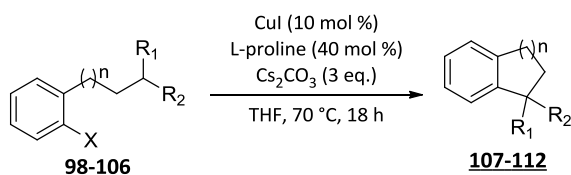
Une fois les conditions optimales de réaction en main [CuI (10 mol %), L-proline (40 mol %), Cs₂CO₃ (3 eq.), dans le THF (c 0.06M) à 70 °C, en tube scellé], nous les avons appliqué aux différents intermédiaires précédemment synthétisés afin d'évaluer l'efficacité de l' α -arylation catalysée par le cuivre. Des nucléophiles tels que les anions générés au départ de cyanoacétates, de malonates, de malononitriles, et de β -céto esters sont utilisés pour accéder à des cycles à cinq et six chaînons avec de bon rendements oscillant de 68 à 79% (Tableau 4). Quant aux substrats **104** et **105**, la cyclisation en présence de cuivre ne fonctionne pas (entrées 7 et 8).

En parallèle, l'association des conditions de substitution nucléophile et de cyclisation a été testée afin de produire une réaction "one-pot". L'utilisation de tétrahydrofurane et de carbonate de césium dans les deux réactions permet de faciliter la procédure. Après l'alkylation sur 12 heures des divers méthylènes activés sur les composés dihalogénés, 10 mol % de CuI, 40 mol % de L-proline et 3

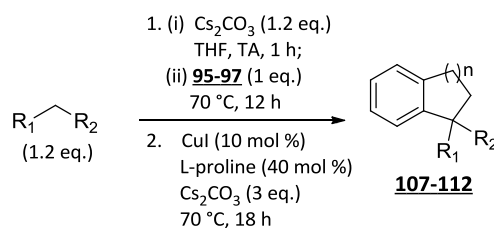
²⁰⁷ Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.

équivalents de carbonate de césium sont ajoutés au milieu réactionnel. La réaction est encore agitée 18 heures à 70 °C afin de conduire aux produits cyclisés.

Procédé sur deux étapes



Réaction "one-pot"



entrées	substrat	produit	rendement	rendement "one-pot" ^a
1			X = I, 79%	X = I, 82% (56%) ^c
2	98 , X = I 99 , X = Br	107	X = Br, 76%	X = Br, 58% ^b (56%) ^c
3			78%	69% ^b (61%) ^c
4			79%	51% (51%) ^c
5			78%	41% (38%) ^c
6			X = I, 68%	X = I, 79% (50%) ^c
7	103 , X = I 104 , X = Br	111	X = Br, 0%	X = Br, 0%
8			0%	0%
9			69%	8% (30%) ^c

^a rendement isolé au départ des substrats dihalogénés **95**, **96** ou **97**. ^b utilisation de 6 équivalents de base lors de la deuxième étape. ^c rendement global en produit isolé lors du procédé mettant en jeu deux étapes distinctes.

Tableau 4

Les rendements "one-pot" obtenus (Tableau 4, colonne5) ont été comparés à ceux constatés lors de la procédure conduite en deux étapes distinctes. Le bilan est mitigé. En effet, pour les composés de départ **98**, **100** et **103**, les rendements sont peu voire largement augmentés (Tableau 4,

entrées 1, 3 et 6). Cependant, pour les substrats **99**, **101**, **102** et **106** les résultats décrits sont, soit identiques (Tableau 4, entrées 2, 4 et 5) soit inférieurs (entrée 9). Pour certains essais, la quantité de base est augmentée afin d'atteindre de meilleurs résultats (entrées 2 et 3).

4.5 Accès aux structures azaspirocycliques **114** et **117**

Les intermédiaires **107** et **108**, nous ont permis d'accéder respectivement aux azaspirocycles **114** et **117**. Grâce à la transformation du groupement cyanoester, les motifs azétidine et azétidinone (ou β -lactame) ont pu être synthétisés. L'étape clé dans la synthèse de l'azétidine est une cyclisation qui fait intervenir une réaction de *N*-alkylation sur un groupement activé (Schéma 132).²⁰⁸ En ce qui concerne l'obtention de l'azétidinone, la cyclisation est basée sur une réaction d'aminolyse de la fonction ester (Schéma 134).

Afin d'obtenir le composé *N*-Cbz spiro[azétidine-3,1'-indane] **114**, quatre étapes sont nécessaires (Schéma 132). Le groupement ester est réduit quantitativement en alcool en présence de borohydrure de sodium. La fonction alcool est ensuite activée sous forme de tosylate **113** généré à l'aide de chlorure de *para*-toluènesulfonyle, de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine avec un rendement de 64%. La réduction du groupement nitrile par l'hydrure d'aluminium et de lithium à température ambiante produit l'amine primaire correspondante qui se cyclise spontanément par substitution nucléophile du motif sulfonate. L'azétidine *N*-H obtenue n'est pas isolée mais immédiatement réengagée dans une réaction de protection par le groupement carboxybenzyle afin de produire l'azaspirocycle **114**. Le rendement global pour la synthèse du composé **114** au départ de l'acide 2-iodophénylacétique commercial est de 20% sur 8 étapes.

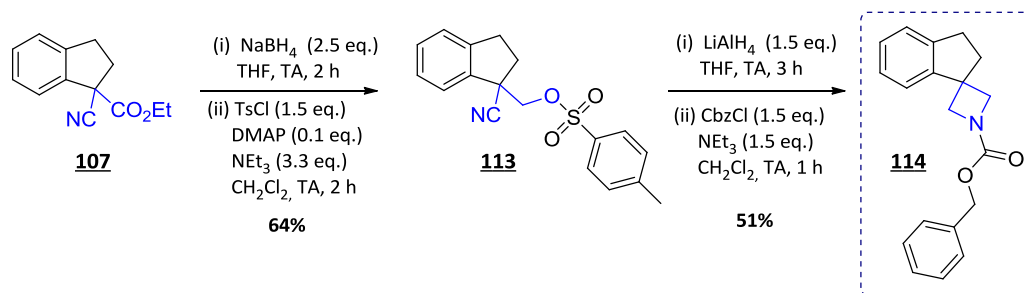


Schéma 131

En revanche, lorsque les premières conditions de cette procédure sont appliquées au substrat **108** le produit obtenu ne correspond pas à l'alcool mais au produit de décarbéthoxylation **115** isolé à hauteur de 68% (Schéma 133). Dans la mesure où le composé *N*-Cbz spiro[azétidine-3,1'-tétraline] n'a pu être obtenu, nous avons dû développer une nouvelle voie de synthèse que nous avons débuté par la réduction du groupement nitrile.

²⁰⁸ Fröhlig, J.; Sauter, F.; Blasl, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1879.

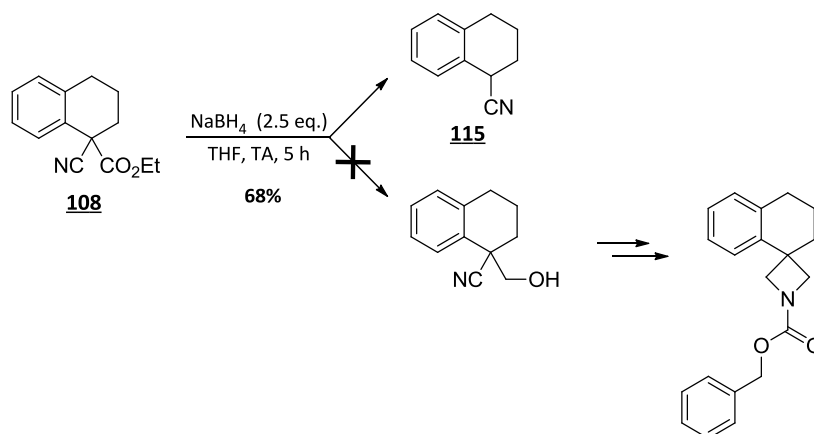


Schéma 132

La réduction du groupement nitrile par le dihydrogène en présence de nickel de Raney conduit quantitativement à l'amine primaire **116** (Schéma 134). L'aminolyse intramoléculaire de l'ester aliphatique **116** est ensuite réalisée à l'aide de DABAL- Me_3 ²⁰⁹ au reflux du tétrahydrofurane, ce qui permet d'isoler le spiro β -lactame **117** avec un rendement de 55%. Le rendement global pour la synthèse du composé **117** au départ de l'acide 2-iodophénylacétique commercial est de 30% sur 6 étapes.

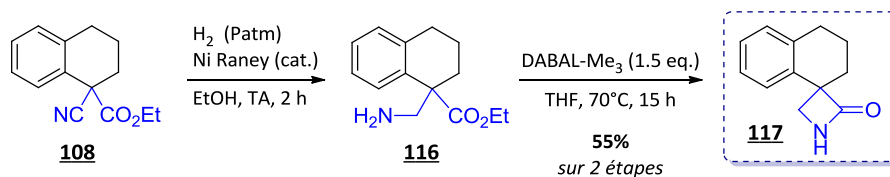


Schéma 133

4.6 Conclusion

Les conditions opératoires de l'arylation catalysée par le cuivre(I) en α de groupements électroattracteurs à partir des composés à méthylènes activés **107** et **108** ont permis l'obtention de deux azaspirocycles de type azétidinique **114** (Schéma 135) et **117** (Schéma 136) avec des rendements globaux respectifs de 21 et 30% sur 8 et 6 étapes.

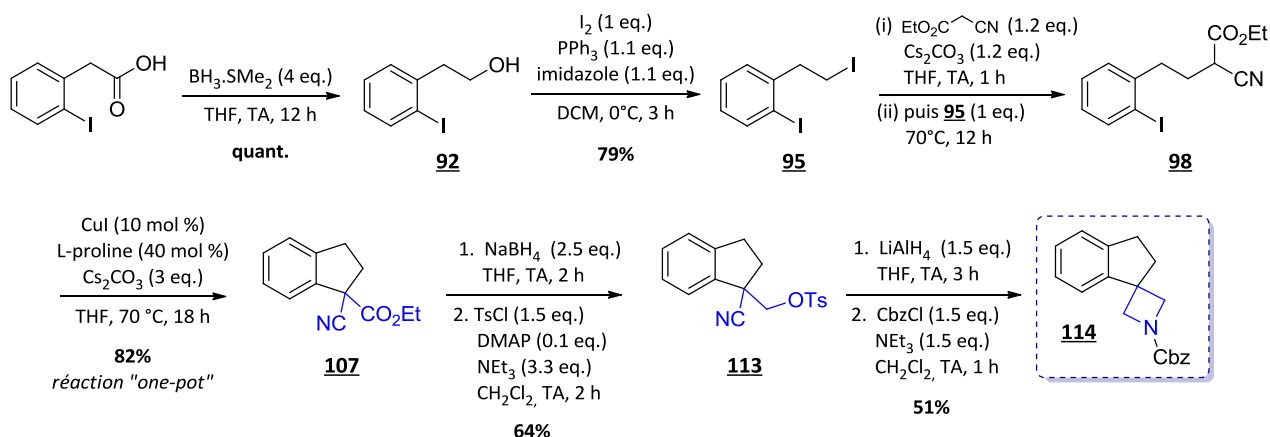


Schéma 134

²⁰⁹ Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5767.

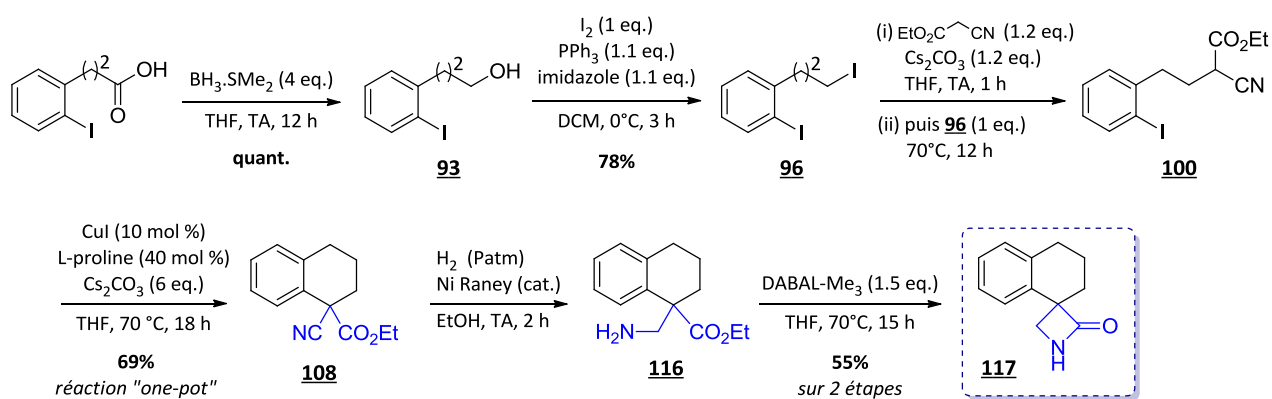


Schéma 135

5. Arylation catalysée par le Cu(I) en position α de composés à motif lactamique

Pour compléter les travaux menés sur les composés à méthylènes activés, nous avons choisi d'étudier la réactivité d'un autre type de substrat. Afin de préparer de nouvelles structures azaspirocycliques, les lactames ont été sélectionnés. Comme dans la partie précédente, cette étude s'est appuyée sur l'obtention du carbone spiranique par une réaction d'arylation en position α de groupements électroattracteurs (Schéma 137). Deux procédures à base de cuivre ont été développées suivant les motifs lactamiques pour lesquels nous avons opté, sachant que les motifs précités ont été introduits par substitution nucléophile à partir des composés dihalogénés **95** à **97**. A noter que la synthèse des intermédiaires **118** à **129** n'a jamais été décrite auparavant.

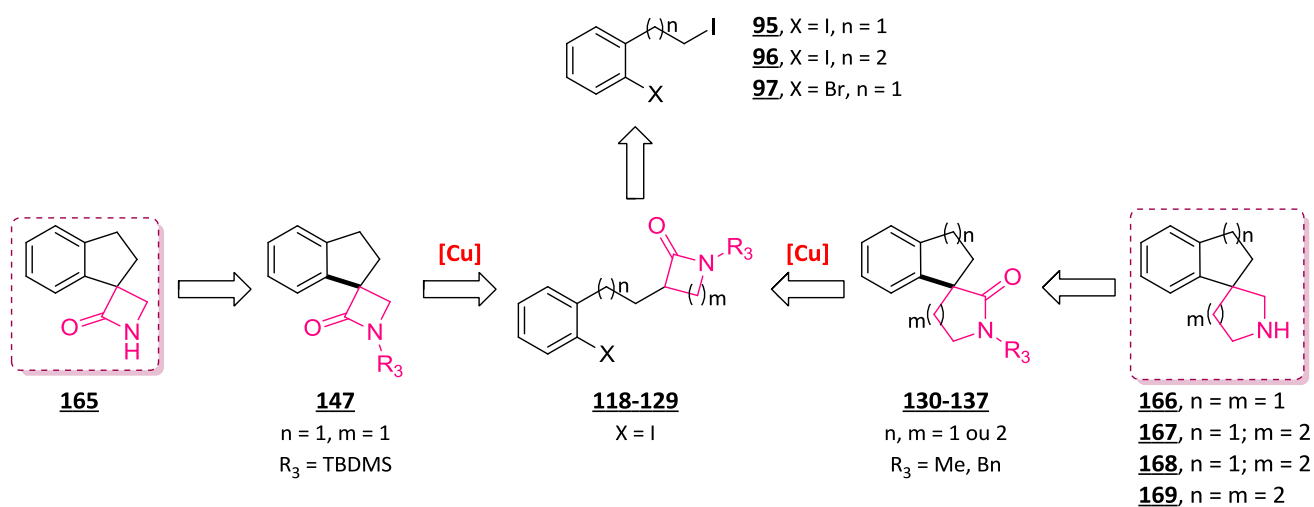


Schéma 136

5.1 Synthèse des composés lactamiques **118** à **129**

A partir des composés dihalogénés **95** à **97**, une série de précurseurs lactamiques **118** à **129** ont été obtenus *via* une réaction de métallation/alkylation en présence de diisopropylamide de lithium.²¹⁰ Dans les publications de Meyers, la monoalkylation de lactames est réalisée grâce à 3 équivalents de composé électrophile. Puisque les produits dihalogénés **95** à **97** ne sont pas

²¹⁰ (a) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9503. (b) Snyder, L.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7507.

commerciaux, nous avons changé les conditions opératoires et mis en excès le réactif nucléophile, à savoir le lactame.

La substitution voire la protection de la fonction amide est indispensable au bon déroulement de la réaction. Le méthyle a été choisi pour réaliser les essais d'optimisation lors de la réaction de cyclisation, quant au benzyle, il a été retenu dans le but de générer les fonctions amines libres finales. En ce qui concerne le noyau β -lactame, les α -alkylations décrites dans la littérature préconisent un groupe protecteur TBDMS sur l'azote.²¹¹ Les résultats obtenus sont résumés dans le Schéma 138.

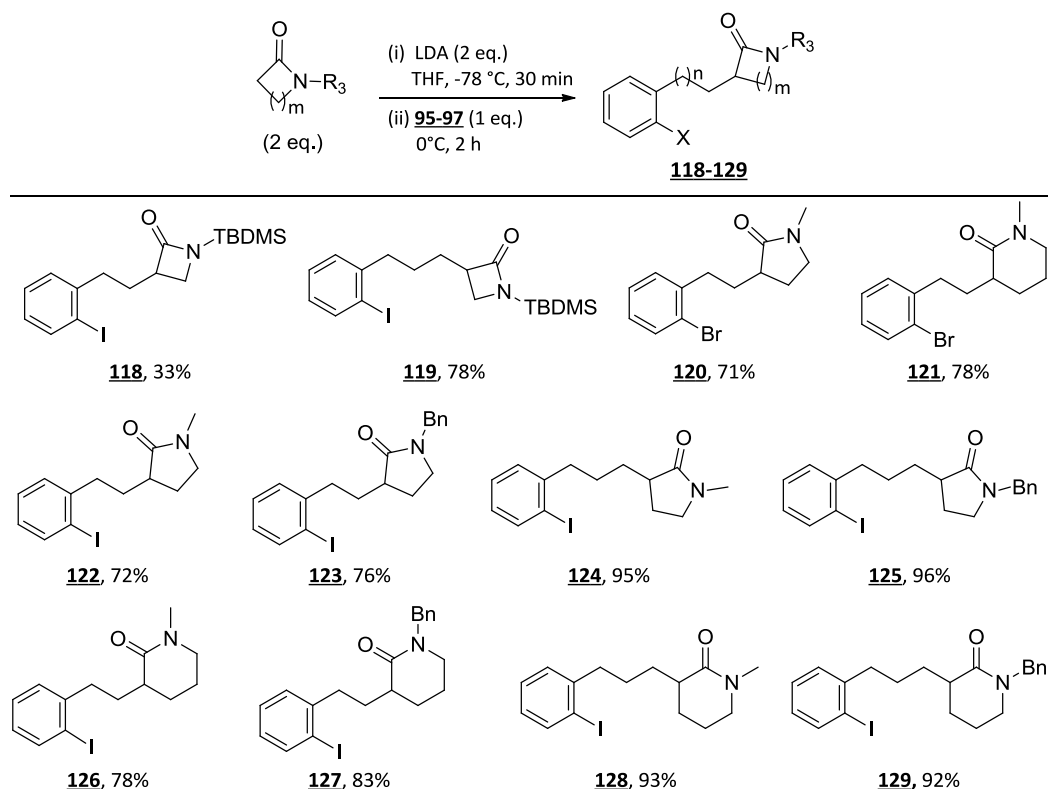


Schéma 137

Les réactions de substitution nucléophile des composés dihalogénés **95** à **97** par divers lactames (2-azétidinone, 2-pyrrolidinone et 2-pipéridone) ont généré douze précurseurs avec des rendements oscillant de bons à excellents, sauf dans le cas de l'azétidinone **118** (Schéma 138). Le rendement de 33% se justifie par la compétition existant entre la réaction de substitution nucléophile et celle d'élimination produisant un produit secondaire styrénique à hauteur de 52% (Schéma 139).

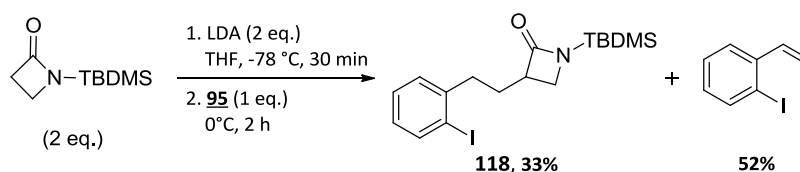


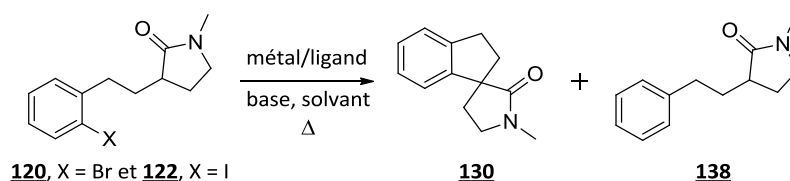
Schéma 138

²¹¹ Urbach, A.; Muccioli, G. G.; Stern, E.; Lambert, D. M.; Marchand-Brynaert, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4163.

5.2 Optimisation des conditions de la réaction d' α -arylation

L'étude d'optimisation de la réaction a été réalisée à partir du 3-(2-bromophénéthyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one **120** et de son analogue iodé **122** ($n = 1$, $R_3 = \text{Me}$) et ce, afin de comparer la réactivité du brome et de l'iode lors de l' α -arylation.

Dans un premier temps, avant même de nous intéresser aux conditions précédemment appliquées aux composés à méthylènes activés, nous avons entrepris de tester d'autres systèmes catalytiques, en particulier au palladium puisqu'en effet plusieurs références dans la littérature font état d'arylations inter- et intramoléculaires en position α d'amides en utilisant de tels catalyseurs.^{191,193} Le dérivé bromé **120** est choisi comme premier réactif de choix au vu des halogénures d'aryles utilisés dans les publications. Un premier essai est effectué en suivant les conditions de couplage de Hartwig : 10 mol % d'acétate de palladium(II) et 10 mol % de tricyclohexylphosphine. Cette réaction, menée à 70 °C dans le dioxane en présence de 1.5 équivalents de *tert*-butylate de sodium conduit à la récupération de l'intégralité du produit de départ (Tableau 5, entrée 1). Lorsque le système catalytique Pd(OAc)₂/PCy₃ est introduit dans le toluène à 110 °C, le résultat est le même (Tableau 5, entrée 2). D'autres conditions [Pd(dba)₂/BINAP/KHMDS/dioxane] également développées par Hartwig ne permettent pas de former le produit **130** quel que soit l'halogénure d'aryle employé (Tableau 5, entrées 3 et 4).



entrées	X	métal (mol %)	ligand (mol %)	base (eq.)	solvant	tps (h)	130/138^a/120^b (%) ^c
1	Br	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ (10)	NaOtBu (1.5)	Dioxane	16	0 / 0 / 100
2	Br	Pd(OAc) ₂ (10)	PCy ₃ (10)	NaOtBu (1.5)	Toluène	16	0 / 0 / 100
3	Br	Pd(dba) ₂ (5)	BINAP (7.5)	KHMDS (2)	Dioxane	5	0 / 0 / 100
4	I	Pd(dba) ₂ (5)	BINAP (7.5)	KHMDS (2)	Dioxane	5	0 / 0 / 100
5	Br	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	-	Cs ₂ CO ₃ (3.1)	Toluène	16	0 / 0 / 100
6	Br	CuI (10)	L-Proline (40)	Cs ₂ CO ₃ (3)	THF ^d	18	0 / 0 / 100
7	Br	CuI (10)	L-Proline (40)	KHMDS (3)	THF ^d	18	12 / 6 / 82
8	I	CuI (10)	L-Proline (40)	KHMDS (3)	THF ^d	18	45 / 5 / 50
9	I	CuI (10)	L-Proline (40)	KHMDS (3)	THF ^d	39	52 / 8 / 40
10	I	CuI (10)	L-Proline (40)	KHMDS (3)	THF (0.3 M) ^d	18	28 / 2 / 70
11	I	CuI (20)	L-Proline (40)	KHMDS (3)	THF ^d	18	42 / 5 / 53
12	I	CuI (10)	L-Proline (40)	KHMDS (5)	THF ^d	18	73 / 12 / 15
13	I	CuI (10)	L-Proline (40)	KHMDS (6)	THF^d	18	91 / 9 / 0
14	I	CuI (10)	L-Proline (20)	KHMDS (6)	THF ^d	18	81 / 6 / 13
15	I	CuI (10)	-	KHMDS (6)	THF ^d	18	79 / 4 / 17
16	I	-	L-Proline (40)	KHMDS (6)	THF ^d	18	0 / 0 / 100

^a produit non cyclisé déhalogéné **138**. ^b substrat de départ **120** ou **122**. ^c conditions HPLC : Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2.1*150mm; 1.8 μm ; H₂O + 0.1% HCOOH/CH₃CN + 0.1% HCOOH ; $t = 40$ °C ; Vi = 10 μL conditions MS : ESI, positif. ^d $t = 50$ °C. ^d THF (c 0.06M), en tube scellé.

Tableau 5

Un dernier système catalytique au palladium rapporté par une équipe japonaise a été sélectionné. Ces auteurs ont développé l'arylation intramoléculaire en position α de groupements

carbonyles et nitrés à l'aide du couple $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-Cs}_2\text{CO}_3$.²¹² Après 16 heures de réaction dans le toluène à reflux, le produit de départ est retrouvé inchangé (Tableau 5, entrée 5). Pour des raisons de praticité, tous les bruts réactionnels ont été analysés par LC-MS, et qui permet l'identification de et la détermination des pourcentages de chacun des produits présents dans le brut réactionnel.

Conformément aux travaux réalisés sur les composés à méthylènes activés, nous avons entrepris de remplacer la source catalytique au palladium par le cuivre. Comme nous le pensions, en reprenant les conditions optimisées décrites [CuI (10 mol %), L-proline (40 mol %), Cs_2CO_3 (3 eq.), THF (c 0.06 M) à 70 °C, en tube scellé], la totalité du produit de départ **120** a été retrouvée (entrée 6). En effet, le carbonate de césium n'est pas une base assez forte pour arracher un proton en α du groupement carbonyle du motif lactamique. Lorsqu'une base plus forte non nucléophile telle que le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium est employée dans les mêmes conditions opératoires, le produit de départ **120** se cyclise légèrement (entrée 7). Cependant, la présence d'un composé **138** non cyclique possédant une polarité similaire à celle du spirocycle **120** est détectée. Ce dérivé est formé par déhalogénéation de l'espèce Ar-Cu-X lors du traitement aqueux. Lorsque le bromure d'aryle est remplacé par l'iodure, 50% du produit de départ **122** sont convertis (entrée 8) contrairement aux 20% précédemment obtenus.

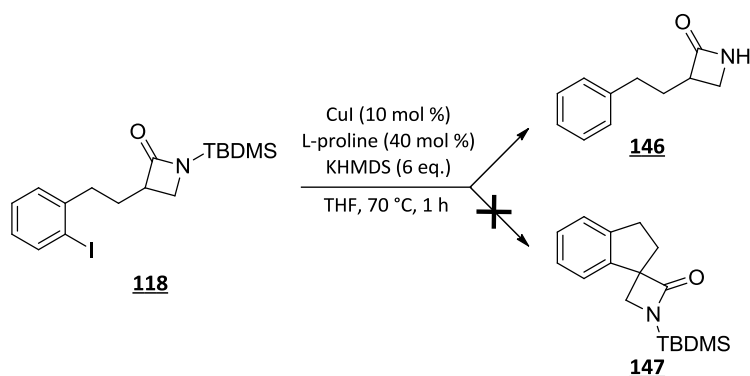
Au regard des résultats enregistrés, le substrat iodé **122** a été choisi pour la suite de l'optimisation. L'effet du temps de réaction et de la concentration sur la conversion a été étudiée (Tableau 5, entrées 9 et 10). Si l'augmentation du temps de réaction ne donne pas de meilleur résultat, concernant la concentration, un milieu dilué est préférable. Le dernier paramètre pris en compte est le changement de quantité de base, de ligand et de catalyseur introduite. Le passage de 3 à 6 équivalents de KHMDS a permis la conversion totale du produit de départ en composé **130** généré à côté d'environ 10% de composé déhalogéné (Tableau 5, comparaison des entrées 8, 12 et 13). Lorsque la quantité de catalyseur est doublée, le rapport de conversion est le même que celui constaté avec 10 mol % (entrée 11). Cependant, lorsque la quantité en proline est diminuée voire nulle, les résultats obtenus sont intéressants (entrées 14 et 15). En effet, même si la conversion n'est pas totale, la cyclisation en présence seulement d'iodure de cuivre et de base fonctionne. Dans le but d'étendre les conditions opératoires à d'autres substrats lactamiques, nous avons choisi de sélectionner le meilleur rendement d' α -arylation, et ce en présence d'un ligand [CuI (10 mol %), L-proline (40 mol %), KHMDS (6 eq.), THF (c 0.06 M) à 70 °C, en tube scellé]. Comme prévu la séquence ne fonctionne pas en l'absence de cuivre (entrée 16).

Quelles que soient les conditions développées avec le cuivre, le produit issu de la réaction de déhalogénéation **138** est présent à hauteur de quelques pourcents.

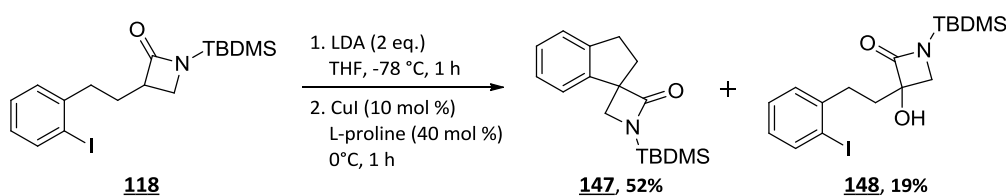
5.3 Etude de l' α -arylation sur les intermédiaires β -lactames

Lorsque les conditions opératoires sélectionnées ont été appliquées au dérivé **118** possédant le motif β -lactamique ($m = 1$), celui-ci est converti intégralement en produit non cyclisé déhalogéné *N*-déprotégé **146**. Le chauffage à 70 °C a provoqué la déprotection du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle entraînant la non cyclisation du substrat et l'obtention du seul produit de déhalogénéation (Schéma 140).

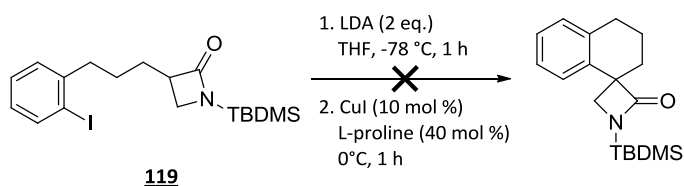
²¹² Muratake, H.; Natsume, M.; Nakaib, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11783.



Afin de parer à ce problème, nous avons fait appel au diisopropylamide de lithium déjà mis en œuvre lors de la préparation des azétidinones **118** et **119** (Schéma 138). L'utilisation d'une telle base permet d'isoler le dérivé **147** avec un rendement satisfaisant de 52% (Schéma 141). Les analyses n'ont pas montré de dégradation apparente du milieu réactionnel, mais la présence d'un produit hydroxylé **148** formé à hauteur de 19%, produit dont la structure a été déterminée d'après les analyses RMN, HRMS et IR.



En appliquant ces dernières conditions au dérivé **119** possédant un carbone supplémentaire sur la chaîne alkyle, la cyclisation intramoléculaire par α -arylation n'a pas lieu. Le produit β -lactamique cyclique n'est pas formé (Schéma 142) et le produit de départ intégralement récupéré.

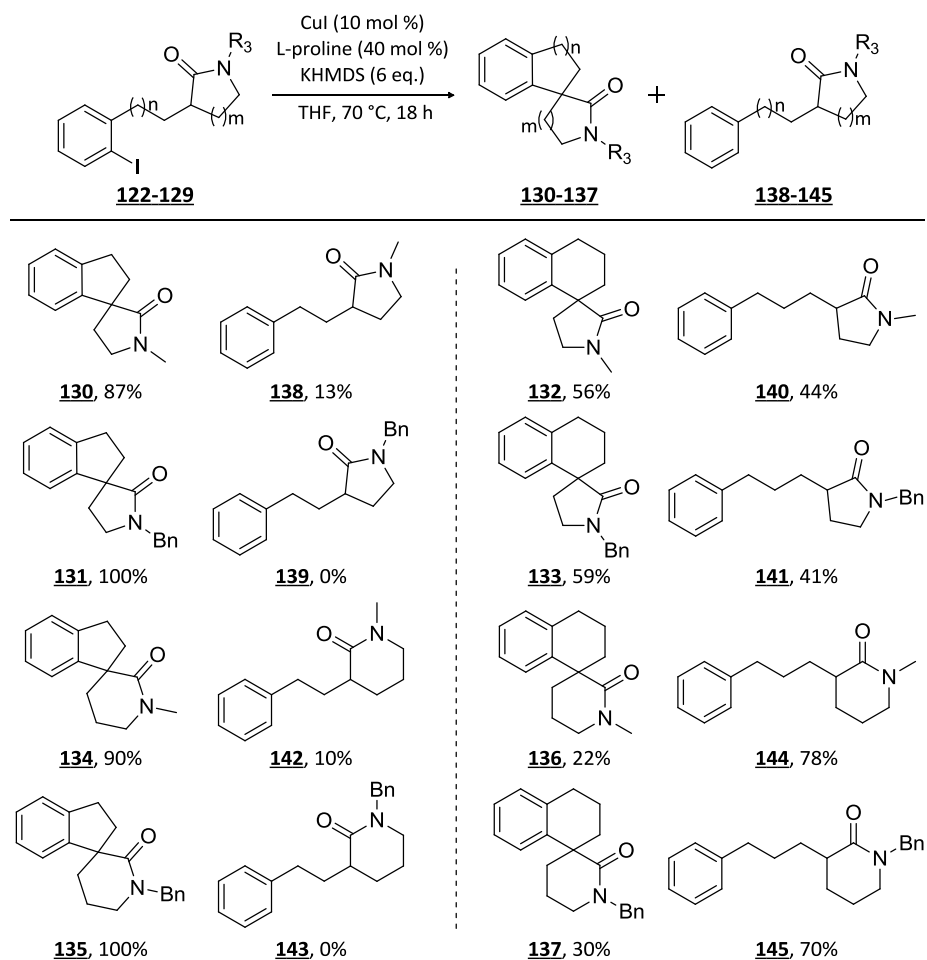


5.4 Etude de l'arylation en position α de motifs pyrrolidiniques et pipéridiniques

La cyclisation a été envisagée à partir des précurseurs **122** à **129** dans le but de préparer une petite bibliothèque de produits spirocycliques. Cette séquence a permis d'accéder aux entités **130** à **137** directement réengagées dans une réaction de réduction de la fonction lactame en amine. Les intermédiaires **130** à **137** ne sont pas isolés à cette étape de la synthèse de par la présence des produits de déhalogénéation **138** à **145** possédant une polarité similaire.

L'analyse des bruts réactionnels a été réalisée par LC-MS, ce qui permet de comparer les résultats d' α -arylation suivant la nature du lactame et la longueur de chaîne. Dans le schéma 143 sont reportés les différents pourcentages obtenus en produits cyclisés **130** à **137** et en dérivés issus de la réaction de déhalogénéation **138** à **145** au départ des intermédiaires **122** à **129**. Nous avons

partagé les résultats obtenus en deux séries distinctes, l'une possédant un noyau indane ($n = 1$) et l'autre un motif tétraline ($n = 2$). Pour la série indane, les conversions sont homogènes, avec seulement entre 0 et 10% de dérivé non cyclisé déhalogéné générés. A noter que la conversion des composés *N*-benzylés **123** et **127** en produits cyclisés **131** et **135** est totale. Au contraire, si l'on s'intéresse plus particulièrement à la série tétraline, les résultats sont très différents. En effet, pour chaque composé cyclisé, le produit déhalogéné est formé avec un pourcentage HPLC oscillant de 41 à 78% suivant la taille du cycle lactamique mis en réaction. Un point important mérite d'être souligné : plus le nombre de carbones augmente de part et d'autre de la structure, plus le pourcentage en dérivés cyclisés est faible quel que soit le groupement porté par l'azote. C'est ainsi que l' α -arylation des amides **128** et **129** conduit aux produits **136** et **137** correspondants avec un pourcentage HPLC de respectivement 22 et 30% seulement.



Conditions HPLC : Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2.1*150mm; 1.8 μ m ; H₂O + 0.1% HCOOH/CH₃CN + 0.1% HCOOH.

Schéma 142

Bien que l'explication justifiant la différence de pourcentages entre les produits recherchés et les composés déhalogénés n'est pas évidente, nous supposons que l'état de transition avec le cuivre durant la formation de cycles à cinq chaînons est plus favorable cinétiquement et thermodynamiquement que celui permettant d'accéder aux cycles à six chaînons. De ce fait, la formation des produits cyclisés diminue au profit de celle des composés non cyclisés déhalogénés.

5.5 Réduction des bruts réactionnels après l'étape d' α -arylation

Les mélanges réactionnels issus de l'étape d' α -arylation catalysée par le cuivre(I), sont ensuite directement engagés dans une étape de réduction à l'aide d'une suspension de LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane à 70 °C (*N*-benzyle) ou à température ambiante (*N*-méthyle) (Schéma 144).

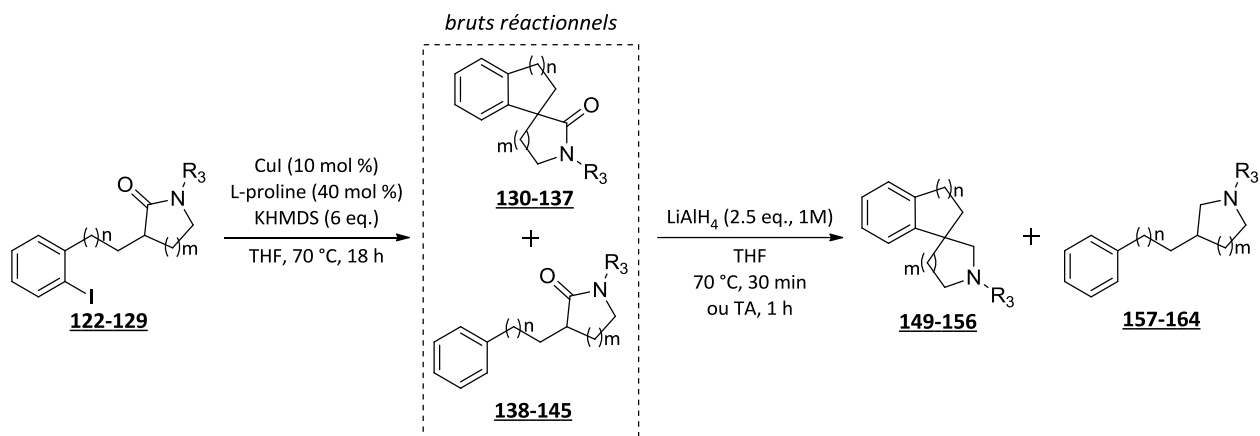
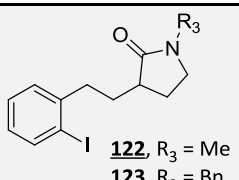
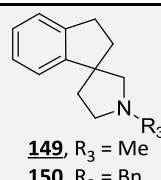
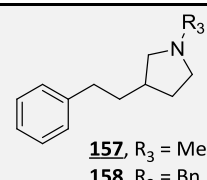
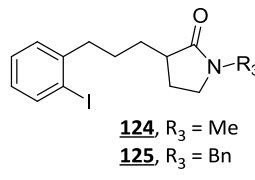
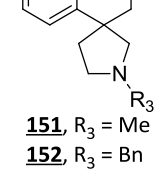
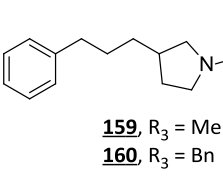
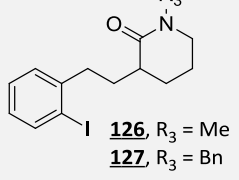
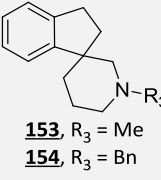
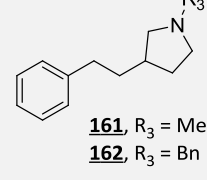
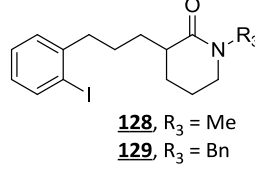
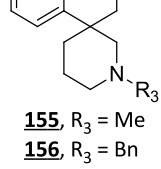
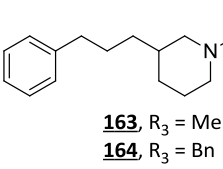


Schéma 143

Les spirocycles réduits **149** à **156** sont séparés des dérivés non cyclisés déhalogénés **157** à **164** également réduits. En effet, lorsque la fonction amine est formée, la polarité des composés en mélange est suffisamment différente pour permettre de les isoler. Nous avons rapporté les rendements obtenus pour chacun des composés cycliques et déhalogénés dans le tableau 6.

Les rendements en composés à structure indanique acquis sur deux étapes oscillent de 48 à 61% (Tableau 6, entrées 1, 2, 5 et 6), ce qui conforte les résultats précédemment obtenus lors des analyses LC-MS des bruts réactionnels (Schéma 143). Puisque la réaction d' α -arylation des dérivés **123** et **127** ne génère pas de produits déhalogénés, la pyrrolidine et la pipéridine *N*-benzylée **150** et **154** ont été isolées avec des rendements légèrement plus élevés, de respectivement 59 et 61%, par rapport à ceux enregistrés avec les dérivés *N*-méthylés. Comme prévu, les rendements dans la série tétraline sont nettement inférieurs à ceux de l'autre série puisque compris entre 9 et 36% (Tableau 6, entrées 3, 4, 7 et 8). Dans ce cas, la quantité de dérivés halogénés générée est suffisamment importante pour être quantifiée.

entrées	substrat	produit	dérivé déhalogéné	rendement ^a
1 2	 122 , R ₃ = Me 123 , R ₃ = Bn	 149 , R ₃ = Me 150 , R ₃ = Bn	 157 , R ₃ = Me 158 , R ₃ = Bn	R ₃ = Me: 149 , 51%; 157 , traces R ₃ = Bn : 150 , 59% ; 158 , 0%
3 4	 124 , R ₃ = Me 125 , R ₃ = Bn	 151 , R ₃ = Me 152 , R ₃ = Bn	 159 , R ₃ = Me 160 , R ₃ = Bn	R ₃ = Me: 151 , 31% ; 159 , 12% R ₃ = Bn : 152 , 36% ; 160 , 31%
5 6	 126 , R ₃ = Me 127 , R ₃ = Bn	 153 , R ₃ = Me 154 , R ₃ = Bn	 161 , R ₃ = Me 162 , R ₃ = Bn	R ₃ = Me: 153 , 48% ; 162 , traces R ₃ = Bn : 154 , 61% ; 163 , 0%
7 8	 128 , R ₃ = Me 129 , R ₃ = Bn	 155 , R ₃ = Me 156 , R ₃ = Bn	 163 , R ₃ = Me 164 , R ₃ = Bn	R ₃ = Me: 155 , 9% ; 164 , 40% R ₃ = Bn : 156 , 10% ; 165 , 54%

^a rendement déterminé sur 2 étapes

Tableau 6

5.6 Etude de la chiralité

Dans cette réaction de cyclisation, nous avons décidé de regarder la potentielle chiralité engendrée dans la mesure où nous faisons appel à un ligand chiral. A la lecture de la littérature, la L-proline a déjà démontré, maintes fois, sa capacité à induire une chiralité.²¹³ Le substrat de départ choisi pour cette étude est le lactame **127** (n = 1, m = 2 et R₃ = Bn) qui se cyclise pour donner le composé **135** sans génération de sous-produit déhalogéné (Schéma 145).

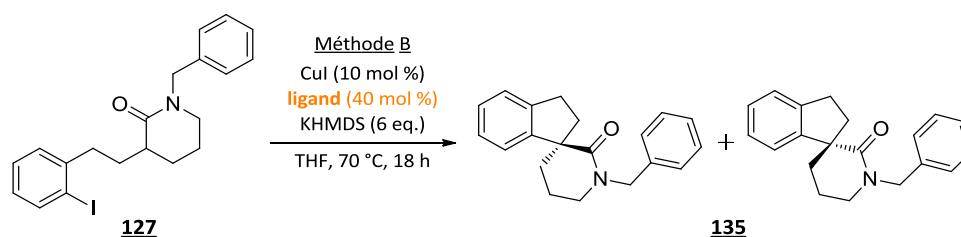


Schéma 144

Le brut réactionnel a été analysé par HPLC chirale (conditions : Chiralpak IA 250*4.6mm; 95% n-heptane/5% EtOH ; Tf = 30 °C ; Vi = 10μL, 1mL/min). Les chromatogrammes (Figure 36) montrent la présence des deux énantiomères (t_R = 8.16 min et 9.33 min). Quel que soit le ligand utilisé (L-proline vs DL-proline), les deux énantiomères sont formés dans un rapport 50:50 prouvant avec la L-proline l'absence d'induction.

²¹³ List, B. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573

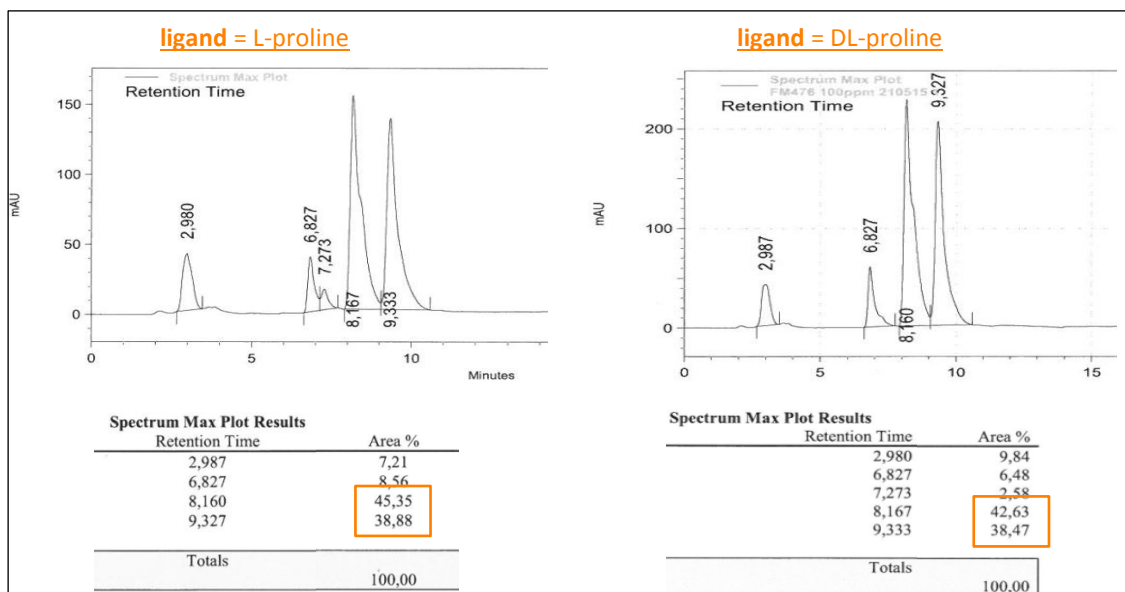


Figure 36 : Comparaison des chromatogrammes obtenus avec la L-proline et la DL-proline

5.7 Déprotection du groupement TBDMS

La déprotection du groupement TBDMS du composé spirocyclique **147**, réalisée à l'aide d'ions fluorures à température ambiante pendant une heure, a permis d'obtenir le motif β -lactamique secondaire avec un rendement quantitatif (Schéma 146).

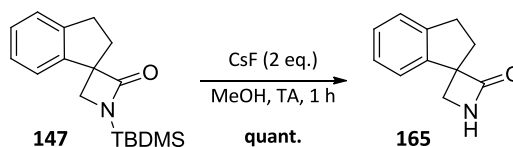


Schéma 145

5.8 Hydrogénolyse des spirocycles N-benzylés

L'hydrogénolyse des spirocycliques N-benzylés **150**, **152**, **154** et **156** conduite en présence de palladium sur charbon a permis de générer quantitativement les quatre charpentes azaspirocycliques finales **166**, **167**, **168** et **169** (Schéma 147).

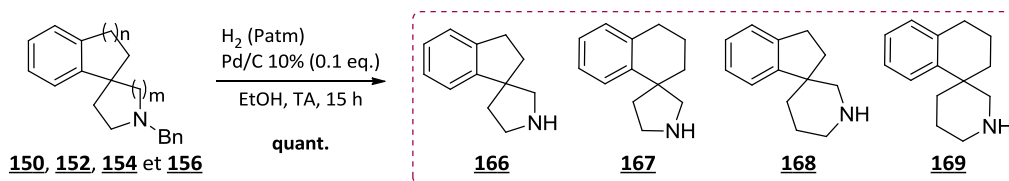


Schéma 146

5.9 Réactivité de la fonction amine de l'azaspirocycle **168**

Afin d'augmenter la diversité moléculaire de cette série de molécules, la réactivité de l'amine de la spiro[indane-1,3'-pipéridine] **168** a été étudiée en faisant appel à différentes réactions telles que l'alkylation, la condensation arynique, la substitution nucléophile aromatique et l'addition conduisant à une urée ou un carbamate.

5.9.1 Réactions d'alkylation

L'alkylation du produit **168** par le bromure de n-propyle et par le bromure de 4-fluorobenzyle a permis d'obtenir respectivement les composés **170** et **171** (Schéma 148). La substitution nucléophile du brome par l'amine réalisée en présence de carbonate de potassium et d'iodure de sodium se traduit par l'obtention des composés *N*-propylé **170** et 4-fluorobenzylé **171** avec des rendements de 82 et 64%.

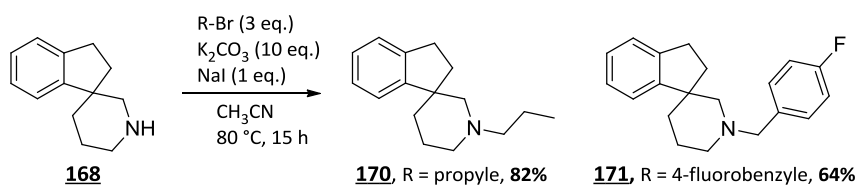


Schéma 147

5.9.2 Condensation arynique

Les conditions opératoires déjà utilisées dans le chapitre 1 (paragraphe 6.2, page 67) lorsqu'elles sont appliquées au spirocycle **168** et au bromobenzène ont conduit au composé *N*-phénylé **172** avec 79% de rendement (Schéma 149).

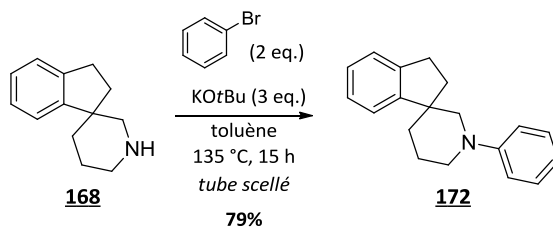


Schéma 148

5.9.3 Substitution nucléophile aromatique

Désireux d'introduire un hétérocycle tel que la pyridine, la substitution nucléophile aromatique s'est révélée un choix évident. Le traitement de l'azaspirocycle **168** par la 2-fluoropyridine en présence de carbonate de sodium dans l'acétonitrile à 150 °C permet de générer le dérivé *N*-pyridinique **173** avec un rendement 83% (Schéma 150).

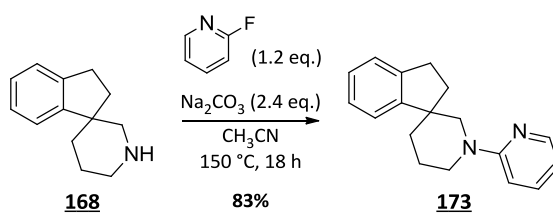


Schéma 149

5.9.4 Addition conduisant à une urée ou un carbamate

La condensation de l'amine **168** sur le *para*-fluorophénylisocyanate commercial en présence de triéthylamine a permis d'obtenir l'urée **174** avec un rendement de 78% (Schéma 151).

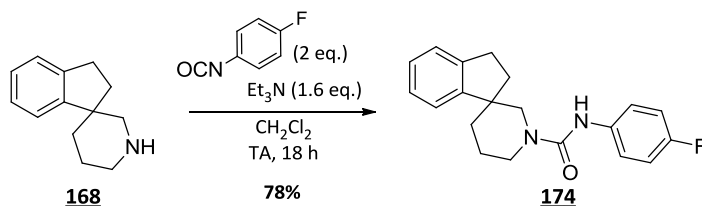


Schéma 150

En parallèle, la réaction d'addition de la pipéridine **168** sur le chloroformate de benzyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante conduit au carbamate **175** avec un rendement de 61% (Schéma 151).

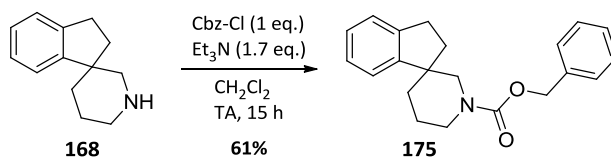


Schéma 151

5.10 Conclusion

Les conditions opératoires d' α -arylation catalysée par le cuivre(I) et développée à partir du composé à structure β -lactamique **118** a permis l'obtention du dérivé **165** avec un rendement global de 13 % sur 5 étapes (Schéma 152). Parallèlement, quatre structures azaspirocycliques de type indane **166** et **168** et de type tétraline **167** et **169** ont été générés à partir des lactames **123**, **125**, **127** et **129** (Schéma 153). Les rendements globaux les concernant sont respectivement de 33, 21, 43 et 8% pour 6 étapes.

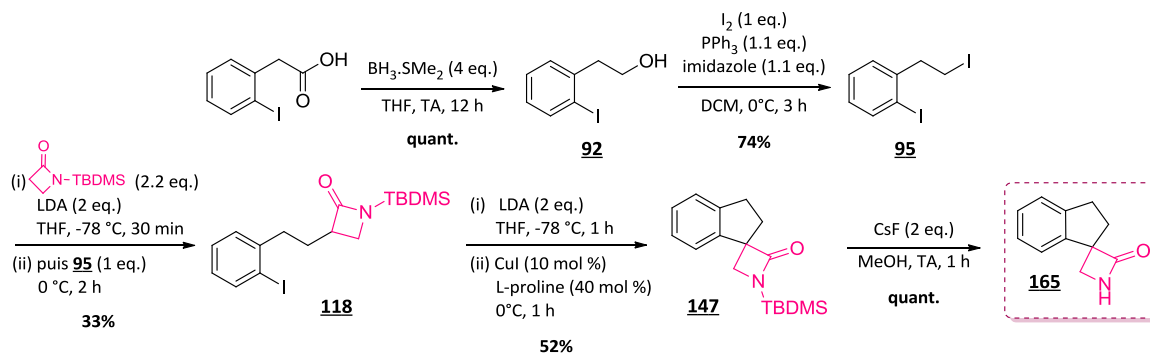


Schéma 152

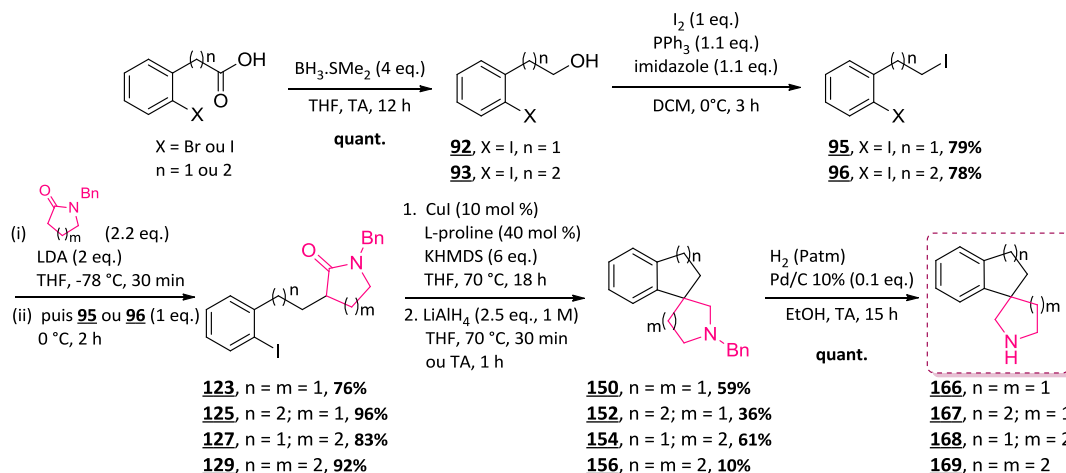
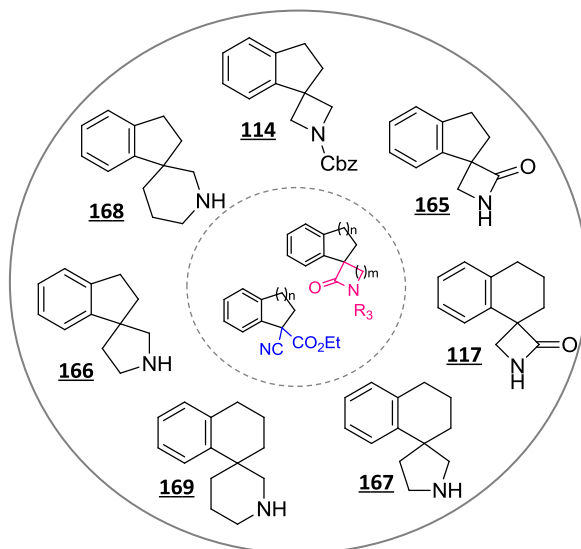


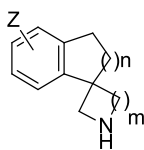
Schéma 153

6. Conclusion et perspectives

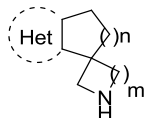
Dans ce chapitre, des charpentes tricycliques monoazotées en position β du carbone spiranique ont été synthétisées à partir d'une réaction de couplage métallo-catalysée. Le développement de la cyclisation intramoléculaire au cuivre a permis de parvenir aux motifs spiroindane- ou spirotétraline-1,3'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine). De plus, la réactivité de la fonction amine de la spiro[indane-1,3'-pipéridine] **168** a été testée grâce à diverses réactions, ce point de fonctionnalisation permettant d'augmenter la diversité moléculaire. Pour permettre cette étude, la synthèse de la spiro[indane-1,3'-pyrrolidine] **166** a été réalisée à une échelle supérieur au gramme (4g isolés).



- Une seconde optimisation des conditions de réaction de l' α -arylation catalysée par le cuivre(I) mériterait d'être réalisée, ce travail, pouvant, en effet, permettre l'élaboration des produits recherchés en s'affranchissant de la présence du ligand.
- Un autre point de diversité pourrait être apporté grâce, entre autres, à la fonctionnalisation possible de la partie aromatique des produits de départ.



- Le remplacement de la partie insaturée par différents hétérocycles serait à envisager afin d'obtenir des structures hétéroaromatiques.



Chapitre III

*Synthèse intramoléculaire de dérivés
spirocycliques pyridiniques par addition
nucléophile*

1. Introduction

Les pyridines sont des hétérocycles monoazotés aromatiques dont l'unité structurale est très répandue dans les produits pharmaceutiques (Figure 37) et agrochimiques ainsi que dans les composés utilisés dans le domaine des sciences des matériaux.²¹⁴ Par exemple, l'inhibiteur potentiel de la kinase p38 α MAP possède une structure analogue à indoline-2-one.²¹⁵ L'inhibition de cette kinase peut efficacement réguler à la fois la libération et l'activité des cytokines pro-inflammatoires TNF α (pour Tumor Necrosis Factor α) et IL-1 (pour Interleukine-1). D'après les études préliminaires, le remplacement du noyau aromatique par le motif pyridinique conduit à des composés puissants possédant une cytotoxicité réduite et une meilleure stabilité vis-à-vis de l'oxydation métabolique. Le composé au centre de la figure 37 est un antagoniste potentiel du récepteur neuropeptide NPY-Y5 ayant obtenu de bons résultats pour le traitement de l'obésité.²¹⁶ Enfin, la structure azaspirocyclique du potentiel inhibiteur calcique, décrite dans un brevet de 2007,²¹⁷ à retenu notre attention. Les auteurs décrivent la préparation de composés spiropipéridine-cyclopenta[b]pyridine et leurs dérivés benzocyclopentane comme bloqueurs des canaux calciques.

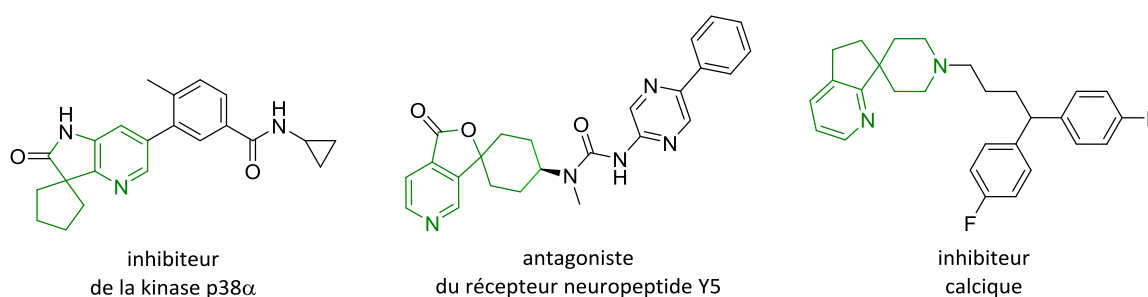


Figure 37

Depuis sa découverte en 1851 par le chimiste Thomas Anderson et l'établissement de sa structure peu de temps après plusieurs voies d'accès, dont certaines industrielles, ont été développées pour leurs synthèses.²¹⁸ Les pyridines peuvent être des intermédiaires réactionnels intéressants pour la génération de dihydro- et tétrahydropyridines ainsi que les pipéridines, motifs retrouvés dans un grand nombre de structures d'alcaloïdes et de substances biologiquement actives. La fonctionnalisation directe de pyridines reste un défi majeur important en raison de la mauvaise chimiosélectivité et une énergie du système π plus basse par rapport à celle du benzène.²¹⁹ En conséquence, la substitution électrophile aromatique n'est pas chose facile sans l'introduction de substituants pour activer le cycle pyridinique.²²⁰ De plus, des dérivés de pyridines qui ne contiennent pas un bon groupe partant sont généralement peu réactifs dans les réactions de substitutions

²¹⁴ Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. dans "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives"; Pelletier, W. W., Ed.; Elsevier: New York, Vol. 13, 1999.

²¹⁵ Eastwood, P.; González, J.; Gómez, E.; Caturla, F.; Balagué, C.; Orellana, A.; Domínguez, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5270.

²¹⁶ Fichtner, M.; Lee, E.; Tomlinson, E.; Scott, D.; Cornelius, P.; Patterson, T. A.; Carpino, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2738.

²¹⁷ Zhengming, C.; Laykea, T.; Jiangchao, Y.; Khondaker, S. Patent WO2007028638, **2007** – Chem. Abstr. 2007, 146:337740.

²¹⁸ Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6043.

²¹⁹ Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 47, 1.

²²⁰ (a) Katritzky, A. R.; Fan, W-Q. *Heterocycles* **1992**, 34, 2179. (b) Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, 6, 229.

nucléophiles aromatiques.²²¹ Certains nucléophiles organométalliques peuvent attaquer directement l'hétérocycle mais cette séquence conduit souvent à des rendements faibles en absence d'un oxydant externe.²²² En raison des nombreuses limitations précitées, la *N*-activation des pyridines est devenue une stratégie de choix pour la conception de dérivés pyridiniques fonctionnalisés (Figure 38).

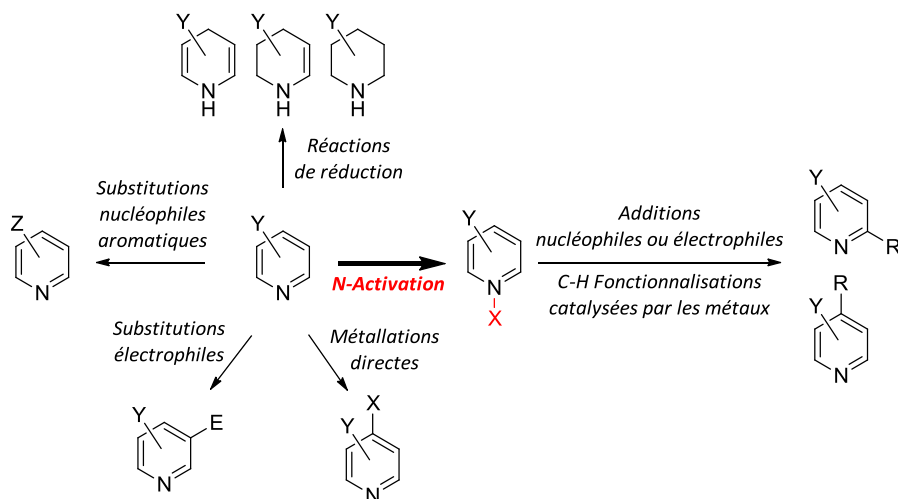


Figure 38 : Différentes stratégies pour l'obtention de dérivés pyridiniques

Les molécules cibles présentent des charpentes azaspirocycliques et possèdent une partie pyridinique et un carbone spiranique en position benzylique (Schéma 155). De ce fait, nous nous sommes intéressés aux différentes stratégies mises en œuvre pour accéder à des pyridines fonctionnalisées. Nous avons choisi d'étudier, en particulier, les additions nucléophiles inter- et intramoléculaires de pyridines *N*-activées qui sont dotées d'une meilleure réactivité que celle rencontrée avec les pyridines. A noter que les cyclisations intramoléculaires de pyridines *N*-activées ne sont pas beaucoup décrites dans la littérature contrairement aux réactions intermoléculaires.

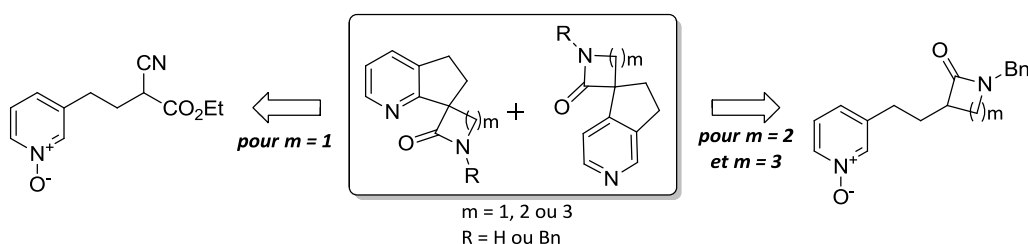


Schéma 154

Dans ce cadre, nous proposerons un bref rappel bibliographique concernant les réactions d'additions nucléophiles de pyridines *N*-activées, en particulier par l'intermédiaire d'une activation *via* l'espèce *N*-oxyde.

²²¹ Illuminati, G.; Stegel, F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *34*, 305.

²²² Joule, J. A.; Mills, K. dans "*Heterocyclic Chemistry*", 4^{ème} édition, Blackwell publishing Ed., Oxford, U. K., **2000**.

2. Réactions d'additions nucléophiles de *N*-oxydes de pyridines

Les pyridines sont facilement oxydées grâce à leur azote nucléophile conduisant à la formation de *N*-oxydes de pyridines. Ces espèces activées sont réactives aussi bien en substitution électrophile que nucléophile.

2.1 Propriétés et synthèses des *N*-oxydes de pyridines (PNO)

Les *N*-oxydes de pyridines ont été largement mis en œuvre dans l'activation et la fonctionnalisation des pyridines. Leur popularité repose sur leur réactivité élevée, leur facilité de synthèse et leur disponibilité commerciale. En utilisant ces dérivés *N*-oxydes pour activer le cycle aromatique, diverses formes mésomères sont envisageables, permettant ainsi les attaques nucléophiles et électrophiles sur les positions 2 et 4 de la pyridine (Figure 39).²²³ Le groupement *N*-oxyde les rend beaucoup moins basiques que leur précurseur.

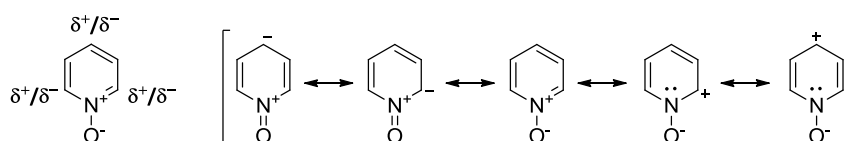


Figure 39 : Propriétés électroniques des *N*-oxydes de pyridines

La nature du nucléophile ou de l'électrophile est le plus souvent reliée à la régiosélectivité des réactions de substitution sur le noyau pyridinium (Figure 40). En effet, les substitutions nucléophiles se produisent généralement sur les positions 2 et 4 sauf pour les nucléophiles volumineux qui choisissent sélectivement la position 4. Les électrophiles durs réagissent sur la position 4 tandis que les électrophiles mous ont une préférence pour la position 2.²²⁵ Enfin, sous conditions très acides, la substitution électrophile peut avoir lieu sur la position 3.²²⁵

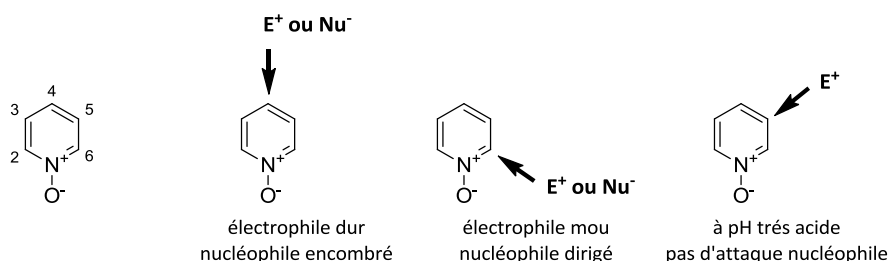


Figure 40 : Tendances des réactions de substitution des *N*-oxydes de pyridines

De nombreuses méthodes ont été reportées pour la *N*-oxydation des pyridines.²²⁴ Le peroxyde d'hydrogène est remarquablement efficace mais une potentielle suroxydation des substituants des pyridines fonctionnalisées peut survenir.²²⁵ Les conditions de Sharpless utilisant le couple $\text{MeReO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ sont considérées comme douces et fiables pour effectuer une oxydation.²²⁶ Le diméthylidioxirane présente la même réactivité.²²⁷ Cependant, les peracides tels que l'acide

²²³ Katritzky, A. R.; Lam, J. N. *Heterocycles* **1992**, *33*, 1011.

²²⁴ Youssef, S. *ARKIVOC* **2001**, 242.

²²⁵ (a) Mosher, H. S.; Turner, L.; Carlsmith, A. *Org. Synth.* **1953**, *33*, 79. (b) Sorensen, G. O.; Tang-Pedersen, A.; Pedersen, E. *J. Mol. Struct.* **1983**, *101*, 263.

²²⁶ Coperet, C.; Adolfsson, H.; Kuuong, T.-A. V.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740.

²²⁷ Bernardi, R.; Novo, B.; Resnati, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2517.

métachloroperbenzoïque font partis des réactifs les plus couramment utilisés.²²⁸ Un résumé non-exhaustif de ces procédures est reporté dans le Schéma 156. Concernant la déoxygénation du *N*-oxyde, les stratégies sont également très bien décrites dans la littérature. Par exemple les techniques réductives utilisant le palladium sur charbon en présence de formiate d'ammonium,²²⁹ ou encore la poudre de zinc,²³⁰ sont couramment mises en oeuvre. Plusieurs acides tels que les acides de Lewis,²³¹ ou encore des radicaux à partir d'aluminium,²³² de rhénium,²³³ ou de molybdène,²³⁴ sont employés pour réaliser la déprotection des *N*-oxydes de pyridines.

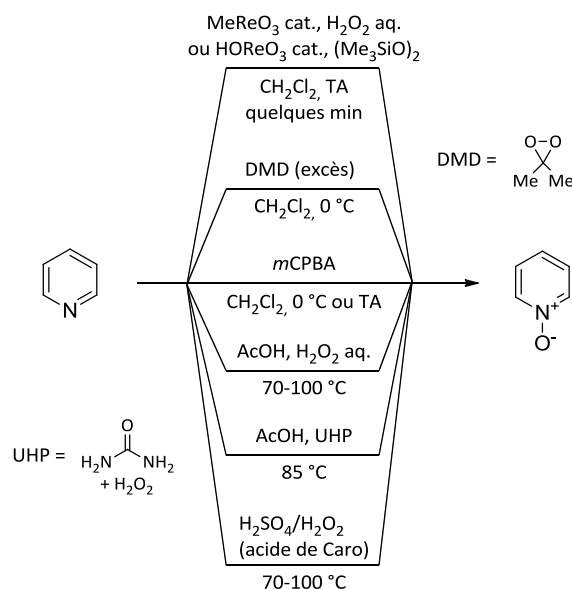


Schéma 155

2.2 Addition nucléophile sur les *N*-oxydes de pyridines : littérature

Un grand nombre d'articles concerne essentiellement l'addition de divers nucléophiles tels que des amines, des phénols, des dérivés énolisables, des hétérocycles, des thiols ou encore des halogènes sur la position 2 de divers *N*-oxydes de pyridines. Afin d'obtenir une totale régiosélectivité pour cette position préférentielle, de nombreuses équipes ont développé des procédés efficaces impliquant l'utilisation de réactifs accessibles et commerciaux. Dans une revue de 2012, Charette et les membres de son équipe ont reporté la synthèse de pyridines et de dérivés dihydropyridiniques par addition régio- et stéréosélective sur des pyridines *N*-activées.²³⁵ Une partie de ces travaux nous a tout particulièrement intéressé puisque regroupant de manière non-exhaustive différentes stratégies employées pour la fonctionnalisation de pyridines à partir de leurs dérivés *N*-oxydés.

²²⁸ Rousseau, R. J.; Robins, R. K. *J. Heterocycl. Chem* **1965**, *2*, 196.

²²⁹ Campeau, L. C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020.

²³⁰ Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 891.

²³¹ (a) Balik, R.; Kaczmarek, L.; Malinowski, M. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 897. (b) Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *Synlett* **2006**, 395.

²³² Konwar, D.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *Synthesis* **1990**, 337.

²³³ Wang, Y.; Espenson, J. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3525.

²³⁴ Sanz, R.; Escribano, J.; Fernandez, Y.; Aguado, R.; Pedrosa, M. R.; Arnáiz, F. J. *Synlett*, **2005**, 1389.

²³⁵ Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.

2.2.1 Réactions d'halogénéation

L'halogénéation de pyridines, essentiellement par un chlore, peut être réalisée par la déprotonation d'une espèce pyridinium activée suivie d'un traitement par une source d'halogénure nucléophile. L'ajout d'un anion chlorure peut être effectué sur une pyridine *N*-oxydée en utilisant l'oxychlorure de phosphore (POCl₃) comme agent activant. Okuda et Robison ont été les premiers à décrire cette transformation en 1959 sur la *N*-oxyde 3-cyanométhylpyridine obtenant ainsi comme produit majoritaire le dérivé le plus encombré à savoir la 2-chloro-3-cyanométhylpyridine à hauteur de 37% (Schéma 157).

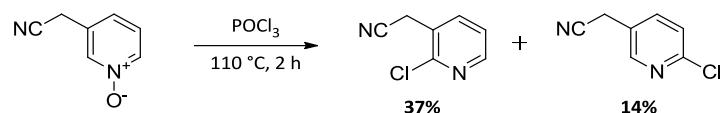
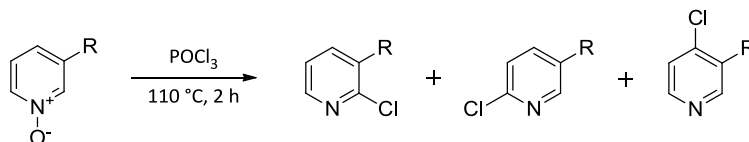


Schéma 156

Une trentaine d'années plus tard, Yamanaka et les membres de son équipe ont étudié la régiosélectivité de cette réaction avec divers *N*-oxydes de pyridines 3-substitués (Tableau 7).²³⁶ Le rendement de la chloration n'est pas affecté par le caractère électronique et stérique du substituant en position 3 mais la sélectivité de l'addition est substituant-dépendante. Quel que soit la nature du groupement R, cette réaction d'halogénéation conduit à un mélange de régioisomères.



entrée	R	ratio produit (%)			rendement global (%)
		C-2	C-6	C-4	
1	H	70		30	82
2	CN	88	10	2	83
3	CONEt ₂	80	20	0	93
4	CO ₂ H	86	14	0	75
5	NO ₂	73	27	0	68
6	Br	46	46	8	77
7	Me	30	27	43	77
8	NMe ₂	34	47	19	80

Tableau 7

Un dernier exemple est donné par la chloration régiospécifique du *N*-oxyde de pyridine en position 2. Les agents de chloration utilisés pour la formation de la 2-chloropyridine à partir de la 2-pyridine *N*-oxyde sont nombreux. On retrouve l'oxychlorure de phosphore,²³⁷ le chlorure de sulfuryle,²³⁸ le phosgène dans le diméthylformamide,²³⁹ le chlorure de trichloroacétyle,²⁴⁰ le chlorure de benzènesulfonyle,²⁴¹ ou encore le chlorure de 4-toluènesulfonyle.²⁴² La régiosélectivité pour ces

²³⁶ Yamanaka, H.; Araki, T.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2244.

²³⁷ (a) Ash, M.L.; Pew, R. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 939. (b) Mittelbach, M. *Synthesis* **1988**, 479. (c) Singh, B.; Leshner, G. Y.; Pennock, P. O. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1665. (d) Kaufmann, D.; Jelic, K. *Eur. Pat.* **1992**, 463, 464. (e) Hurst, D. T. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1993**, *58*, 227.

²³⁸ Constable, E. C.; Seddon, K. R. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 291.

²³⁹ Faeh, J.; Grieder, A. *Eur. Pat.* **1983**, 72, 777.

²⁴⁰ Koenig, T.; Wieczorek, J. S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1530.

²⁴¹ Vozza, J. J. *Heterocyclic Chem.* **1962**, *27*, 3856.

²⁴² Matsumura, E. *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.* **1953**, *74*, 363.

réactions est difficilement contrôlable et les rendements parfois peu élevés. L'équipe de Park a réussi à générer la 2-chloropyridine avec un rendement de 90% et une sélectivité de 99.2% en faisant réagir l'oxchlorure de phosphore sur le dérivé *N*-oxyde en présence d'une quantité stoechiométrique de triéthylamine (Schéma 158).²⁴³

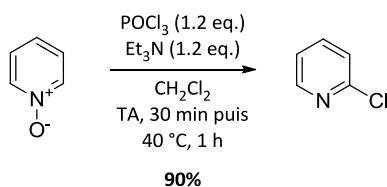


Schéma 157

2.2.2 Addition directe de divers nucléophiles par activation en conditions douces

Développée depuis peu, l'une des stratégies pour la fonctionnalisation de pyridines à partir de *N*-oxydes de pyridines réside dans l'introduction directe de divers nucléophiles tels que des amines, des phénols, des énolates, des sulfonamides ou encore des thiols et ce, sans halogénéation préalable. Ce sont des alternatives mettant en œuvre des conditions douces aux réactions de substitutions nucléophiles aromatiques. A noter que ces alternatives utilisent différents agents activants tel que le PyBrop (Figure 41),²⁴⁴ les anhydrides acétique,²⁴⁵ 4-toluènesulfonique,²⁴⁶ et triflique.²⁴⁷ En effet, comme nous avons pu le constater précédemment, l'accès régiosélectif aux pyridines halogénées en position 2 ou 4 n'est pas chose facile surtout lorsque des substituants sont déjà présents sur le cycle aromatique.

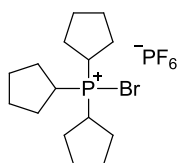


Figure 41 : Structure chimique de l'hexafluorophosphate de bromotripyrrolidino-phosphonium

Londregan et *al.* ont présenté une procédure générale et facile de mise en œuvre pour la synthèse de pyridines 2-substituées en utilisant une activation au PyBrop.²⁴⁸ Ils ont commencé par réaliser une optimisation des conditions opératoires en se basant sur des travaux antérieurs exclusivement réservés à l'addition de diverses amines en tant que nucléophiles.²⁴⁹ En combinant une gamme variée de nucléophiles avec des *N*-oxydes de pyridine à l'aide de PyBrop en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante, une trentaine d'exemples ont été répertoriés avec des rendements allant jusqu'à 96% (Schéma 159).

²⁴³ Jung, J.-C.; Jung, Y.-J.; Park, O.-S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2507.

²⁴⁴ Castro, B.; Coste, J. Patent WO9010009, **1990** – Chem. Abstr. 1990, 114:229394.

²⁴⁵ Cohen, T.; Deets, G. L. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 55.

²⁴⁶ Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E. Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554.

²⁴⁷ Shoji, T.; Okada, K.; Ito, S.; Toyota, K.; Morita, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5127.

²⁴⁸ Longredan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1840.

²⁴⁹ Longredan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5254.

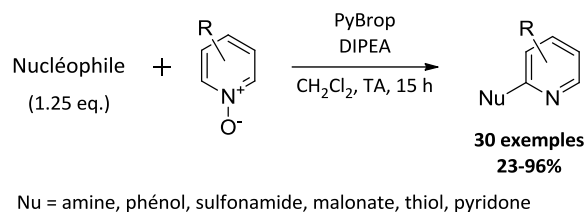


Schéma 158

Parmi ces différents exemples, nous avons retenu ceux permettant l'introduction d'espèces activées telles que les malonates, les cyanoesters, le malononitrile, ces diverses séquences s'avérant en rapport avec nos travaux sur des dérivés spirocycliques pyridiniques. En reprenant les conditions précédemment citées, une équipe française s'est également intéressée à l'addition d'un grand nombre de nucléophiles de ce type, vérifiant en même temps l'influence de l'agent activant et du solvant sur la sélectivité C-2/C-4.²⁵⁰ Par exemple, le remplacement du dichlorométhane par le toluène dans l'addition du malonate d'éthyle sur le N-oxde de pyridine conduit à la formation d'une petite quantité de régioisomère C-4 (8%) (Schéma 160).

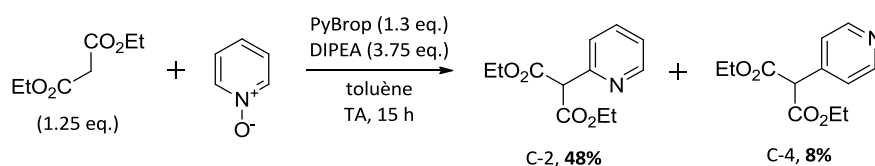


Schéma 159

De plus, ils ont réussi à obtenir une bonne sélectivité en position 2 de la pyridine grâce à l'utilisation de plusieurs agents activateurs dont le PyBrop, son analogue triflate PyTof, et les anhydrides méthanesulfonique et trifluorométhanesulfonique.

2.2.3 Mécanismes réactionnels

D'un point de vue mécanistique l'atome d'oxygène réalise une attaque nucléophile sur l'agent activateur entraînant une l'activation de l'atome de carbone adjacent (position 2) ou opposé (position 4). Cette coordination est suivie par une addition ultérieure 1,2 vs 1,4 du nucléophile. Enfin, la perte d'un proton et la ré-aromatisation concomitante conduit à la pyridine fonctionnalisée. Le mécanisme de la réaction de chloration avec POCl₃ est donné à la Figure 42.

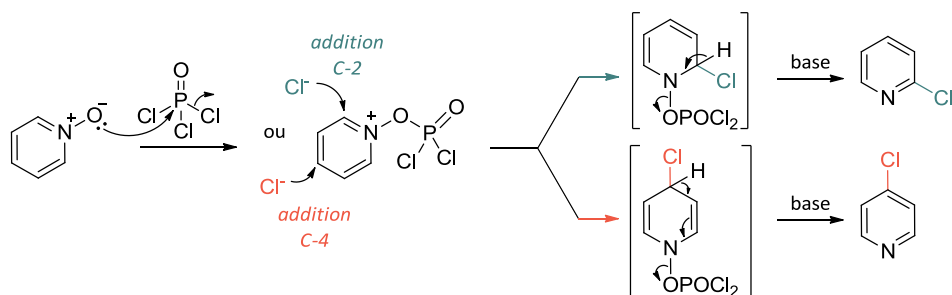


Figure 42 : Mécanisme réactionnel pour la chloration de la pyridine

De la même manière, le mécanisme de l'addition nucléophile sélective pour la position C-2 avec le PyBrop est reporté à la Figure 43.

²⁵⁰ Lecointre, B.; Azzouz, R.; Bischoff, L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1913.

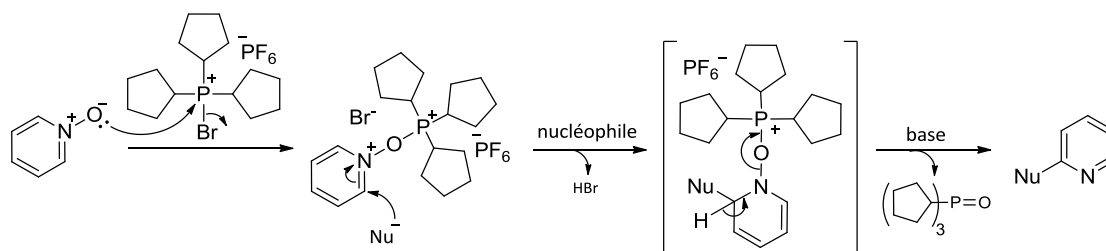


Figure 43 : Mécanisme réactionnel pour l'addition nucléophile en C-2 de la pyridine

3. Objectifs

Au regard des quelques données issues de la littérature, nous avons envisagé de réaliser une étude approfondie concernant l'addition nucléophile d'espèces énolisables sur un noyau pyridinique. *via* une *N*-activation. Au cours de ce travail, nous avons donc cherché à remplacer la partie aromatique des molécules décrites dans le chapitre 2 par une entité hétérocyclique dont la réactivité ultérieure devrait s'avérer différente de celle de son précurseur. Tout en maintenant une stratégie de cyclisation intramoléculaire, nous avons appliqué les conditions opératoires connues dans la chimie des pyridines avec pour but la recherche d'une méthodologie efficace permettant d'accéder à des spirocycles.

Dans un premier temps, nous avons développé une séquence afin de seulement construire un carbone quaternaire en réalisant une réaction d'addition intramoléculaire d'un méthylène activé sur un motif *N*-oxyde de pyridine. Puis dans un second temps, nous avons cherché à construire, certes, le carbone spiranique mais également la structure bicyclique et ce, au cours d'une même réaction en choisissant comme substrat de départ des lactames (Schéma 161). Les nucléophiles choisis se révélant différents, tant au niveau de la réactivité vis-à-vis du noyau pyridinique que de la sélectivité à l'encontre des positions 2 et 4, il s'avère donc nécessaire d'effectuer une étude d'optimisation des conditions opératoires dans chacun des cas.

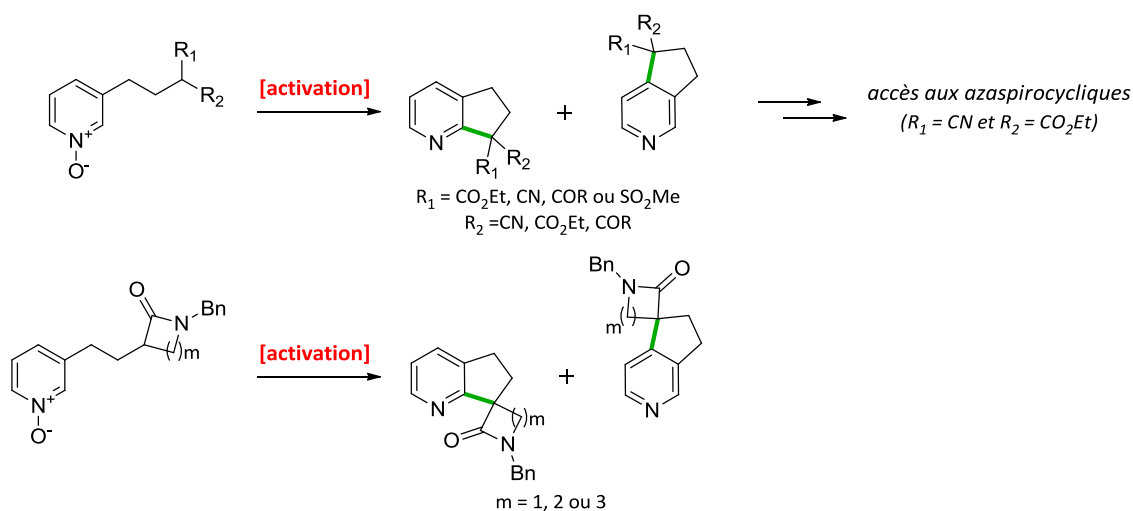


Schéma 160

4. Addition nucléophile de méthylènes activés sur des *N*-oxydes de pyridines pour la synthèse de spirocycles

Vu notre souhait de développer une méthodologie permettant d'accéder à des composés bisazotés spirocycliques renfermant un noyau pyridinique, nous avons sélectionné un intermédiaire de synthèse possédant une partie nucléophile cyanoester (Schéma 162). Après transformation de ce motif, nous espérons accéder aux premiers composés spirocycliques pyridiniques à structure azétidinique. Une fois l'étude approfondie des conditions opératoires pour la cyclisation intramoléculaire par addition nucléophile réalisée, nous avons étendu notre champ d'action à d'autres composés à méthylènes activés.

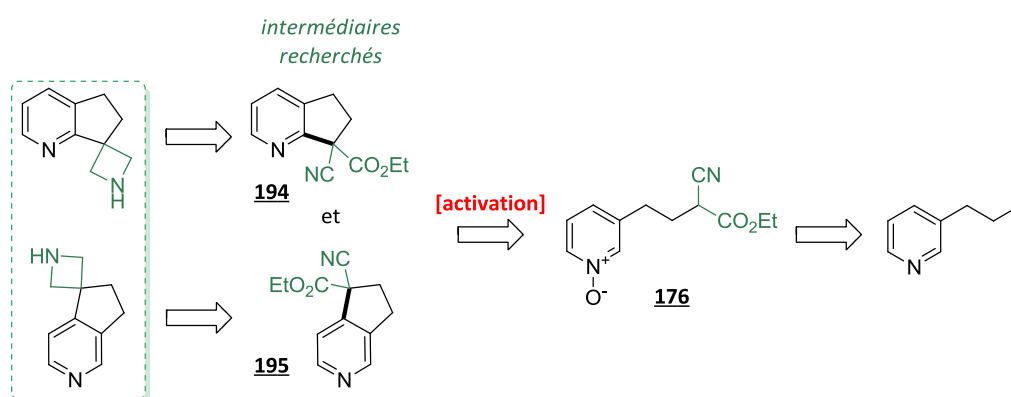


Schéma 161

4.1 Synthèse des pyridines de départ

La procédure d'alkylation par substitution nucléophile décrite par Montgomery et les membres de son équipe permet la condensation de l'anion généré au départ du (méthylsulfonyl)acétate d'éthyle sur la 2-bromo-5-(2-iodoéthyl)pyridine en présence d'hydrure de sodium. A noter que cette séquence conduit à l'intermédiaire souhaité avec un rendement de 76% (Schéma 163).

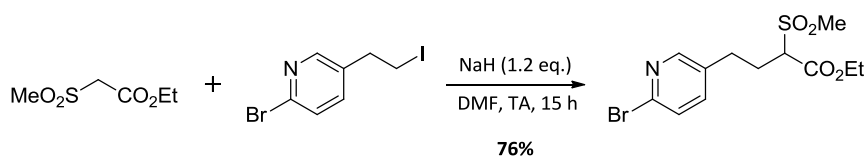


Schéma 162

Le cyanoester **176** est obtenu *via* la substitution de l'iode de l'iodhydrate de 3-(2-iodoéthyl)pyridine par l'anion généré au départ du cyanoacétate d'éthyle. Afin d'augmenter notre champ d'action, nous avons appliqué ces conditions à d'autres dérivés à méthylènes activés. Les résultats sont répertoriés dans le schéma 164, les rendements en pyridines **176** à **184** oscillant de 28 à 74%.

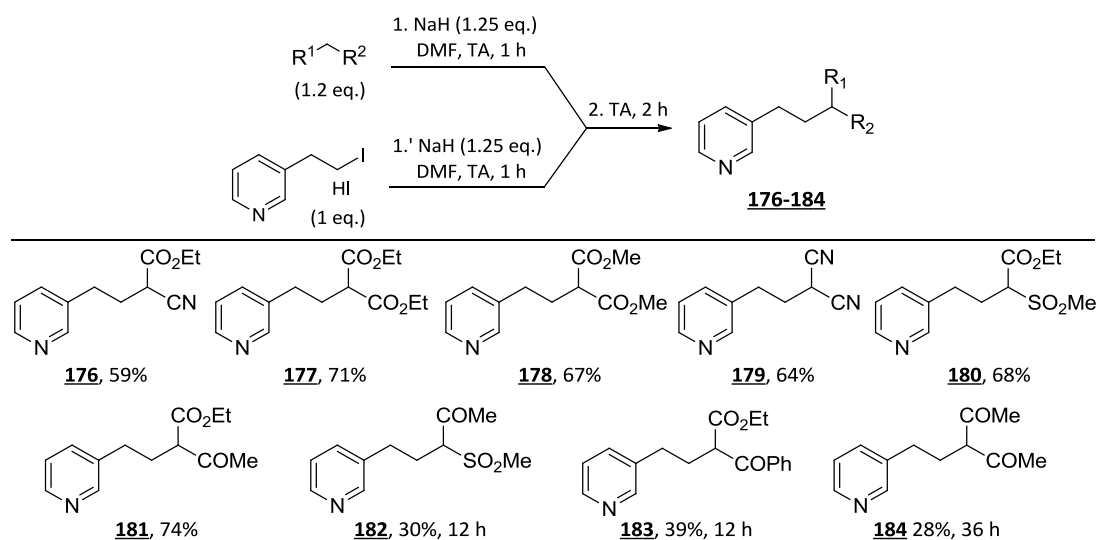


Schéma 163

Le produit de départ iodé salifié commercial se dégradant rapidement en solution, les rendements ont tendance à diminuer si le temps de réaction est augmenté en raison d'une moins bonne réactivité des anions mis en jeu.

4.2 Formation des intermédiaires *N*-oxydes de pyridines

Les pyridines précédemment synthétisées sont ensuite *N*-activées sous forme de *N*-oxydes de pyridines afin de nous permettre de tester par la suite la réaction d'addition nucléophile envisagée.

Afin d'effectuer la *N*-oxydation des pyridines de départ, nous avons choisi d'employer l'acide métachloroperbenzoïque, réactif oxydant accessible et couramment utilisé dans ces réactions. Le traitement des entités pyridiniques **176** à **184** avec l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane à 0 °C aboutit aux intermédiaires *N*-oxydes **185** à **193** correspondants avec de bons voire d'excellents rendements puisqu'oscillant de 50 à 95% (Schéma 164).

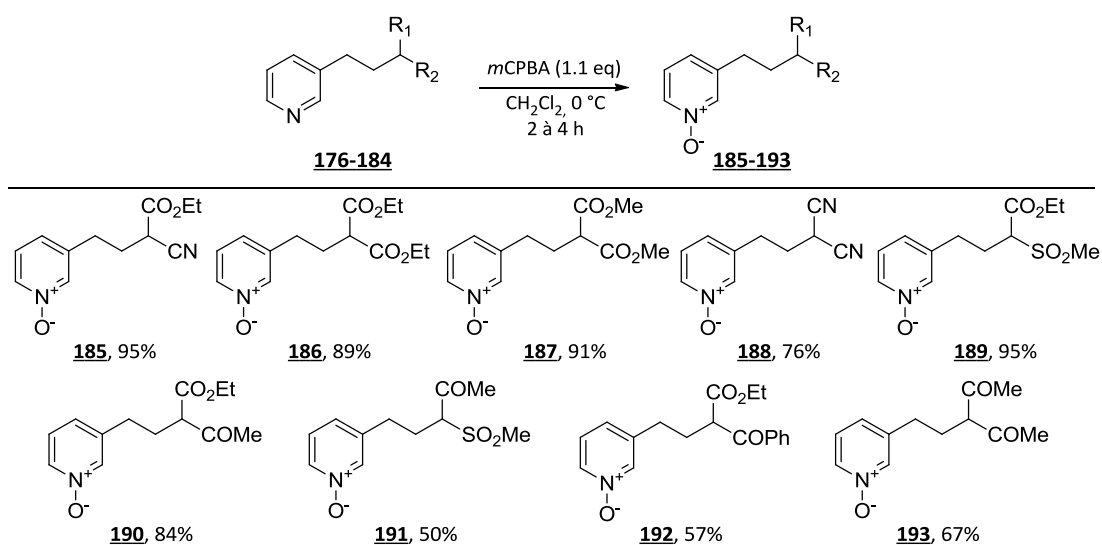
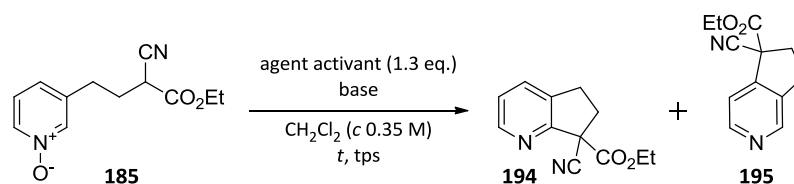


Schéma 164

4.3 Optimisation des conditions de la réaction d'addition nucléophile

L'optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée à partir du *N*-oxyde de 3-(3-cyano-4-éthoxy-oxobutyl)pyridine **185** (Tableaux 8, 9 et 10).

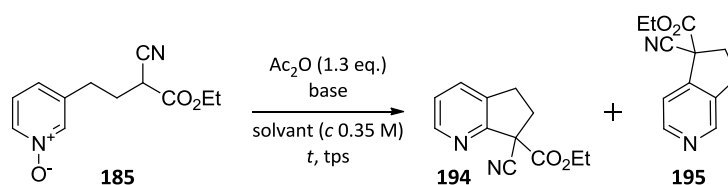


entrées	agent activant	base (eq.)	t (°C)	tps (h)	ratio produit (%)		rendement (%)
					194	195	
1	PyBrop	DIPEA (3.75)	TA	15	50	50	28
2	PyBrop	DIPEA (3.75)	40	20	50	50	32
3	PyBrop	DBU (3)	TA	15	50	50	38
4	PyBrop	Cs_2CO_3 (3.75)	TA	15	-	-	0
5	Tf_2O	DIPEA (3.75)	TA	18	100	0	25
6	TFAA	DIPEA (3.75)	TA	15	75	25	52
7	Ac_2O	DIPEA (3.75)	TA	15	75	25	23 ^a

^a récupération du produit de départ n'ayant pas réagi (>50%).

Tableau 8

Lorsque nous reproduisons les conditions d'addition nucléophile de Londregan,²⁵⁰ à savoir PyBrop/DIPEA/ CH_2Cl_2 à température ambiante (Tableau 8, entrée 1), les isomères pyridiniques cycliques **194** et **195** se forment en proportion 50/50 avec un rendement de 28%. Le produit **194** résulte de l'addition nucléophile de l'anion généré au départ du motif cyanoester sur la position préférentielle 2 du *N*-oxyde de pyridine **185**, alors que, l'isomère **195** est formé par l'attaque nucléophile de la position 4. L'augmentation de la température ne fait qu'augmenter légèrement le rendement sans pour autant observer de dégradation du milieu réactionnel (Tableau 8, entrée 2). Le remplacement de la *N,N*-diisopropyléthylamine par le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) entraîne une augmentation du rendement de 10% (Tableau 8, entrée 3), alors que le carbonate de césium ne permet pas d'obtenir les produits attendus (entrée 4). La procédure de Bischoff à l'aide d'anhydride trifluoré²⁵² conduit à la formation d'un seul régioisomère à hauteur de 25%, régioisomère provenant de l'attaque 1,2 du réactif nucléophile sur le motif *N*-oxyde (entrée 5). Malheureusement les conditions mises en œuvre entraînent une importante dégradation du milieu réactionnel. Suite à ces essais, nous avons décidé d'étudier l'influence de l'agent activant en choisissant deux autres anhydrides, à savoir le TFAA et l' Ac_2O (Tableau 8, entrées 6 et 7). Leur utilisation entraîne la formation des deux isomères **194** et **195** en proportion 75/25 avec des rendements globaux respectifs pour chaque anhydride de 52 et 23%. Dans le cas de l'anhydride trifluoroacétique, la condensation est accompagnée d'une dégradation du milieu réactionnel alors que l'emploi de l'anhydride acétique permet de récupérer plus de 50% du produit de départ n'ayant pas réagi. Après ces différentes tentatives, nous avons choisi de garder l'anhydride acétique pour réaliser une optimisation plus approfondie des conditions opératoires.



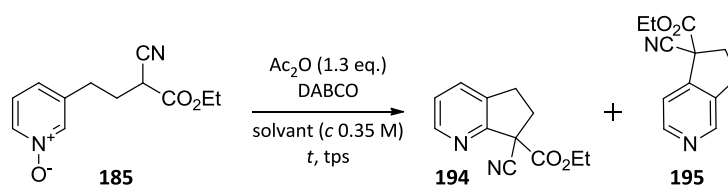
entrées	base (eq.)	solvant	t (°C)	tps (h)	ratio produit (%)		rendement (%)
					<u>194</u>	<u>195</u>	
1	DIPEA (3.75)	CH ₂ Cl ₂	TA	15	75	25	23 ^a
2	DIPEA (3.75)	CH ₂ Cl ₂	TA	44	75	25	58
3	DIPEA (3.75)	THF	TA	44	65	35	54
4	DIPEA (3.75)	CH ₂ Cl ₂	40	20	75	25	66
5	DIPEA (3.75)	THF	70	20	55	45	73
6	DBU (3.75)	CH ₂ Cl ₂	TA	18	100	0	15 ^a
7	DBU (3.75)	CH ₂ Cl ₂	40	20	100	0	26 ^b
8	DBU (3.75)	CH ₂ Cl ₂	40	44	100	0	29 ^a
9	DBU (3.75)	Dioxane	90	20	100	0	14
10	DBN (3.75)	CH ₂ Cl ₂	40	20	-	-	0
11	Et ₃ N (3.75)	CH ₂ Cl ₂	40	20	75	25	74
12	DABCO (3.75)	CH ₂ Cl ₂	40	6	75	25	76

^a récupération du produit de départ n'ayant pas réagi (>50%).

Tableau 9

Un allongement du temps de réaction ou une augmentation de la température conduisent également à la formation des deux produits 194 et 195 en proportion 75/25 avec de bons rendements (Tableau 9, entrées 2 et 4). Contrairement au premier essai effectué à l'aide d'anhydride acétique dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 15 heures (entrée 1), le produit de départ est totalement consommé, ce qui permet d'obtenir le mélange d'isomères avec des rendements respectif de 58 et 66% (entrées 2 et 4). En remplaçant le dichlorométhane par le tétrahydrofurane à température ambiante ou à 70 °C, la proportion des deux isomères se modifie légèrement en faveur de l'addition 1,4 (Tableau 9, entrées 3 et 5). Quant aux rendements, le meilleur résultat est obtenu lors du chauffage du milieu réactionnel avec des composés isolés à hauteur de 73%. L'emploi du DBU comme base conduit à une régiosélectivité pour la position 2 de la pyridine puisque seul le composé 194 est formé. Ce dernier est isolé à hauteur de 15% mais le produit de départ n'ayant pas réagi peut être récupéré (Tableau 9, entrée 6). Une augmentation de la température ne change pas la régiosélectivité de la réaction, le dérivé 194 est obtenu avec un rendement faible de 26% (Tableau 9, entrée 7). Nous avons alors envisagé de laisser agiter la réaction 44 heures (entrée 8) mais également de modifier le solvant afin de chauffer le milieu réactionnel à 90 °C (entrée 9). Nous pouvons constater que la sélectivité avec le DBU est conservée malgré les changements opérés, les rendements ne dépassant pas les 30%. De plus, un chauffage à 90 °C dans le dioxane conduit à la dégradation du milieu réactionnel contrairement à l'utilisation du dichlorométhane qui permet la récupération du produit de départ. L'utilisation de la base 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN) possédant une structure proche de celle du DBU dans le dichlorométhane à reflux ne permet pas de former les produits recherchés (Tableau 9, entrée 10). Le remplacement de la *N,N*-diisopropyléthylamine par la triéthylamine se traduit par une conservation de la sélectivité tout en augmentant le rendement d'environ 10 % (comparaison des entrées 4 et 11). Semblable aux bases bicycliques employées, le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) conduit à un résultat similaire à celui obtenu avec la triéthylamine tant au niveau du rendement que de la

proportion des deux isomères (Tableau 9, entrée 12). Cependant, la réaction dure moins longtemps puisque seulement 6 heures suffisent pour convertir la totalité du produit de départ. Au vu de ce dernier résultat, le DABCO est choisi afin de poursuivre l'optimisation des conditions réactionnelles.



entrées	DABCO (eq.)	solvant	t (°C)	tps (h)	ratio produit (%)		rendement (%)
					194	195	
1	DABCO (3.75)	CH ₂ Cl ₂	40	6	75	25	76
2	DABCO (3.75)	Toluène	110	6	80	20	57
3	DABCO (3.75)	THF	70	6	55	45	76
4	DABCO (3.75)	2-MeTHF	80	6	70	30	64
5	DABCO (2)	CH ₂ Cl ₂	40	6	80	20	81
6	DABCO (1)	CH ₂ Cl ₂	40	6	80	20	66
7	DABCO (3.75)	THF	40	20	60	40	49
8	DABCO (3.75)	2-MeTHF	40	20	70	30	56
9	DABCO (3.75)	Dioxane	40	20	70	30	35
10	DABCO (3.75)	Toluène	40	20	70	30	40
11	DABCO (2)	THF	70	6	70	30	85
12	KHMDS (3)	THF	TA	20	-	-	0

Tableau 10

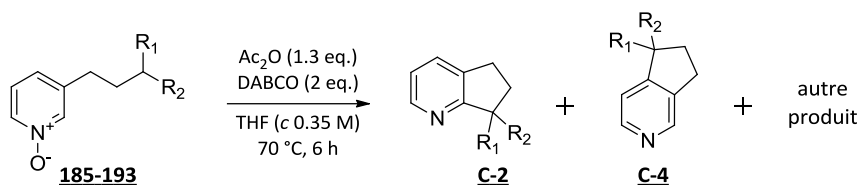
Lorsque la quantité de DABCO est diminuée à 2 équivalents, les produits attendus se forment en proportion 80/20 avec un rendement de 81% (Tableau 10, comparaison des entrées 1 et 5). Si le nombre d'équivalents est encore diminué de moitié, le rendement isolé de 66% est inférieur à celui précédemment enregistré (entrée 6). A partir des conditions opératoires impliquant 2 équivalents de DABCO, le dichlorométhane chauffé à 40 °C est remplacé par le tétrahydrofurane à reflux conduisant à une diminution de la proportion en isomère **194** (70/30 contre 80/20) et un rendement global de 85% (Tableau 10, comparaison des entrées 5 et 11). En parallèle, nous avons étudié l'influence des solvants dans cette cyclisation à partir de 1.3 équivalents d'anhydride acétique et de 3.75 équivalents de DABCO. Dans un premier temps, les solvants tels que le toluène (Tableau 10, entrée 2), le tétrahydrofurane (entrée 3) ou encore le 2-méthyltétrahydrofurane (entrée 4) sont mis à reflux pendant 6 heures. Les rendements obtenus respectivement de 57, 76 et 64% sont soit équivalents soit inférieurs à celui obtenu avec le dichlorométhane. Nous pouvons également remarquer que la proportion des deux isomères est différente suivant le solvant utilisé. Dans un second temps, les mêmes solvants ainsi que le dioxane sont mis à 40 °C pour un temps de réaction de 20 heures. Dans tous les cas, les isomères **194** et **195** sont générés en proportion 70/30 voire 60/40 dans le cas du tétrahydrofurane avec des rendements oscillant de 35 à 56% (Tableau 10, entrées 7, 8, 9 et 10). Un dernier essai est réalisé en utilisant une base forte comme le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium dans le dichlorométhane à température ambiante. Ces dernières conditions opératoires ne permettent pas de générer les composés attendus (Tableau 10, entrée 12).

Après ces essais d'optimisation, nous avons conclu que la sélectivité entre l'addition nucléophile 1,2 et 1,4 est difficilement contrôlable variant en fonction d'un nombre important de paramètres comme par exemple le solvant, l'agent activant ou encore le nombre d'équivalents de

base. Cependant, l'isomère majoritaire dans la plupart des cas, est celui provenant de l'addition 1,2 de l'anion généré au départ de la partie cyanoester sur le noyau pyridinique *N*-oxyde, à savoir le produit **194**. De plus nous avons constaté que le rendement de réaction augmente lorsque le pKa de la base diminue. Les conditions opératoires sélectionnées pour la suite de notre étude sont celles ayant présenté le meilleur rendement (Tableau 10, entrée 11): Ac₂O (1.3 eq.), DABCO (2 eq.), dans le THF (c 0.35 M) à 70 °C.

4.4 Formation des composés bicycliques **194** à **199** : exemplification

Une fois les conditions optimales de réaction entre nos mains [Ac₂O (1.3 eq.), DABCO (2 eq.), dans le THF (c 0.5 M) à 70 °C], nous les avons appliqué aux différents précurseurs précédemment synthétisés afin d'évaluer l'efficacité de l'addition nucléophile. Des nucléophiles tels que les anions de cyanoacétates, de malonates, de malononitriles, de méthanesulfonyl ester, de β-céto méthanesulfonyles et de β-céto esters ont été additionnés de façon intramoléculaire sur le motif *N*-oxyde. Les résultats sont résumés dans le tableau 11.



entrées	R ₁	R ₂	produit		rendement (%) ratio	autre produit (%)	
			C-2	C-4			
1	CO ₂ Et	CN			85 70/30		
2	CO ₂ Et	CO ₂ Et	-	-	0 ^a		
3	CO ₂ Me	CO ₂ Me	-	-	0 ^a		
4	CN	CN		-	79 100/0		
5	CO ₂ Et	SO ₂ Me			72 65/35		
6	CO ₂ Et	COMe	-	-	0 ^b		200 51%
7	COMe	SO ₂ Me		-	56 100/0		201 23%
8	CO ₂ Et	COPh	-	-	0 ^a		
9	COMe	COMe	-	-	0 ^b		202 23%

^a récupération du produit de départ. ^b dégradation du milieu réactionnel.

Tableau 11

Le bilan global concernant l'exemplification de l'addition nucléophile est mitigé. Suivant les groupements R₁ et R₂ présents sur la molécule, un seul voire les deux isomères se forment avec des rendements corrects oscillant de 51 à 85% (Tableau 11, entrées 1, 4, 5 et 7), alors que pour certains, les conditions opératoires ne permettent pas de générer les produits attendus (Tableau 11, entrée 2, 3 et 8). Quant au β-cétoester (entrée 6) et au β-cétométhanesulfonyle (entrée 7), les produits cycliques formés se coupent spontanément pour donner les produits **200** et **201** provenant d'un départ du groupement acétyle COMe. Le traitement du substrat de départ possédant le motif

acétylacétone par l'anhydride acétique en présence de DABCO conduit à la formation de l'isomère en C-2 subissant spontanément la coupure d'une liaison carbone-carbone provenant également d'un départ du groupement COMe suivi d'une hydroxylation par l'oxygène de l'air (Tableau 11, entrée 9). Cette séquence génère le produit **202** avec un rendement de 23%.

4.5 Accès aux structures pyridiniques azaspirocycliques

La formation des isomères **194** et **195** avec un bon rendement global de 85%, nous a permis de poursuivre notre objectif, à savoir, développer une voie d'accès aux structures pyridiniques azaspirocycliques. Grâce à la transformation du groupement cyanoester, nous espérons obtenir le motif azétidinique correspondant pour chacun des isomères. En se basant sur les résultats obtenus lors de la synthèse du composé *N*-Cbz Spiro[azétidine-3,1'-indane] **114** décrite dans le chapitre 2 (paragraphe 4.5) à partir du cyanoester **107**, la première procédure envisagée débute par la réduction du groupement ester (Schéma 166).

4.5.1 Par réduction du groupement ester

Le traitement de l'isomère **194** par le borohydrure de sodium dans le tétrahydrofurane à 0 °C ne conduit pas à l'alcool attendu mais au produit de décarbéthoxylation **203** isolé à hauteur de 76% (Schéma 165).

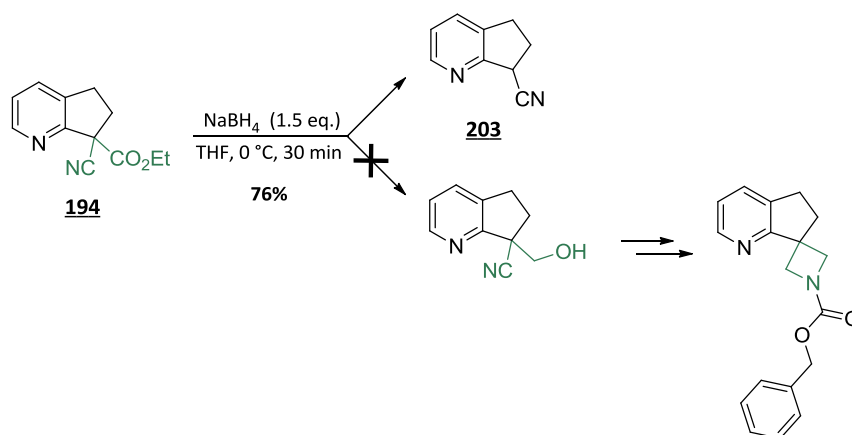


Schéma 165

Ces conditions opératoires ont été également testées sur l'isomère **195**. Malheureusement cette séquence conduit au même résultat que précédemment, le dérivé **204** issu de la décarbéthoxylation étant isolé avec un rendement de 69% (Schéma 166).

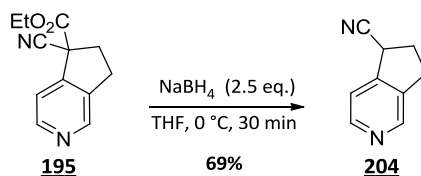


Schéma 166

Dans la mesure où les alcools n'ont pu être obtenus dans ces conditions, nous avons réfléchi à une nouvelle voie de synthèse débutant par la réduction du groupement nitrile.

4.5.2 Par réduction du groupement nitrile

La réduction du groupement nitrile par le dihydrogène en présence de nickel de Raney à température ambiante et une faible pression en hydrogène ne conduit pas au produit de réduction **205** souhaité (Schéma 168), le produit de départ étant totalement retrouvé.

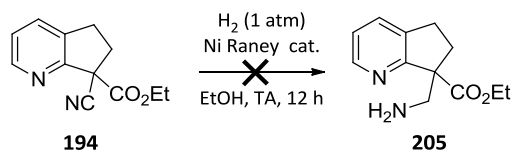


Schéma 167

A l'aide d'un réacteur d'hydrogénation à flux continu, le dérivé cyanoester **194** est hydrogéné à 100 °C sous une pression de 50 bar, ce qui permet l'obtention de l'amine primaire **205** avec un rendement modeste de 34% (Schéma 169). Nous avons constaté la formation d'un second produit correspondant à l'ester **200** isolé à hauteur de 30% dont la structure est comparable à celle du produit issu de la réaction de cyclisation au départ de l'intermédiaire β -cétoester **190**.

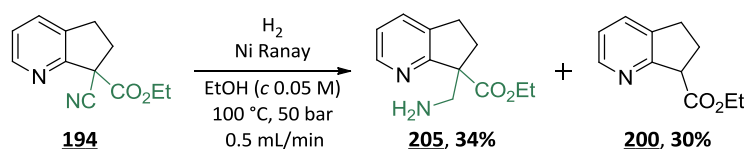


Schéma 168

Ces conditions opératoires ont été également testées sur l'isomère **195** conduisant à un résultat légèrement différent. L'amine primaire **206** est formée avec un rendement de 9% seulement (Schéma 170). Dans ces conditions, deux autres produits sont générés provenant soit d'un départ du groupement cyano ou de la méthylamine lors de sa formation soit d'une réaction de décarbéthoxylation. Possédant une polarité similaire, le mélange de ces deux composés a été isolé et le rendement de chacun déterminé d'après l'analyse ^1H RMN.

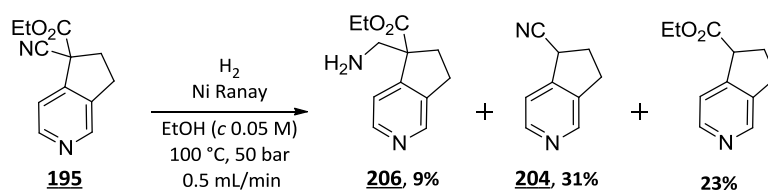


Schéma 169

L'aminolyse intramoléculaire de l'ester aliphatique **205** est réalisée à l'aide de DABAL-Me₃ au reflux du tétrahydrofurane pendant une heure (Schéma 171). Cette séquence ne permet pas de générer le spirocycle β -lactame mais conduit à la formation de l'ester **200** isolé à hauteur de 35%, favorisant une réaction de rétro-Mannich.

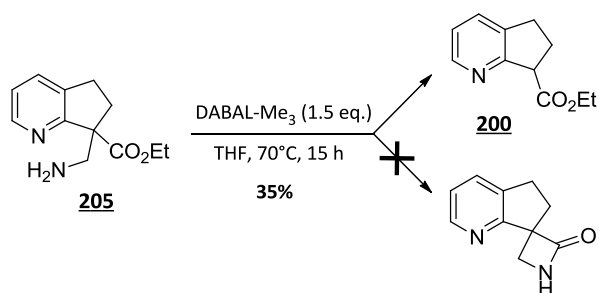


Schéma 170

4.6 Conclusion

En reprenant la séquence développée pour la synthèse du 1-tosylspiro[azétidine-2,1'-indane] **20** développée au chapitre 1 (paragraphe 3.3.5), nous espérons parvenir au composé pyridinique tricyclique (Schéma 172) et à son isomère au départ des amines **205** et **206**. Pour des raisons de temps et de quantités de produit en notre possession, les essais de cyclisation par substitution nucléophile au départ de l'amine **205** n'ont pas pu être réalisés.

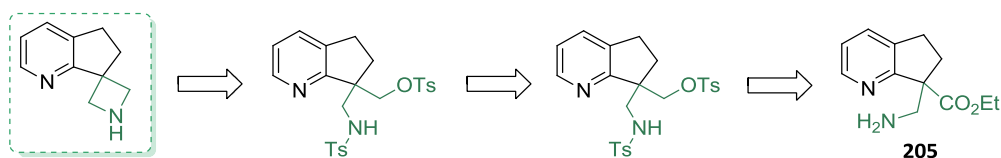


Schéma 171

5. Addition nucléophile de lactames sur des *N*-oxydes de pyridines pour la synthèse de spirocycles

Pour compléter les travaux menés sur les composés à méthylènes activés, nous avons choisi d'étudier la réactivité d'un autre type de substrat. Afin de préparer de nouvelles structures azaspirocycliques pyridiniques, les lactames ont été sélectionnés. Comme dans la partie précédente, cette étude s'est appuyée sur l'obtention du carbone spiranique par une cyclisation intramoléculaire (Schéma 173). Une procédure préliminaire a été développée en utilisant l'oxychlorure de phosphore comme agent activant au départ des intermédiaires **209** et **210**, dont la synthèse n'a jamais été décrite auparavant.

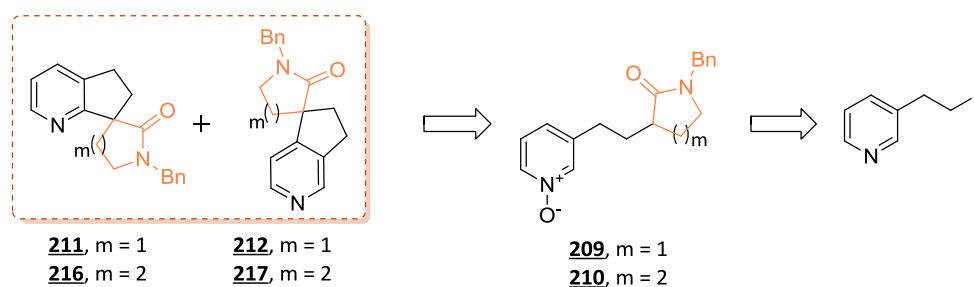


Schéma 172

5.1 Synthèse des intermédiaires pyridiniques

A partir de iodhydrate de 3-(2-iodoéthyl)pyridine, deux précurseurs lactamiques ont été synthétisés. Les lactames α -monoalkylés **207** et **208** ont été obtenus *via* une réaction de métallation/alkylation en présence de diisopropylamide de lithium (Schéma 174). La forme salifiée

du produit de départ nous oblige à augmenter le nombre d'équivalents en base et à introduire une petite quantité de diméthylformamide pour assurer la solubilité du milieu réactionnel. Les rendements obtenus au départ de la pyrrolidinone et la pipéridinone sont respectivement de 59 et 80%.

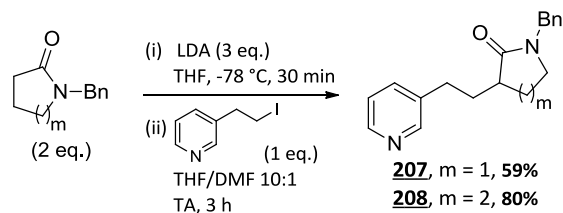


Schéma 173

5.2 Formation des *N*-oxydes de pyridines

Les pyridines précédemment synthétisées sont ensuite *N*-activées par l'intermédiaire de *N*-oxydes de pyridinium afin de tester par la suite la réaction d'addition nucléophile envisagée. Le traitement des intermédiaires pyridiniques **207** et **208** par l'acide métachloroperbenzoïque dans le dichlorométhane conduit aux composés *N*-oxydes **209** et **210** correspondants isolés à hauteur de 89 et 96% (Schéma 174).

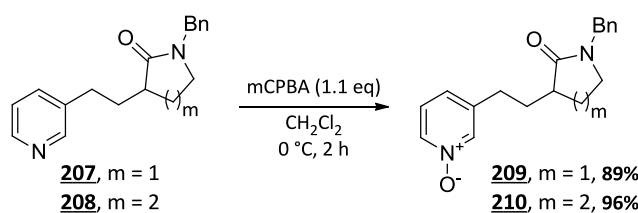


Schéma 174

5.3 Addition nucléophile : Etude de faisabilité

Vu notre volonté de développer une méthodologie applicable aux motifs lactamiques, nous avons choisi de sélectionner pour des essais préliminaires de cyclisation intramoléculaire au départ du dérivé **209** les conditions opératoires optimisées dans le cas du cyanoester *N*-oxyde **185**. En reprenant les conditions décrites [Ac₂O (1.3 eq.), DABCO (2 eq.), dans le THF (c 0.35 M) à 70 °C], comme attendu, la totalité du produit de départ **209** a été retrouvée après 12 heures de réaction (Schéma 175).

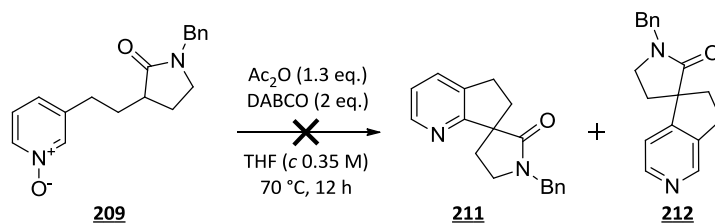


Schéma 175

En parallèle, le remplacement du DABCO par une base plus forte comme le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium, employée dans la réaction d' α -arylation sur des précurseurs lactamiques au chapitre 2, ne permet pas d'obtenir les spirocycles pyridiniques **211** et **212** (Schéma 177).

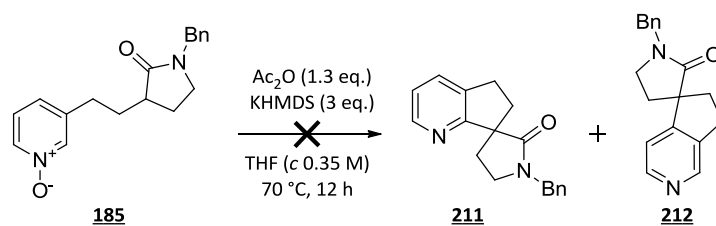


Schéma 176

Au vu de ces échecs, une autre séquence a été envisagée faisant intervenir une substitution nucléophile aromatique à partir d'une 2-halopyridine.

5.4 Réaction d'halogénéation du dérivé *N*-oxyde **209**

Les conditions de Park²⁴⁵ développées pour l'halogénéation sélective en position 2 de la pyridine *N*-oxyde ont été sélectionnées. Le traitement du composé **209** par l'oxychlorure de phosphore en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à 40 °C conduit à la conversion totale du produit de départ et à la formation du seul produit chloré **213** isolé avec un rendement de 32% (Schéma 177). La substitution de la pyridine en position 3 induit l'introduction du chlore sur la position 6. Au contraire, le chloré **214** ne se forme pas en raison de l'encombrement stérique.

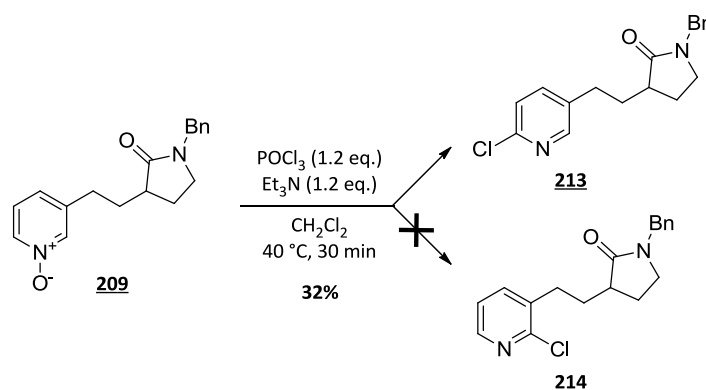
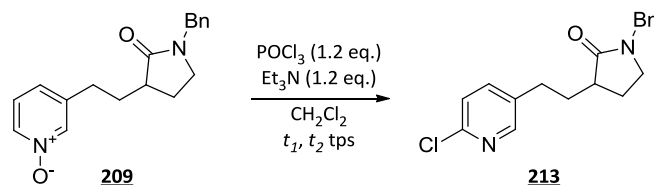


Schéma 177

La modification des conditions opératoires décrites ne permet pas de générer le dérivé **214**. Elle entraîne une diminution du rendement associé au chloré **213** voire l'inhibition totale de la réaction (Tableau 12).

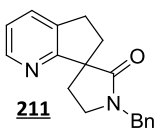
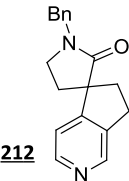
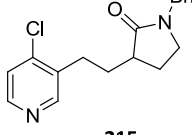
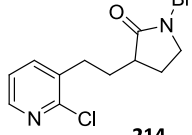
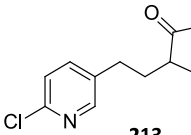


entrées	t_1 (°C)	t_2 (°C)	tps	rendement (%)
1	10	40	30 min	32
2	10	TA	30 min	31
3	0	TA	15 h	19
4	TA	40	1 h 30	24
5	-10	TA	15 h	0
6	-78	TA	15 h	0

Tableau 12

La donnée t_1 correspond à la température du milieu réactionnel lors de l'introduction de la triéthylamine et t_2 à la température de réaction. Si la base est ajoutée à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ou $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Tableau 12, entrées 5 et 6), la totalité du produit de départ est récupérée. Quelles que soient les conditions employées, conditions initialement mises en œuvre (Tableau 12, entrée 1) ou celles correspondant aux variations de température et de temps de réaction, les rendements ne dépassent pas les 32%. (Tableau 12, entrées 2, 3 et 4).

Afin de parvenir au composé **214** recherché, nous avons réalisé la réaction en l'absence de la triéthylamine dans les conditions opératoires de Yamanaka.²³⁸ Pour ce faire, le dérivé *N*-oxyde **209** est mis en réaction avec l'oxychlorure de phosphore et le milieu réactionnel est chauffé à $110\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 5 heures (Schéma 179). L'analyse LC-MS du brut réactionnel permet de constater la conversion totale du produit de départ **209** et la formation de cinq produits (Figure 44). L'analyse par RMN et spectroscopie de masse à haute résolution de chaque composé a permis la détermination de leur structure. D'après l'analyse HPLC, les isomères cycliques **211** et **212** sont formés à 47% tandis que 53% des trois régioisomères chlorés sont obtenus.

11.18 min	14.78 min	15.43 min	17.57 min	17.89 min
25%	22%	18%	18%	17%
47%		53%		
 211	 212	 215	 214	 213

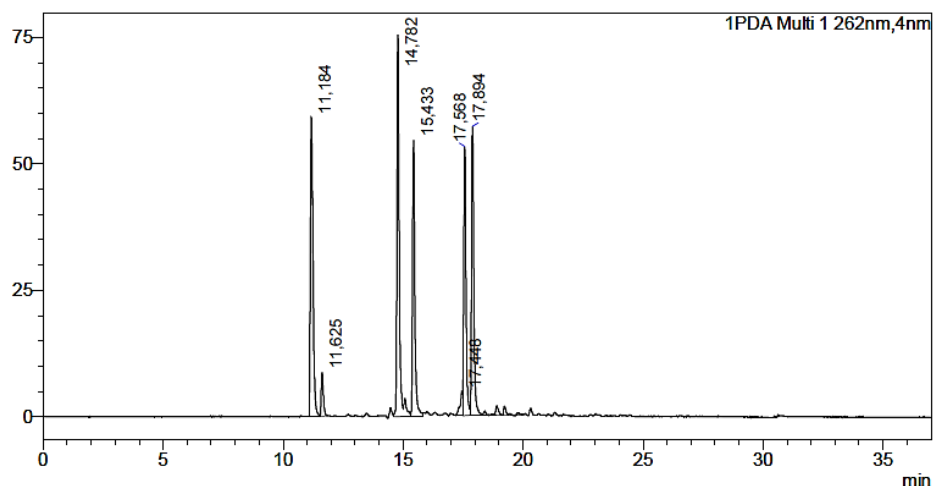
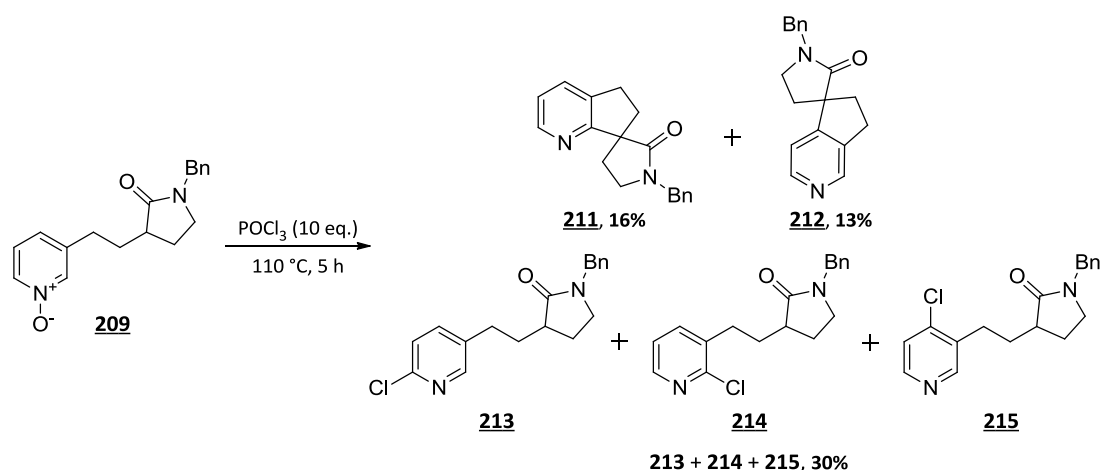


Figure 44

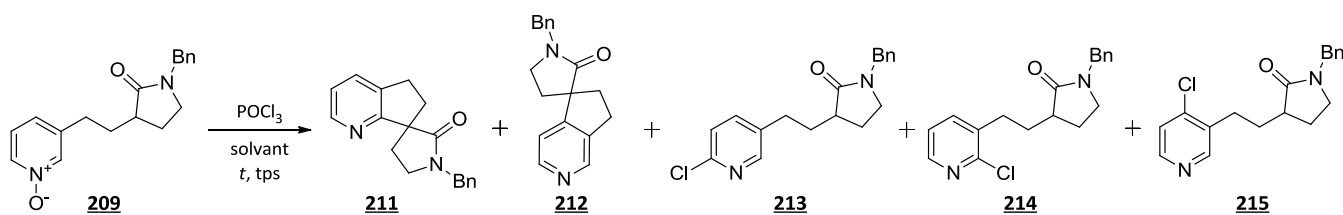
Les composés **211** et **212** sont isolés respectivement à hauteur de 16 et 13% (Schéma 179). Ce rendement de 29% est justifié par la présence des trois dérivés chlorés générés avec un rendement global de 30%.



A partir de ces données, nous avons envisagé d'optimiser les conditions opératoires utilisant l'oxychlorure de phosphore afin de parvenir au meilleur résultat concernant la cyclisation de l'intermédiaire **209**.

5.5 Optimisation des conditions de la réaction d'addition nucléophile

L'étude d'optimisation des conditions de réaction a été réalisée à partir du *N*-oxyde de 3-(2-(1-benzyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)éthyl)pyridine **209** (Tableau 13 et 14).



entrées	POCl ₃ (eq.)	solvant	t (°C)	tps (h)	ratio produit (%) ^a					ratio cyclisé/chloré	209 (%)
					211	212	213	214	215		
1	10	-	110	5	25	22	18	18	17	47/53	-
2	5	-	110	5	29	26	14	15	16	55/45	-
3	2.5	-	110	5	26	24	4	3	3	84/16	41
4	40	-	110	5	33	22	17	17	11	55/45	-
5	10	DMF (0.5 M)	110	4	-	-	-	-	-	-	^b
6	10	CHCl ₃ (0.2 M)	60	20	17	10	5	5	4	66/34	59
7	10	CHCl ₃ (1 M)	60	20	18	9	8	9	6	54/46	50
8	20	CHCl ₃ (0.2 M)	60	20	39	18	9	9	9	68/32	18
9	2.5	-	110 ^c	30	33	33	5	6	4	81/19	19
10	2.5	-	110 ^c	42	43	27	10	10	10	70/30	-

^a conditions HPLC : Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2.1*150mm; 1.8u ; H₂O + 0.1% HCOOH/CH₃CN + 0.1% HCOOH ; Tf = 40 °C ; Vi = 10μL. ^b dégradation du milieu réactionnel. ^c essais réalisés en tube scellé.

Tableau 13

Dans un premier temps, les bruts réactionnels ont été analysés par HPLC pour connaître la proportion de chaque composé formé (Tableau 13). Puis dans un second temps, les essais ayant donné les meilleurs résultats (Tableau 13, entrées 1, 2, 4 et 10) ont été sélectionnés pour réaliser une séparation des produits par chromatographie sur colonne de silice afin d'obtenir les rendements réactionnels (Tableau 14). Cependant, le mélange des dérivés chlorés **213** et **214** obtenu après

purification ne permet pas de caractériser la structure du composé **214** impliquant l'obtention d'un rendement global pour ces trois produits.

entrées	POCl ₃ (eq.)	tps (h)	rendement (%)			rendement global (%)
			211	212	213 + 214 + 215	
1	10	5	16	13	30	59
2	5	5	17	14	25	56
4	40	5	15	10	35	60
10	2.5	42	22	16	12	50

Tableau 14

Pour faire suite au premier essai effectué en présence de 10 équivalents de POCl₃ à 110 °C pendant 5 heures (Tableau 13, entrée 1) permettant d'obtenir un rendement de 29% pour les produits cyclisés et 30% pour les composés chlorés (Tableau 14, entrée 1), la quantité de réactif a été modifiée. En diminuant de moitié le nombre d'équivalents de POCl₃, les proportions en produits formés sont identiques ainsi que les rendements obtenus (Tableau 13 et 14, entrée 2). Le passage à 2.5 équivalents ne permet pas d'obtenir une conversion totale du produit de départ au bout de 5 heures de réaction, malgré un ratio de 84/16 en faveur des isomères cycliques **211** et **212** (Tableau 13, entrée 3). Une augmentation du temps de réaction permet une meilleure conversion lorsque le milieu réactionnel est agité 30 heures ou une conversion totale au bout de 42 heures (Tableau 13, entrées 9 et 10). L'analyse HPLC du dernier essai réalisé en tube scellé montre que les dérivés **211** et **212** sont largement majoritaires comparés aux chlorés **213**, **214** et **215**. Cependant, même si les produits chlorés sont isolés à hauteur de 12% seulement, les rendements associés aux dérivés **211** et **212** ne sont que légèrement augmentés (Tableau 14, entrée 4). Nous avons poursuivi notre étude en multipliant le nombre d'équivalents par 4 par rapport au premier essai constatant qu'un milieu plus dilué n'entraîne pas d'amélioration (Tableau 13, entrée 4). De plus, malgré un rendement global de 60%, seulement 25% correspondent aux produits recherchés (Tableau 13, entrée 3).

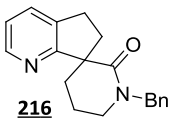
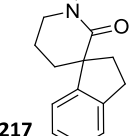
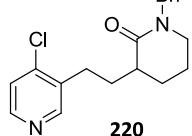
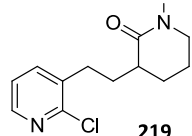
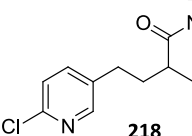
Suite à ces résultats, nous avons envisagé l'ajout d'un solvant dans la réaction. Les conditions opératoires avec le diméthylformamide ne permettent pas de générer les produits cyclisés ou chlorés mais entraînent la dégradation du milieu réactionnel (Tableau 13, entrée 5). Lorsque le chloroforme est employé, quel que soit les conditions opératoires, la réaction n'est pas totale au bout de 20 heures (Tableau 13, entrées 6, 7 et 8). L'utilisation de solvants dans la réaction n'a pas été concluante, au final nous avons choisi de garder les conditions opératoires ayant donné le meilleur résultat sans nécessiter des temps de contact extrêmement longs, à savoir POCl₃ (10 eq.) à 110 °C pendant 5 heures, pour les appliquer à d'autres substrats.

5.6 Addition nucléophile sur d'autres composés N-oxydes

5.6.1 Réaction d'halogénéation du dérivé N-oxyde **210**

Les conditions opératoires précédentes ont été appliquées au composé lactamique N-oxyde **210**. Le traitement du composé **210** par l'oxychlorure de phosphore à 110 °C pendant 5 heures conduit une fois encore à la formation d'un mélange de produits. L'analyse LC-MS du brut réactionnel révèle la présence des deux isomères cycliques **216** et **217** ainsi que celle des dérivés chlorés **218**, **219** et **220** (Figure 45). D'après l'analyse HPLC, les isomères cycliques **216** et **217** sont formés à 81% tandis que 19% des trois régioisomères chlorés sont obtenus. L'analyse par RMN et

spectroscopie de masse à haute résolution de chaque composé a permis la détermination de leur structure.

11.61 min	13.76 min	16.01 min	18.18 min	18.46 min
57%	24%	4%	7%	8%
81%		19%		
 216	 217	 220	 219	 218

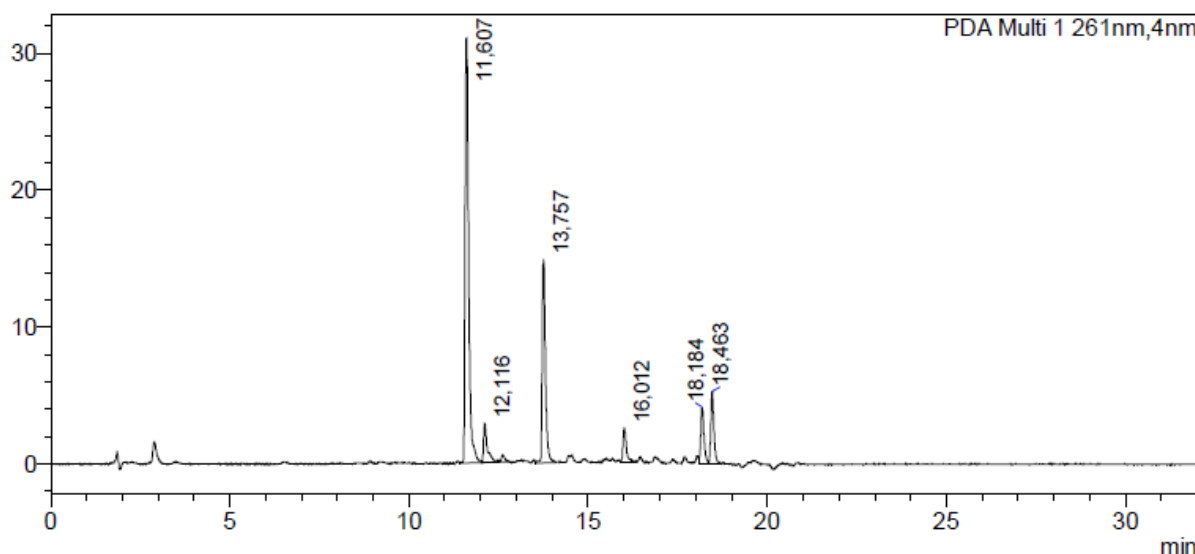


Figure 45

Les composés **216** et **217** sont isolés respectivement à hauteur de 18 et 33%. Dans le cas du motif pipéridinone, le rendement global des produits cyclisés de 51% est supérieur à celui obtenu avec la structure pyrrolidinone, quant aux dérivés chlorés, ils sont isolés globalement à hauteur de 13% (Schéma 180). Leur caractérisation par analyse RMN n'a pas été réalisée puisque l'obtention de divers mélanges ne permet pas de les isoler.

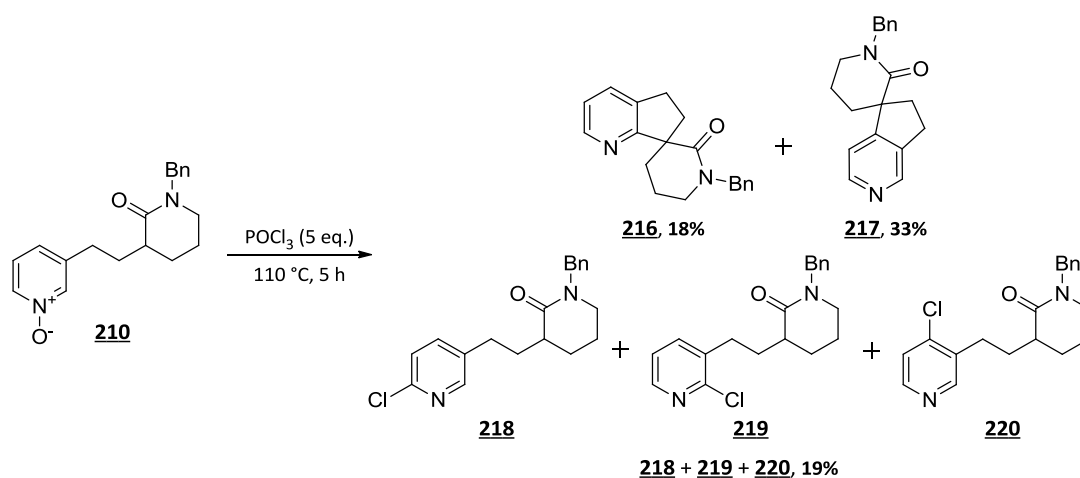


Schéma 179

5.6.2 Au départ de composés à méthylène activé

Nous avons également envisagé d'utiliser ces conditions pour deux composés à méthylène activé. Les intermédiaires **185** et **186** ont été mis en réaction séparément avec l'oxychlorure de phosphore à 110 °C. Au bout de 4 heures, la conversion des produits de départ est totale et dans chacun des cas, trois produits sont générés. Les analyses RMN et HRMS ont permis de déterminer les structures correspondant aux produits chlorés en position 2, 4 et 6 de la pyridine, les composés cycliques n'étant pas générés. Au départ du *N*-oxyde de pyridine **185**, les dérivés **221**, **222** et **223** sont isolés à hauteur de 10, 11 et 11% (32%) (Schéma 180). Ce résultat peut s'expliquer par la dégradation visible du milieu réactionnel.

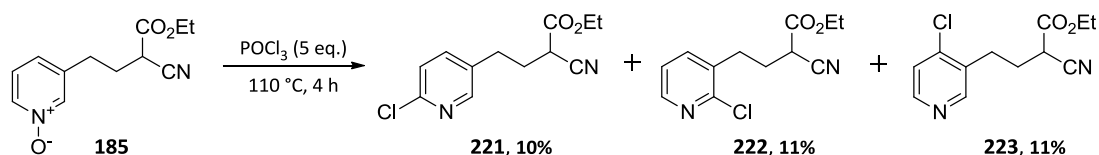


Schéma 180

A partir de l'intermédiaire **186**, les produits chlorés **224**, **225** et **226** sont obtenus avec des rendements respectifs de 20, 15 et 18% (53%) (Schéma 181).

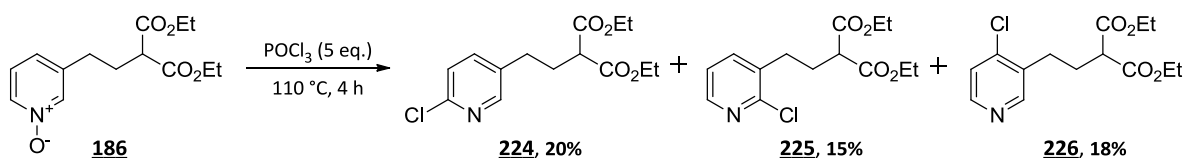


Schéma 181

Les résultats ne sont pas surprenants puisque à la base les conditions opératoires sont mises en jeu pour réaliser des réactions d'halogénéation. Cependant, les rendements globaux obtenus ne sont pas élevés.

5.6.3 Au départ de la pyridine chlorée **213**

Au vu des problèmes rencontrés lors de ces travaux, nous avons entrepris d'effectuer une dernière séquence au départ de la pyridine chlorée **213**. L'élimination d'une position préférentielle lors de la chloration des pyridines devrait favoriser la réaction de cyclisation. Afin de tester les conditions d'addition nucléophile, cette dernière est activée à l'aide de l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane à température ambiante. Au bout de 15 heures de réaction, le pyridinium *N*-oxyde **227** est généré à hauteur de 74% (Schéma 182).

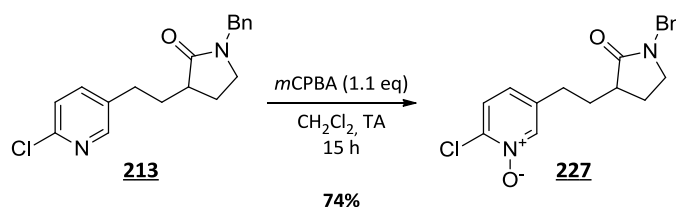


Schéma 182

Le traitement du composé **227** par l'oxychlorure de phosphore ne permet pas d'obtenir les isomères de cyclisation mais le produit dichloré **228** isolé avec un rendement de 54% (Schéma 184).

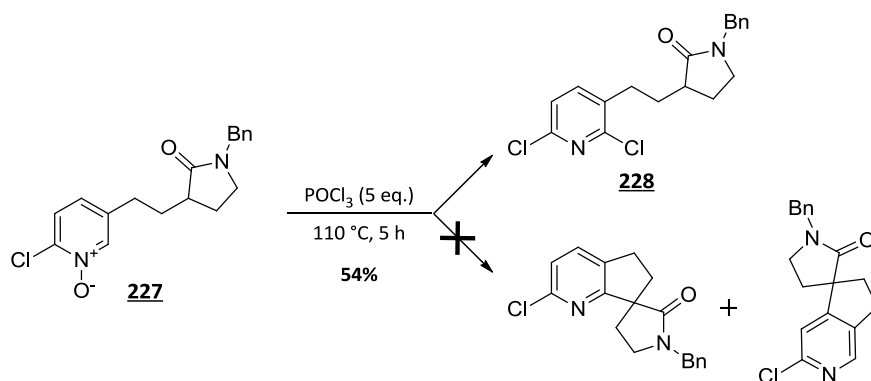


Schéma 183

5.7 Conclusion

Les essais de réaction d'addition nucléophile à partir de composés lactamiques n'ont pas été très concluants. Malgré l'obtention des composés spiraniques tricycliques au départ des intermédiaires **209** et **210**, la formation des dérivés chlorés *via* l'utilisation de l'oxychlorure de phosphore entraînent une diminution des rendements. L'optimisation des conditions opératoires n'a pas permis d'améliorer les résultats concernant la cyclisation intramoléculaire. Les rendements associés aux isomères **211** et **212** au départ de l'iodhydrate de pyridine sont respectivement de 12 et 8% sur trois étapes (Schéma 185).

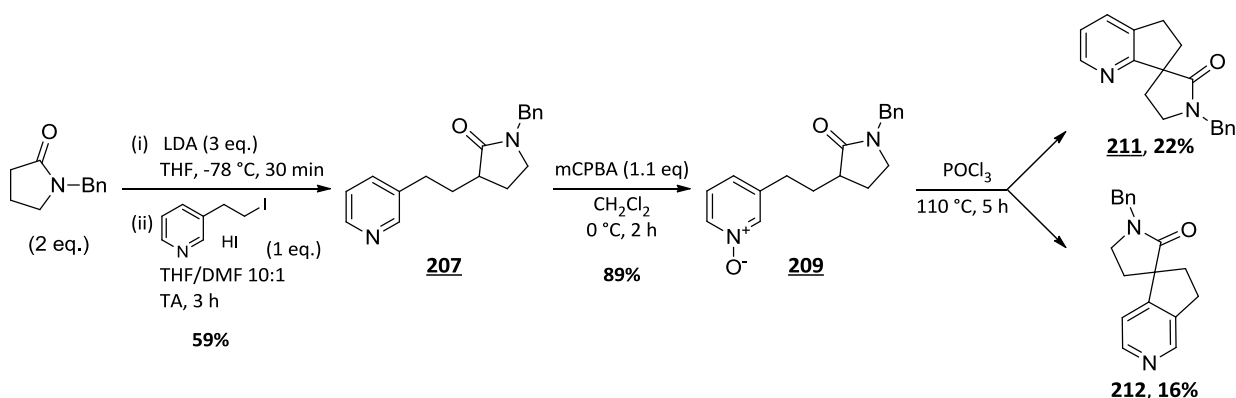


Schéma 184

Concernant les produits **216** et **217**, ils ont été isolés avec un rendement global de 14 et 25% (Schéma 185).

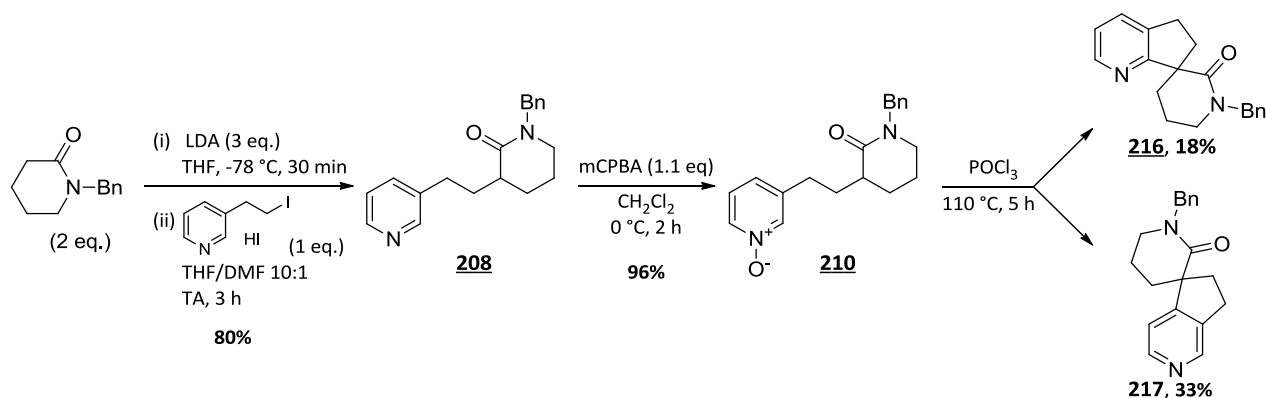
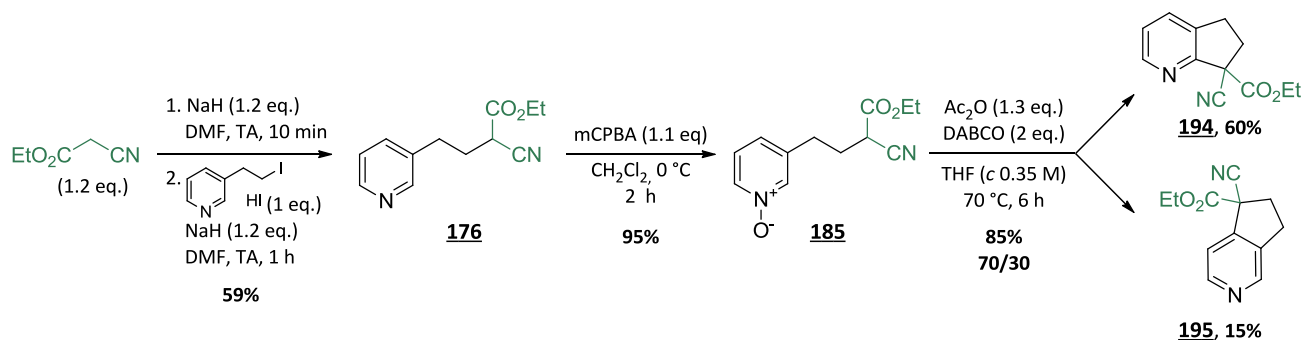


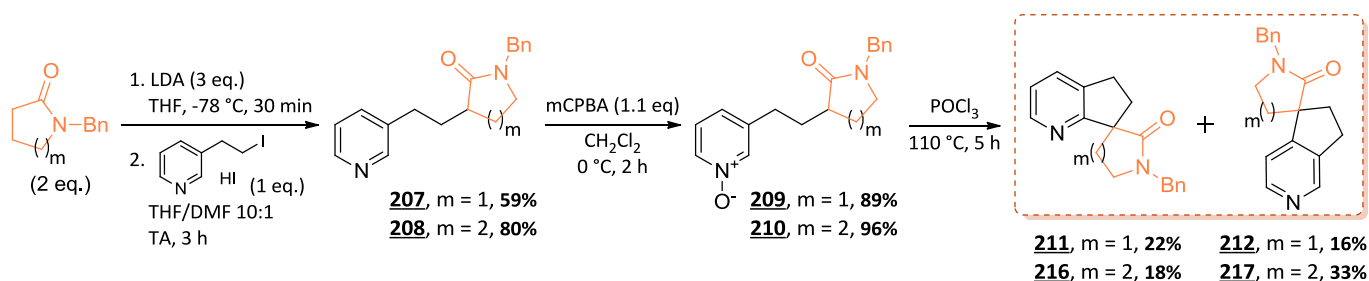
Schéma 185

6. Conclusion et perspectives

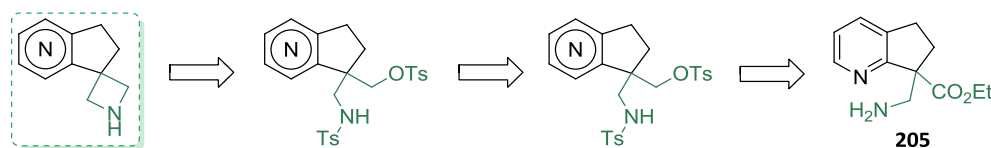
Dans ce chapitre, des composés tricycliques pyridiniques azotées en position β du carbone spiranique ont été synthétisés à partir d'une réaction d'addition nucléophile au départ d'intermédiaires pyridiniques *N*-oxydes. Concernant les composés à méthylènes activés, l'optimisation des conditions opératoires de l'addition nucléophile à partir du dérivé cyanoester **185** a permis de générer les isomères **194** et **195** avec des rendements globaux respectifs de 34 et 8%. Cependant, l'étude de faisabilité sur d'autres substrats *N*-oxyde a donné des résultats très hétérogènes quant à l'accès aux structures tricycliques à motif azétidinique, la séquence envisagée n'a pas aboutie.



Le développement de l'addition nucléophile utilisant de l'oxychlorure de phosphore comme agent d'activation a permis de parvenir aux motifs spirocyclo[*b*]- ou spirocyclo[*c*]pyridiniques **211**, **212**, **216** et **217**. Cependant, l'agent d'halogénéation employé génère également les dérivés chlorés correspondants entraînant la récupération d'une petite quantité de chacun des isomères spirocycliques.



- Afin d'accéder aux structures tricycliques azétidiniques, le développement d'une nouvelle séquence, identique à celle employée pour la synthèse du 1-tosylspiro[azétidine-2,1'-indane] **20** développé au chapitre 1, au départ des amines primaires **205** et **206** serait à étudier.



- Une seconde optimisation des conditions de réaction de l'addition nucléophile sur les composés lactamiques serait à réaliser afin de synthétiser les produits recherchés sans générer les dérivés chlorés.

Chapitre IV

Etudes par biotechnologies blanches

1. Introduction

Les médicaments issus des biotechnologies comprennent d'une part des molécules bioactives dont la production est issue d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires (par exemple, l'insuline humaine, l'hormone de croissance, les facteurs anti-hémophiliques ou les anticorps), d'autre part de celles relevant de la chimie de synthèse, mais dont la conception a fait appel aux biotechnologies, à travers par exemple l'identification d'une cible cellulaire nouvelle. L'impact des biotechnologies est évidemment important dans le secteur de l'industrie de la santé mais il s'étend également à d'autres domaines comme celui de l'environnement ou de l'agriculture. Nous pouvons citer quelques exemples de biotechnologies parmi lesquelles la génomique, étude de l'ensemble du matériel génétique d'un être vivant, la détermination de séquences de protéines, la culture de tissus, la thérapie génique, l'application de procédés de nanofabrication pour l'administration de médicaments ou encore la fermentation au moyen de bioréacteurs.

Devant les innombrables applications des biotechnologies, les scientifiques ont senti le besoin de clarifier et classifier les domaines d'utilisation. C'est ainsi que sont nées les grandes branches des biotechnologies, baptisées par des noms de couleurs :



Les **biotechnologies vertes** touchent à l'agroalimentaire et regroupent une série de technologies utilisant l'organisme des plantes et leurs cellules pour produire et transformer des produits alimentaires, des biomatériaux et de l'énergie.

Les **biotechnologies rouges** sont liées à la médecine et touchent particulièrement l'industrie pharmaceutique dont une grande partie de la recherche actuelle repose sur les biotechnologies comme par exemple le développement de thérapies à travers les manipulations du génôme (protéines, anticorps). Dans ce cas, le "candidat" médicament ou le médicament est directement issu des biotechnologies.



Les **biotechnologies bleues** désignent l'exploration et l'exploitation des nombreux organismes de la biodiversité marine qui en résultent (algues et microalgues essentiellement), en vue de concevoir de nouveaux produits pour la santé, la cosmétique, l'aquaculture ou encore l'agro-alimentaire.

Les **biotechnologies jaunes** rassemblent toutes les biotechnologies se rapportant à la protection de l'environnement et au traitement ou à l'élimination des pollutions



Les **biotechnologies blanches** ou industrielles ont pour objet l'emploi de systèmes biologiques comme alternatives aux procédés chimiques classiques à travers des processus de biocatalyse et l'utilisation de la biomasse comme matière première.

Dans le but d'accroître la diversité moléculaire et de découvrir de nouvelles entités susceptibles de nous mener à des agents thérapeutiques, nous nous sommes tout particulièrement intéressés à ce dernier domaine en exploitant le potentiel des micro-organismes et de leurs enzymes. Dans ce contexte, plusieurs charpentes hétérocycliques précédemment élaborées au sein du laboratoire ou préparées au cours de ce travail ont été utilisées comme points de départ structuraux pour des études chimiques de biotechnologie blanche. Nous avons réalisé des essais préliminaires sur certaines molécules polycycliques spiraniques préalablement élaborées, en série aryl-aliphatique voire en série totalement saturée, afin d'introduire une nouvelle fonction réactive (Schéma 187).

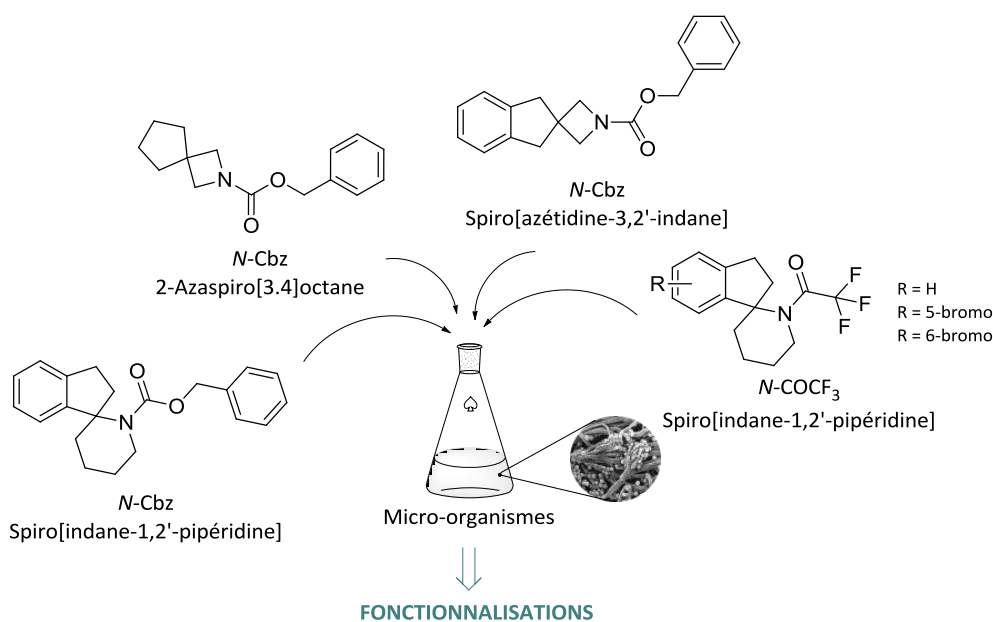


Schéma 186

Pour aider à la compréhension des résultats obtenus lors de cette étude par biotechnologie blanche, nous commencerons par énoncer le principe des biotransformations, regroupant la biocatalyse, la bioconversion et la fermentation, et leurs caractéristiques principales ainsi que l'objectif recherché.

2. Les biotransformations

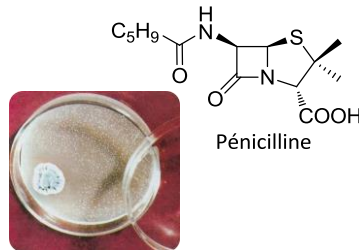
La bioconversion est la transformation de la matière organique impliquant la croissance de micro-organismes, et consiste donc en la modification d'une substance organique en une ou plusieurs autres grâce à l'action de systèmes enzymatiques provenant d'organismes vivants.

2.1 Avantages et utilisations

Par rapport à la chimie traditionnelle, les biotransformations offrent plusieurs avantages comme l'économie en énergie, elles ne nécessitent pas de chauffage et utilisent des matériaux renouvelables, et une meilleure sélectivité, les enzymes peuvent être régio- et stéréosélectives et ne génèrent en général qu'un seul produit. Leur utilisation comme substitut ou comme soutien à la chimie donne accès à de nombreuses applications.

Les biotransformations sont utilisées afin d'obtenir de la biomasse pouvant servir soit d'aliment (levures comme compléments alimentaires), soit à la fabrication d'aliment (les levures pour la fabrication de pain, de bière, de vin, etc. ; les moisissures pour la fabrication de fromages et

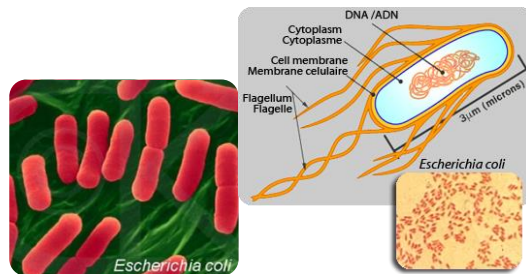
les bactéries pour la fabrication de yaourts) mais également dans la synthèse et la production de molécules d'intérêt alimentaire, médical ou industriel. Nous pouvons citer par exemple l'un des faits historiques les plus marquants, à savoir la production d'antibiotiques par les micro-organismes, avec la découverte de la Pénicilline, synthétisée par certaines espèces de moisissures de genre *Penicillium* (fermentation).



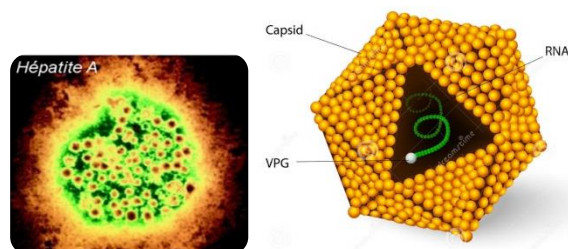
2.2 Les micro-organismes

Les micro-organismes, également appelés microbes, sont des êtres vivants de petites tailles unicellulaires extrêmement nombreux et actifs partout dans notre environnement, y compris dans les aliments. Les virus, les bactéries ou encore les champignons sont des types de micro-organismes. Si parmi ceux-ci, certains sont pathogènes, d'autres sont inoffensifs voire indispensables à notre survie.

Les bactéries tirent leur nourriture de l'environnement comme le corps humain par exemple. La plupart, se multipliant à l'extérieur ou à l'intérieur du corps, sont utiles ou inoffensives mais certaines provoquent des maladies. Exemple : *Escherichia coli*, également appelée colibacille, est une bactérie intestinale des mammifères, très commune chez l'être humain.²⁵¹



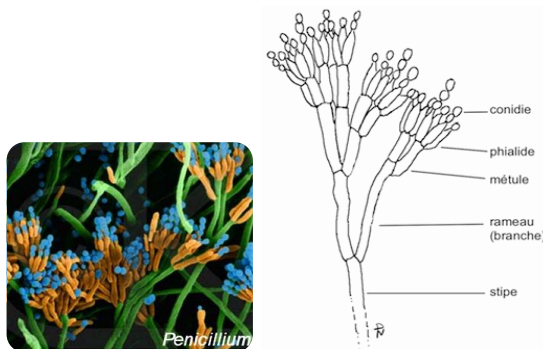
Les virus sont plus petits que les bactéries et peuvent parfois vivre à l'intérieur de ces dernières. Certains nous rendent malades et se transmettent facilement d'une personne à l'autre. Ils ne sont pas capables de se reproduire tous seuls, c'est pourquoi ils infectent d'autres cellules en utilisant l'appareil reproductif pour se multiplier. Exemple : *Hépatite A* est une infection virale du foie dont l'évolution peut être bénigne ou grave.²⁵²



²⁵¹ Donnenberg, M. *Escherichia coli*, 2^e ed. 2013.

²⁵² Jacobsen, K. H.; Wiersma, S. T. *Vaccine*, 2010, 28, 6653.

Les moisissures telles que les champignons filamenteux sont les plus grandes et les plus variées de tous les microbes. Elles possèdent de grandes structures d'allure végétale dépourvues de chlorophylle. Elles sont hétérotrophes ce qui signifie qu'elles doivent absorber les substances nutritives et les éléments minéraux nécessaires à la synthèse de leur propre matière à partir des supports sur lesquels elles poussent. Les champignons peuvent être d'une grande utilité mais peuvent également s'avérer toxiques pour l'homme. Exemple : *Penicillium* sont des champignons polyphages, très commun dans l'environnement et pouvant être responsables de nombreuses dégradations.²⁵³



2.3 Les biotransformations industrielles

Les biotransformations irriguent de nombreux secteurs économiques, la chimie fine, la chimie pharmaceutique, des intermédiaires pour l'agroalimentaire ou encore la cosmétique. Elles constituent un élément de la chimie industrielle puisqu'environ 15% des processus de cette industrie emploient des réactions enzymatiques. Cependant, contrairement aux réactions chimiques, seulement un petit nombre des réactions biocatalysées déjà identifiées sont utilisées.



Au sein des industries pharmaceutiques, les micro-organismes interviennent essentiellement dans la production de nouveaux métabolites secondaires. La recherche pharmaceutique utilise la capacité des micro-organismes à effectuer des bioconversions à plusieurs fins telles que la prédiction de la métabolisation des principes actifs,²⁵⁴ ou la réalisation d'une étape de biotransformation dans une synthèse chimique.²⁵⁵ Cette approche peut également être utilisée pour l'obtention de métabolites, difficilement accessibles par voie chimique, afin d'évaluer leur toxicité. Les micro-organismes produisent des enzymes utilisées en tant que sièges de diverses biotransformations. Les enzymes sont regroupées en plusieurs classes suivant le type de transformations envisageables.²⁵⁶ A noter que les micro-organismes peuvent également prendre part à la découverte de nouveaux agents thérapeutiques dans des projets de diversité moléculaire en générant de nouvelles molécules difficilement accessibles par voie chimique.²⁵⁷

²⁵³ Centre de recherche sur la conservation des collections : <http://www.mycota-crcc.mnhn.fr>.

²⁵⁴ (a) Lacroix, I.; Biton, J.; Azerad, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2329. (b) Srisilam, K.; Veeresham, C. *Biotechnol. Adv.* **2003**, *21*, 3.

²⁵⁵ Straathof, A. J. J.; Panke, S.; Schmid, A. *Curr. Opin. Biotechnology* **2002**, *13*, 548.

²⁵⁶ Panke, S.; Held, M.; Wubbolts, M. *Curr. Opin. Biotechnology* **2004**, *15*, 272.

²⁵⁷ Müller, M. *Curr. Opin. Biotechnology* **2004**, *15*, 591.

Nous nous sommes tout particulièrement intéressés à l'une des biotransformations provoquées par des biomimétiques des cytochromes P450,^{256a,258} en l'occurrence, des enzymes monooxygénases qui donne lieu à des réactions d'oxydation sur des liaisons C-H non activées.

2.4 Activation de liaisons C-H non activées

En chimie organique, la biocatalyse et la biotransformation sont devenus des outils précieux pour la synthèse académique et industrielle fournissant un complément à la chimie classique et aux processus chimiques catalytiques.²⁵⁹ Actuellement, au sein de la recherche en biocatalyse, l'accent est mis sur les transformations chimiques pour lesquelles il n'existe pas de solutions efficaces et durables.²⁶⁰ Par exemple, l'un des défis concerne la fonctionnalisation sélective par un groupe hydroxyle de liaisons C-H et C=C non-activées telle que l'hydroxylation en position ω d'alcane substitués,²⁶¹ l'hydroxylation stéréosélective des hydrocarbures aromatiques en présence d'oxygène,²⁶² voire l'addition asymétrique d'eau sur des alcènes non-activés²⁶³ (Schéma 188).

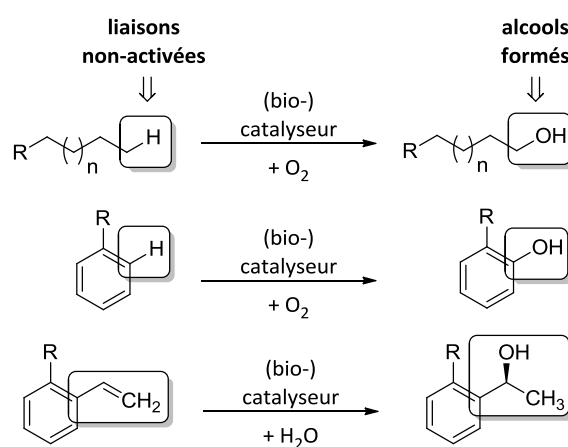


Schéma 187

Récemment, la recherche a conduit aux développements de procédés catalytiques efficaces permettant la réalisation de diverses hydroxylations d'alcane et d'alcènes. Ces contributions offrent des perspectives prometteuses pour l'application en synthèse organique de telles réactions catalysées par les enzymes.

3. Etudes par biotechnologies blanches

Dans le contexte de diversité moléculaire qui constitue l'essence de notre travail, nous nous sommes intéressés à l'étude et à l'optimisation de la fonctionnalisation par bioconversion de quelques molécules spiraniques préalablement préparées au sein du laboratoire. L'accès aux nouvelles entités chimiques a été réalisé *via* diverses souches d'origine fongique permettant de donner lieu à des réactions d'oxydation sur les substrats engagés par l'intermédiaire d'enzymes, modèles microbiens mimant les cytochromes P450.

²⁵⁸ Lamb, D.; Waterman, M.; Kelly, S. L.; Guengerich, F. P. *Curr. Opin. Biotechnology* **2007**, *18*, 504.

²⁵⁹ Drauz, K.; Gröger, H.; May, O. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Vol. 1 – 3, 3^e éd., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.

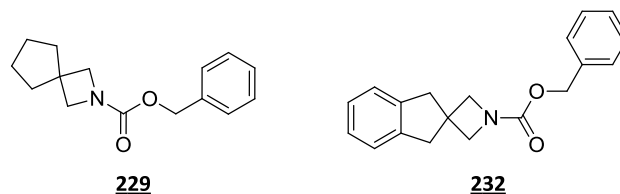
²⁶⁰ Gröger, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3067.

²⁶¹ Schrewe, M.; Ladkau, N.; Hler, B. B.; Schmid, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1693.

²⁶² Dennig, A.; Isdorf, N. L.; Liu, H.; Schwaneberg, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8459.

²⁶³ Jin, J-F.; Hanefeld, U. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2502.

Le traitement du *N*-Cbz 2-azaspiro[3.4]octane **229** et du *N*-Cbz spiro[azétidine-3,2'-indane] **232** par diverses souches de micro-organismes a conduit à l'obtention de spirocycles fonctionnalisés. Les résultats obtenus lors de cette étude de chimie blanche ont permis de sélectionner ces deux molécules afin de donner une idée concrète de l'une des applications possibles des biotechnologies.

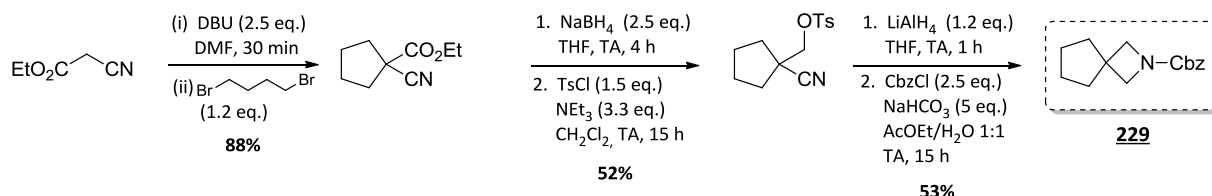


3.1 Production des métabolites du *N*-Cbz 2-azaspiro[3.4]octane

Lors de son contrat post-doctoral, le Dr. Vincent Malnuit a développé la synthèse puis étudié et optimisé la bioconversion du composé *N*-Cbz 2-azaspiro[3.4]octane **229**.

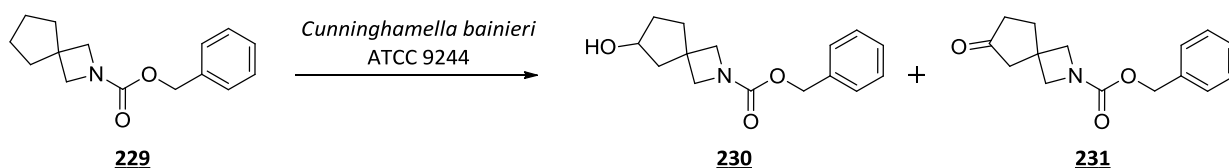
3.2.1 Synthèse du *N*-Cbz 2-azaspiro[3.4]octane

Le composé *N*-Cbz azaspiro[3.4]octane **229** a été synthétisé en 5 étapes au départ du 1,4-dibromobutane commercial (Schéma 189). La condensation de l'anion généré à partir du cyanoacétate d'éthyle sur le composé dibromé en présence de DBU conduit au produit cyclique cyanoester avec un rendement de 88%. Le traitement de ce dernier par le borohydrure de sodium permet de générer l'alcool qui est directement engagé dans la formation d'une fonction tosylate à l'aide de chlorure de tosyloxy en présence de triéthylamine. Le rendement obtenu sur ces deux étapes est de 52%. Enfin, la réduction du groupement nitrile produit le motif azétidinique par une réaction de *N*-alkylation de l'amine générée sur le carbone porteur du groupe nucléofuge. La protection de l'amine secondaire par un groupement carboxybenzyle permet d'obtenir le produit recherché qui est isolé à hauteur de 53% sur les deux étapes.



3.1.2 Protocole de fermentation sur 22 grammes de substrat

Après un screening sur diverses souches de champignons filamenteux réalisé par le Dr. Vincent Malnuit, la souche *Cunninghamella Bainieri* ATCC 9244 a présenté les meilleurs résultats fournissant majoritairement les métabolites oxydés en position 6 du motif spirocyclique (Schéma 190).



En vue de fonctionnaliser ces métabolites, leur production en fermenteur a été réalisée en collaboration avec le Dr. Cécile Parmenon-Martinat à partir d'un lot de 22 grammes de substrat de départ.

Un fermenteur de 20 litres est chargé en quantités nécessaires pour obtenir environ 15 litres de milieu de culture standard tamponné. Le contenu du fermenteur est ensuite stérilisé puis ensemencé à partir d'une culture de *Cunninghamella Bainieri* ATCC 9244 sur gélose conservée à -80 °C. Après deux jours d'incubation à 27 °C sous agitation (350 tr/min) et sous flux d'air (20 L/min), la biomasse est filtrée puis rincée à l'eau claire. Le fermenteur est chargé d'eau déminéralisée et le champignon est réintroduit en suspension aqueuse. Après avoir tamponné le milieu à un pH de 6,1, 8 grammes de substrat préalablement solubilisés dans 15 mL de diméthylformamide ont été introduits (concentration totale : 2.75 mmol/L). L'incubation du premier lot a duré 6 heures.

La biomasse produite lors du premier essai de fermentation est réutilisée après les étapes de rinçage à l'eau claire et d'aération. Comme précédemment, celle-ci est mise en suspension aqueuse dans le fermenteur, le milieu réactionnel est tamponné à un pH de 6,1 et 4 nouveaux grammes de substrat solubilisés dans 20 mL de diméthylformamide sont alors introduits. L'incubation est reprise dans les mêmes conditions mais fixée à 24 heures.

3.1.3 Suivi HPLC de la bioconversion du N-Cbz 2- azaspiro[3.4]octane

Plusieurs prélèvements du milieu réactionnel à 3, 6, 18 et 24 heures ont été analysés par HPLC au sein des Laboratoires Servier (Figure 46). Les métabolites oxydés déjà isolés et analysés par analyse RMN et HRMS, sont facilement identifiables sur les chromatogrammes.

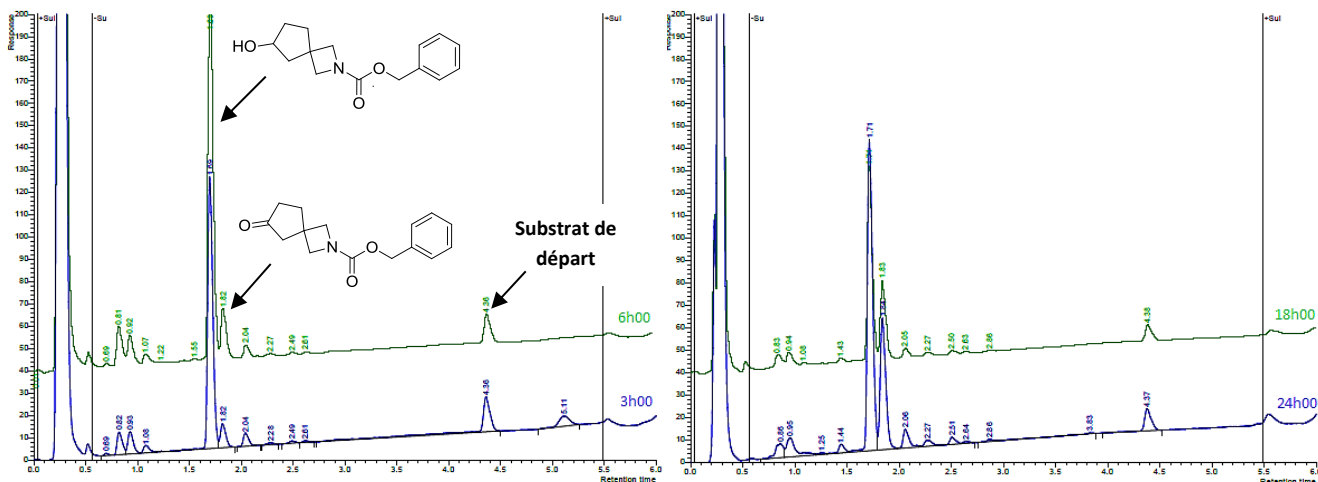


Figure 46 : Chromatogrammes des prélèvements à 3, 6, 18 et 24h

A noter que la conversion du substrat de départ reste partielle la même après 24 heures d'incubation. Le métabolite majoritaire est le composé hydroxylé en position 6 au côté de son analogue cétonique obtenu en moindre quantité.

3.1.4 Extraction et purification

Le procédé de fermentation est répété sur 10 grammes de substrat puis l'ensemble des concentrés aqueux sont extraits à l'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration, les phases organiques sont concentrées sous pression réduite et purifiées. La purification a

été réalisée par chromatographie sur gel de silice permettant d'isoler 4.20 g de l'alcool et 1.15 g de la cétone sur 22 g de substrat engagés. Le rendement global du processus de fermentation est de 23%.

3.1.5 Conclusion

A partir des deux composés obtenus par réaction d'oxydation *via* un procédé de bioconversion, le Dr. Cécile Parmenon-Martinat a réalisé différentes fonctionnalisations telles que l'introduction de carbamates, de nitriles, d'amines, d'aldéhydes, d'urées ou encore la création d'hétérocycles (Schéma 191).

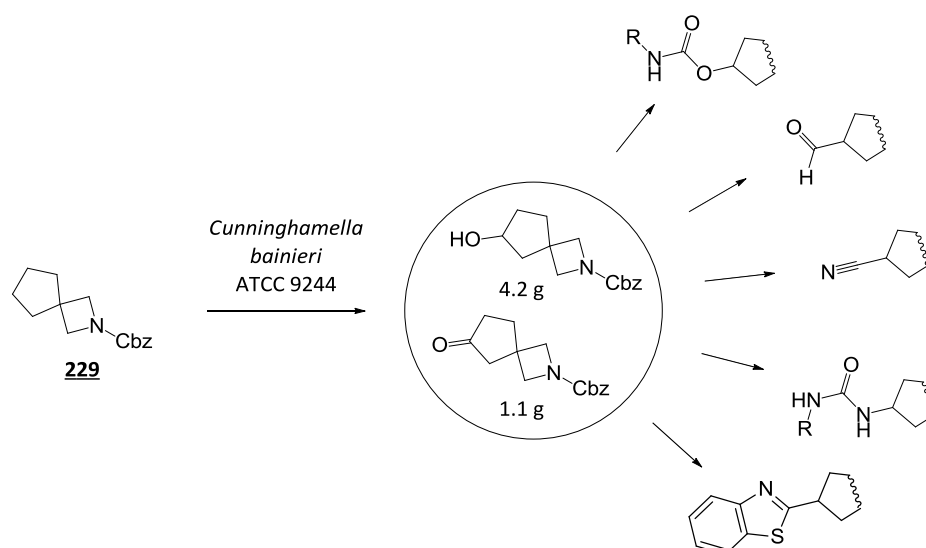


Schéma 190

3.2 Production des métabolites du N-Cbz spiro[azétidine-3,2'-indane]

La synthèse du N-Cbz spiro[azétidine-3,2'-indane] a été développée au sein du laboratoire par le Dr. Cécile Parmenon-Martinat. Ce composé correspond à l'analogue du N-Cbz 2-azaspiro[3.4]octane en série aryl-aliphatique.

3.2.1 Synthèse du N-Cbz spiro[azétidine-3,2'-indane]

Le composé N-Cbz spiro[azétidine-3,2'-indane] **232** a été synthétisé en 5 étapes au départ du 1,2-bis(bromométhyl)benzène commercial (Schéma 192). La condensation de l'anion généré à partir du cyanoacétate d'éthyle sur le composé dibromé en présence de DBU conduit au produit bicyclique cyanoester avec un rendement de 84%. Le traitement de ce dernier par le borohydrure de sodium permet de générer quantitativement l'alcool qui est directement engagé dans la formation d'une fonction tosylate à l'aide de chlorure de tosyloxy en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine. Le rendement obtenu sur ces deux étapes est de 90%. Enfin, la réduction du groupement nitrile produit le motif azétidinique par une réaction de N-alkylation de l'amine générée sur le carbone porteur du groupe nucléofuge. La protection de l'amine secondaire par un groupement Cbz permet d'obtenir le produit recherché qui est isolé à hauteur de 77% sur les deux étapes.

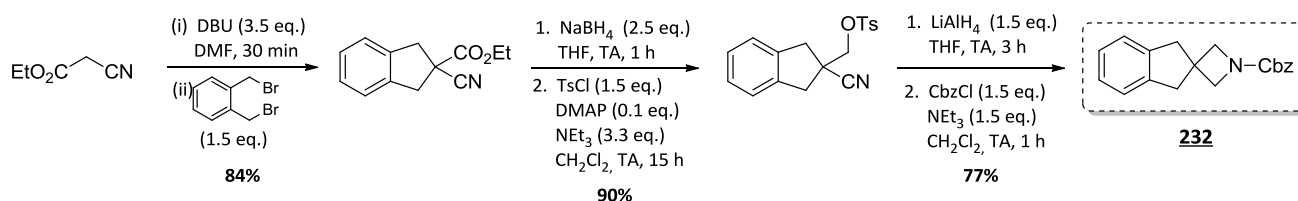


Schéma 191

3.2.2 Screening des souches de champignons filamenteux : généralités

L'étude de la bioconversion du substrat **232** a commencé par la mise en œuvre d'un screening sur un échantillon de 11 souches de champignons filamenteux choisies parmi la collection disponible au sein des Laboratoires Servier afin de sélectionner les meilleures d'entre elles pour réaliser une optimisation et isoler les métabolites générés.

- | | |
|---|--|
| ▪ <i>Absidia blakesleeana</i> NRRL 1300 | ▪ <i>Cunninghamella bainieri</i> ATCC 9244 |
| ▪ <i>Absidia cylindrospora</i> MMP 1569 | ▪ <i>Cunninghamella elegans</i> ATCC 36112 |
| ▪ <i>Actinomucor elegans</i> MMP 3122 | ▪ <i>Mortierella isabellina</i> NRRL 1757 |
| ▪ <i>Aspergillus alliaceus</i> NRRL 315 | ▪ <i>Mucor plumbeus</i> ATCC 4740 |
| ▪ <i>Aspergillus niger</i> BO | ▪ <i>Rhizopus nigricans</i> NRRL 1477 |
| ▪ <i>Beauveria bassiana</i> ATCC 7159 | |

Les ensemencements, les échantillonnages et les filtrations automatiques pour le screening ont été effectués à l'aide d'un robot Hamilton Microlab Star muni d'un filtre HEPA et d'une pompe à vide.

Le milieu de culture standard est distribué dans des plaques 24 puits qui sont ensuite placées à l'autoclave pour stérilisation. Ces plaques sontensemencées à partir de cultures sur gélose des souches choisies préalablement préparées et conservées à 4 °C. La croissance de la biomasse s'effectue en incubateur rotatif à 27 °C (220 tr/min) pendant 2 à 3 jours. A ce stade, les substrats sont ajoutés aux puits de façon à obtenir les concentrations et les conditions réactionnelles souhaitées. Les plaques sont ensuite replacées dans l'incubateur à 27 °C pendant le temps nécessaire. Afin de récupérer les milieux réactionnels pour une analyse HPLC, la biomasse est filtrée.

Après analyse par HPLC voire LC-MS pour les souches les plus productives, l'étude se poursuit par une phase dite d'optimisation en erlenmeyers. Lors de cette étape, les paramètres de réaction (concentration en substrat, pH du milieu de culture) sont optimisés et l'augmentation en échelle peut permettre d'isoler une quantité suffisante de métabolites pour l'identification structurale.

3.2.3 Screening des souches de champignons filamenteux : application

Pour le screening du *N*-Cbz spiro[azétidine-3,2'-indane], deux plaques de 24 puits ont été utilisées ce qui permet l'étude sur les 11 souches précédemment citées à deux concentrations (0.5 mM et mM) et deux durées d'incubation (3 et 5 jours).

Après 3 et 5 jours d'incubation, tous les milieux réactionnels sont analysés par HPLC. Après examen des profils HPLC de chaque échantillon, la présence d'une quantité de substrat de départ non négligeable est observée dans chacun des extraits. Quatre milieux aqueux se sont révélés intéressants puisque trois métabolites ont pu être observés à l'état de trace par analyse LC-MS (Schéma 193).

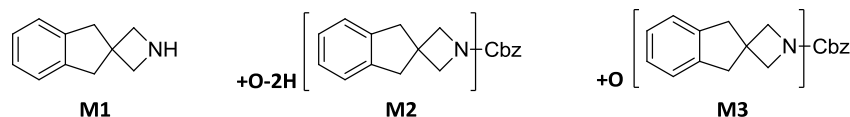


Schéma 192

Le premier métabolite M1 résulte du clivage du carbamate de benzyle et présente donc peu d'intérêt. En revanche, les deux autres métabolites M2 et M3 proviennent d'une oxydation sur le noyau principal de la molécule. D'après les analyses de spectroscopie de masse, M2 est un produit mono-hydroxylé et M3 un analogue cétonique.

Forts de ces résultats, une phase d'optimisation en erlenmeyers a été entreprise.

3.2.4 Optimisation en erlens

Pour cette étude, les souches *absidia blakesleeana* NRRL 1300 et *Actinomucor elegans* MMP 3122 ont été retenus en raison de la présence plus abondante des métabolites d'intérêt lors du screening.

Au vu des quantités résiduelles de substrat de départ observées après extraction des mycéliums lors de la phase de screening, la concentration en substrat a été fixée à 0.5 nM. Huit erlenmeyers contenant le milieu de culture non tamponné ont été stérilisés à l'autoclave puis ensemencés à partir de cultures sur tube de gélose stockés à -80 °C. Après trois jours d'incubation à 27 °C sous agitation (220 tr/min) la biomasse est filtrée puis rincée à l'eau claire. Pour chacune des souches, la biomasse est répartie dans 6 erlens contenant chacun 100 mL d'une solution tampon aux valeurs de pH de 5.8, 6.1, 6.4, 6.7, 7 et 7.3. Le substrat est alors ajouté à chaque erlen (2 mL d'une solution mère à 25 nM dans le DMF) placés à l'incubateur à 27 °C.

Après 8 jours, le contenu des erlenmeyers est transféré dans des fioles à centrifugation puis les surnageants analysés par HPLC. Les chromatogrammes obtenus sont reportés à la figure 47.

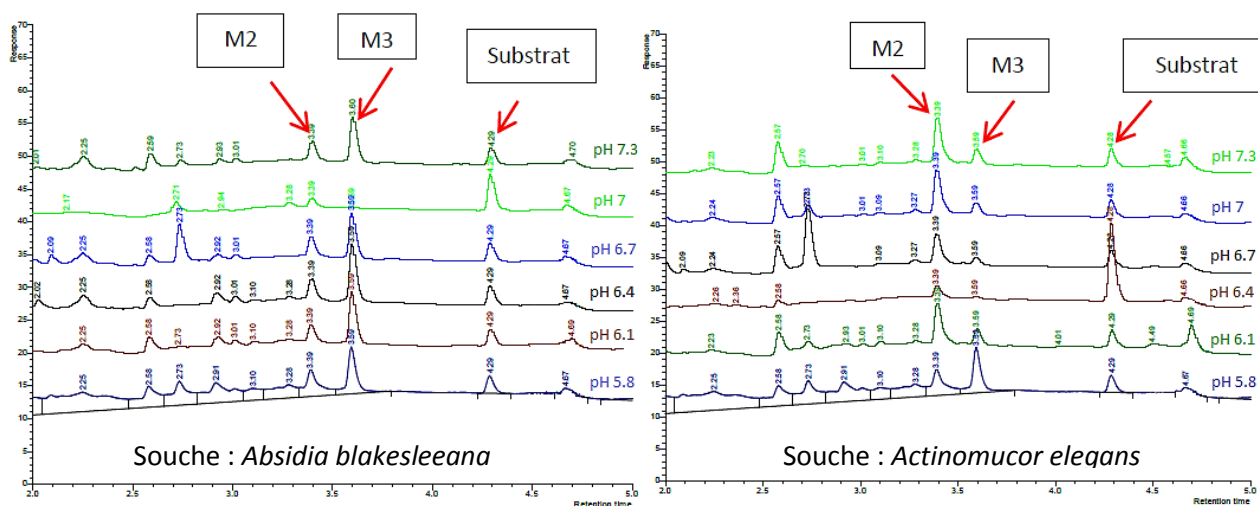


Figure 47 : Chromatogrammes des prélèvements à différents pH après 8 jours d'incubation

A l'examen de ces profils HPLC, nous constatons de manière très intéressante une inversion de proportion de formation des deux métabolites M2 et M3. A noter également que le pH a une

influence sur les transformations dans le cas de la souche *actinomucor elegans* et que le substrat de départ n'est pas totalement consommé.

3.2.5 Identification des métabolites

Pour chacune des souches, les 6 milieux aqueux ont été réunis et filtrés avant injection sur colonne de chromatographie préparative. Les fractions contenant les métabolites d'intérêt ont été récoltées, concentrées et lyophilisées afin de fournir des échantillons pour les analyses RMN et HRMS. Sur 180 mg de substrat engagé, seulement quelques milligrammes de métabolites ont été isolés. Les analyses ont toutefois permis d'identifier les structures des deux principaux métabolites qui s'avèrent des produits d'oxydation en position benzylique **233** et **234** (Schéma 194).

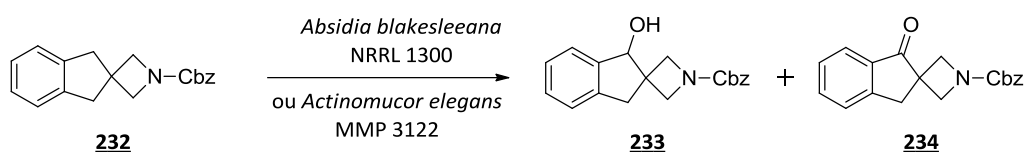


Schéma 193

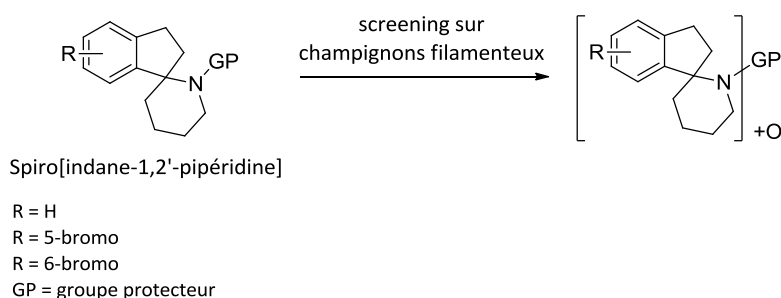
3.2.6 Conclusion

Afin de réaliser la production à plus grande échelle des métabolites **233** et **234**, outre les travaux de bioconversion précitées, une étude approfondie par voie chimique utilisant les métalloporphyrines a également été mise en oeuvre.

4. Conclusion et perspectives

La fonctionnalisation de liaisons C-H non activées, en particulier sur la partie saturée des molécules n'est pas chose facile. L'utilisation de méthodes biomimétiques telles que la bioconversion par les micro-organismes peut amener à des résultats intéressants comme nous avons pu le constater dans ce chapitre. Malgré des études longues et fastidieuses, l'intégration de ces méthodes dans des programmes de diversité moléculaire peut conduire à l'obtention de nouveaux "scaffolds" fonctionnalisés dans l'optique de découvrir des agents thérapeutiques potentiels.

- Les premiers résultats de screening obtenus sur les composés à structure spiro[indane-1,2'-piperidine] sont encourageants. Cependant, afin d'isoler et identifier les métabolites oxydés générés, une étude plus approfondie des conditions ainsi que la montée en échelle des réactions sont nécessaires.



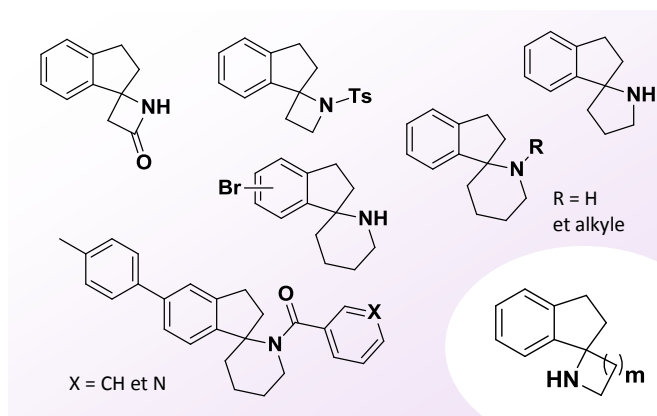
Conclusion générale

Lors de la conception de nouvelles substances bio-actives, une des stratégies utilisées réside, souvent, dans la rigidification conformationnelle d'un ligand par introduction d'un cycle. Outre cette potentielle rigidification, la restriction structurale peut s'avérer encore accrue *via* la mise en œuvre de charpentes spiraniques. A noter que les entités spirocycliques sont présentes dans plusieurs produits naturels qu'un certain nombre de composés pharmacologiquement actifs, aujourd'hui commercialisés, possèdent également une telle ossature (Buspirone, Spironolactone, Irebesartan, ...). De ce fait, depuis quelques années, l'élaboration de molécules spiraniques connaît un essor considérable avec, en particulier, comme but essentiel l'accroissement de la diversité moléculaire considérée à ce jour comme insuffisamment développée.

Notre projet de thèse s'est inscrit dans une telle problématique. Il a consisté en la synthèse de nouvelles entités tricycliques possédant un carbone spiranique et utilisées comme points de départ structuraux pour des études par biotechnologie blanche. La création de diverses molécules par cette biotechnologie a été réalisée pour la découverte d'agents thérapeutiques.

Dans un premier temps, nous avons mis en place l'élaboration de charpentes azaspirocycliques à structure 1-indanique. Cette première série arylaliphatique tricyclique regroupe des structures de type indane-1,2'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine) dont l'atome d'azote se retrouve en position α du carbone spiranique. Les séquences mises en jeu pour accéder aux structures spiraniques désirées au départ de la 1-indanone ont fait appel à des méthodologies de synthèse telles que des cyclisations par métathèse, de substitution nucléophiles ou encore des réactions d'amidification. A partir du noyau pipéridinique, nous avons exploité les différentes directions de l'espace en réalisant une petite bibliothèque de produits *N*-alkylés et/ou substitués sur le noyau aromatique.

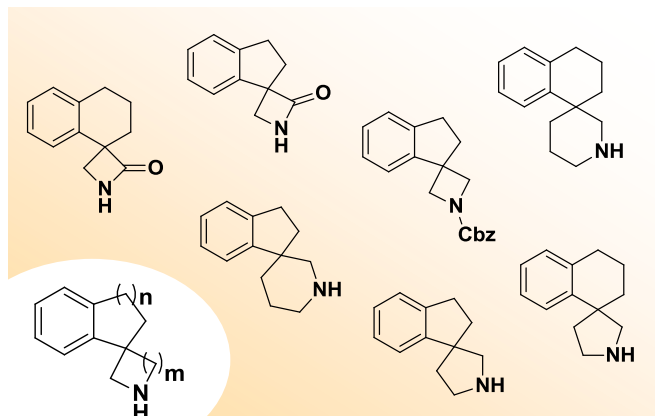
Elaboration de charpentes 1-azaspirocycles à structure indanique



Dans un deuxième temps, nous avons mis au point dans des conditions douces des séquences métallo-catalysées de cyclisation intramoléculaire permettant d'accéder à des composés aux motifs spiroindane- ou spirotétraline-1,3'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine). En utilisant une catalyse au cuivre(I), métal peu coûteux et facile de mise en œuvre, nous avons exploité le potentiel de divers substrats de départ tels que des dérivés à méthylènes activés ou des lactames afin de parvenir aux structures recherchées. Cette stratégie nous a permis d'obtenir une deuxième série de

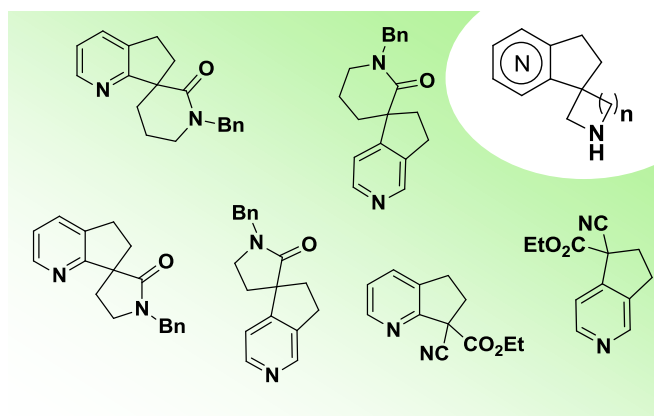
spirocycles s'inscrivant également dans la série aryl-alyphatique et complétée par des réactions de *N*-alkylation ou de *N*-substitution sur le noyau pipéridinique préalablement obtenu.

**Fermeture de cycles par α -arylation catalysée
par le cuivre(I)**



Dans un troisième chapitre, nous avons débuté une étude de faisabilité pour obtenir des composés tricycliques pyridiniques monoazotés. Pour ce faire, la stratégie employée s'est appuyée sur les données de la littérature concernant les réactions d'addition nucléophile au départ de dérivés *N*-oxydes de pyridines. Même si les composés spirocyclo[*b*]- ou spirocyclo[*c*]pyridiniques lactamiques à 5 et 6 chaînons ont pu être isolés et caractérisés, la séquence envisagée pour l'accès aux structures tricycliques à motif azétidinique n'a pas abouti. Le développement de l'addition nucléophile utilisant de l'oxychlorure de phosphore comme agent d'activation a généré les dérivés chlorés au côté de chacun des isomères spirocycliques recherchés.

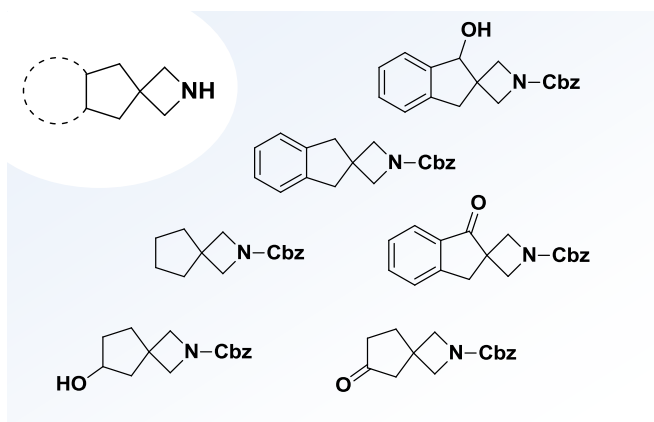
**Synthèse intramoléculaire de dérivés spirocycliques
pyridiniques par addition nucléophile**



Dans une dernière partie, nous avons exploité le potentiel des micro-organismes et en particulier, celui des champignons filamenteux afin de fonctionnaliser des liaisons C-H non activées sur certaines charpentes polycycliques spiraniques préalablement préparées. L'utilisation des biotechnologies blanches intégrées aux programmes de diversité moléculaire nous a permis de générer de nouvelles entités oxydées difficilement accessibles par voie chimiques. Cette

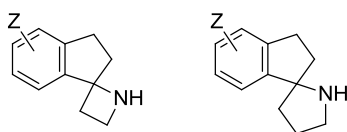
méthodologie peut conduire à l'obtention de nouveaux scaffolds fonctionnalisés dans le but de découvrir de nouveaux agents thérapeutiques potentiels.

Etudes par biotechnologies blanches

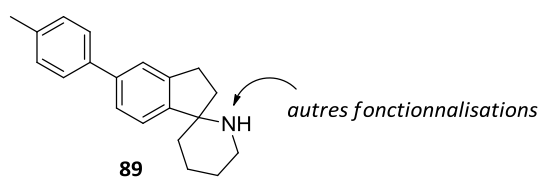


Perspectives

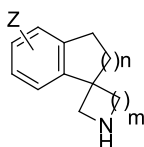
- Un autre point de diversité sur les spirocycles à structure azétidinique et pyrrolidinique pourrait être apporté grâce, entre autres, à la fonctionnalisation possible de la partie aromatique des produits de départ.



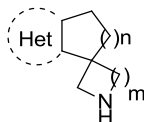
- L'introduction d'acides carboxyliques moins classiques tels que des aminoacides serait à envisager sur la 5-tolylspiro[indane-1,2'-pipéridine] **89** afin d'obtenir des structures intéressantes possédant certains critères physico-chimiques préalablement définis.



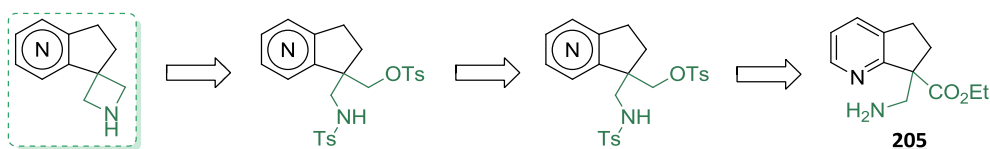
- Un autre point de diversité sur les composés aux motifs spiroindane- ou spirotétraline-1,3'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine) pourrait être apporté grâce, entre autres, à la fonctionnalisation possible de la partie aromatique des produits de départ.



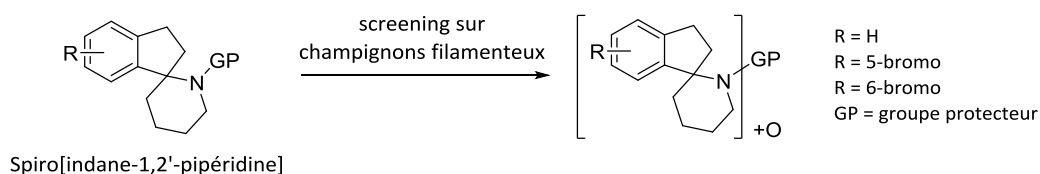
- Le remplacement de la partie insaturée sur les composés aux motifs spiroindane- ou spirotétraline-1,3'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine) par différents hétérocycles serait à envisager afin d'obtenir des structures hétéroaromatiques.



- Afin d'accéder aux structures tricycliques azétidiniques, le développement d'une nouvelle séquence, identique à celle employée pour la synthèse du 1-tosylspiro[azétidine-2,1'-indane] **20** développé au chapitre 1, au départ des amines primaires **205** et **206** serait à étudier.



- Les premiers résultats de screening obtenus sur les composés à structure spiro[indane-1,2'-pipéridine] sont encourageants. Cependant, afin d'isoler et identifier les métabolites oxydés générés, une étude plus approfondie des conditions ainsi que la montée en échelle des réactions sont nécessaires.



Partie expérimentale

Indications générales

Ce paragraphe se rapporte principalement aux techniques générales de purification et d'analyses utilisées pour les produits isolés ainsi que des suivis de réaction.

✓ Réactifs et solvants

Les réactions devant être menées sous conditions anhydres sont effectuées dans une verrerie propre et sèche (gardée à l'étuve à 110 °C) puis refroidie sous argon, avec des solvants anhydres et sous atmosphère inerte. Les solvants utilisés sont de qualité PA sauf indication contraire. Ceux qui doivent être anhydres sont distillés selon les procédés ci-dessous.²⁶⁴

- Le tétrahydrofurane, le toluène, l'acétonitrile et est séché par passage sur la membrane d'une station GT S100.
- Le dichlorométhane est distillé sur sulfate de calcium.
- Le *N,N*-diméthylformamide est distillé sur pentoxyde de phosphore.
- La diisopropylamine est distillée sur potasse.

Le tamis moléculaire est placé dans une étuve à 500 °C pour activation.

✓ Suivi des réactions et purification par chromatographie sur colonne

Le suivi des réactions est réalisé sur chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0.2 mm). La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolet à 254 nm puis par un traitement chimique :

- Immersion rapide dans une solution de permanganate de potassium et chauffage.
- Immersion dans une solution de nyhydrine et chauffage.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-60 µm à l'aide d'une pompe de type Büchi C-601 et d'un contrôleur de type C-610.

✓ Techniques et appareillages

Points de fusion : les points de fusion (**Pf**) sont mesurés au moyen d'un appareil Banc Kofler et ne sont pas corrigés.

Infra-rouge : les spectres infra-rouge (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10. Il s'agit d'un ATR (pour Attenuated Total Reflexion), doté d'un cristal en diamant. L'échantillon huileux ou solide est directement déposé sur le cristal (et comprimé dans le cas des solides) avant l'enregistrement du spectre.

Spectrométrie de masse haute résolution : les spectres de masse haute résolution (**HRMS**) sont réalisés sur un spectromètre Maxis Bruker 4G ou un spectromètre LCT Waters ES 2795. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans du méthanol (≈ 1mg/mL) puis ionisés par électrospray (ESI).

²⁶⁴ Perrin, D. D.; Armarego, V. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^e éd., Pergamon Press, 1988.

Résonance magnétique nucléaire : les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont enregistrés sur deux types d'appareillage :

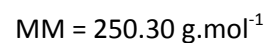
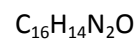
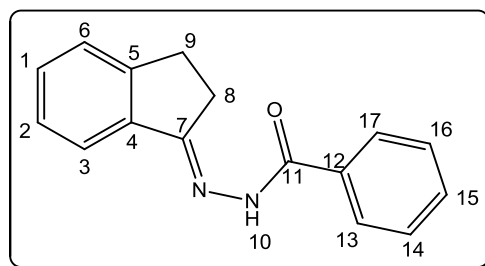
- Sur un appareil Bruker Avance DPX 250, à 250,13 MHz pour le proton (^1H) et à 62,89 MHz pour le carbone (^{13}C).
- Sur un appareil Bruker Avance II, à 400,13 MHz pour le proton (^1H) et à 100.62 MHz pour le carbone (^{13}C).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes attribuées à chaque type du solvant et du noyau :²⁶⁵

- Pour le proton : signal du solvant résiduel (7.26 ppm) dans le CDCl_3 ou TMS (0 ppm).
- Pour le carbone : signal du solvant résiduel (77.16 ppm) dans le CDCl_3 .

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est décrite de la manière suivante : singulet (**s**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), doublet de triplet (**dt**), triplet de doublet (**td**), triplet (**t**), quadruplet (**q**), quintuplet (**qt**), sextuplet (**sex**), multiplet (**m**).

²⁶⁵ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

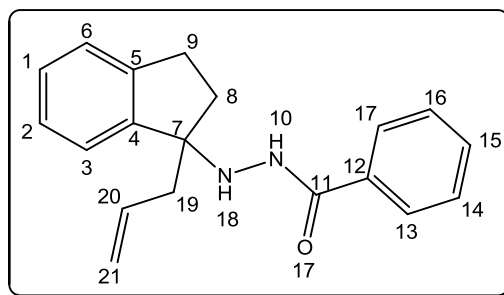
N' -(2,3-Dihydro-1*H*-indèn-1-ylidène)benzohydrazide 1⁹²

Sous atmosphère d'argon, 2.00 g (15 mmol) de 1-indanone sont mis en solution dans 18 mL de méthanol. A cette solution, 2.06 g (15 mmol) de benzoylhydrazide et 20 μ L d'acide acétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 65°C puis concentré. Le brut réactionnel est recristallisé dans un mélange de *n*-pentane et d'acétate d'éthyle puis filtré sur fritté. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc et directement engagé dans l'étape suivante sans étape de purification.

Rendement : 92%

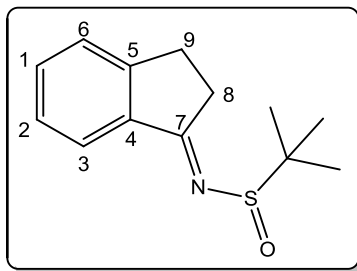
Rf : 0.32 (DCM/MeOH : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 2.82-2.88 (m, 2H, **H₈**) ; 3.18-3.23 (m, 2H, **H₉**) ; 7.28-7.59 (m, 7H, **H_{Ar}**) ; 7.80-7.94 (m, 2H, **H₁₃** et **H₁₇**).

N' -(1-Allyl-2,3-Dihydro-1H-indèn-1-ylidène)benzohydrazide **2**⁹² $C_{19}H_{20}N_2O$ MM = 292.37 g.mol⁻¹

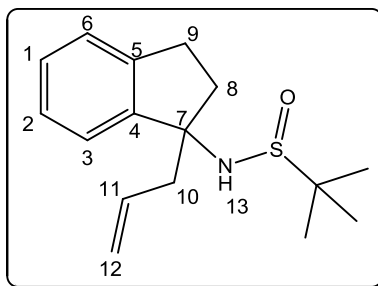
Sous atmosphère d'argon, 1.5 g (6 mmol) du composé **1** sont mis en solution dans 30 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C et 9 mL (15 mmol) de bromure d'allylmagnésium sont ajoutés goutte à goutte pendant 10 minutes. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 30 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl saturée, le brut est concentré afin d'éliminer le tétrahydrofurane puis introduit dans une ampoule à décanter et extrait trois fois avec 20 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur jusqu'à dichlorométhane/méthanol : 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une cire jaune.

Rendement : 31%**R_f** : 0.38 (EP/AcOEt : 80/20).**RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz)** : δ = 2.14-2.21 (m, 2H, **H₈**) ; 2.59-2.65 (m, 2H, **H₉**) ; 2.76-3.08 (m, 2H, **H₁₉**) ; 5.11-5.23 (m, 2H, **H₂₁**) ; 5.40 (s, 1H, **H₁₈**) ; 5.75-5.91 (m, 1H, **H₂₀**) ; 7.12 (s, 1H, **H₁₀**) ; 7.24-7.29 (m, 2H, **H_{Ar}**) ; 7.29-7.35 (m, 5H, **H_{Ar}**) ; 7.57-7.61 (m, 2H, **H₁₃** et **H₁₇**).

(E)-N-1(2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylidene)-2-méthylpropane-2-sulfonamide **3**⁹⁹ $C_{13}H_{17}NO_2$ MM = 235.35 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 3.63 g (28 mmol) de 1-indanone sont mis en solution dans 28 mL de toluène fraîchement distillé. A cette solution, 5 g (41 mmol) de 2-méthyl-2-propanesulfonamide et 10 mL (28 mmol) de *tert*-butoxyde de zirconium (IV) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Après l'ajout de 40 mL d'une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée et 100mL d'acétate d'éthyle, le brut réactionnel est laissé reposer (sans agitation) pendant 30 minutes puis filtré sur fritté. Le filtrat est ensuite introduit dans une ampoule à décanter et la phase organique est récupérée puis séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur jusqu'à éther de pétrole/acétate d'éthyle : puis 70/30), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 48%**Rf** : 0.28 (EP/AcOEt : 80/20).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.32 (s, 9H, **H_{t-Bu}**) ; 3.01-3.18 (m, 3H, **H₈** et **H₉**) ; 3.41-3.51 (m, 1H, **H₈**) ; 7.32 (t, *J* = 7.7Hz, 1H, **H₂**) ; 7.40 (d, *J* = 7.7Hz, 1H, **H₆**) ; 7.50 (t, *J* = 7.7Hz, 1H, **H₁**) ; 7.81 (d, *J* = 7.7Hz, 1H, **H₃**).

N-(1-Allyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-2-méthylpropane-2-sulfinamide **4** $C_{16}H_{23}NOS$ MM = 277.42 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 3.26 g (13.9 mmol) du composé **3** sont mis en solution dans 70 mL de 2-méthyltétrahydrofurane. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 16.6 mL (solution à 1M dans le THF, 16.6 mmol) de bromure d'allylmagnésium. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 80 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur jusqu'à éther de pétrole/acétate d'éthyle : 50/50), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

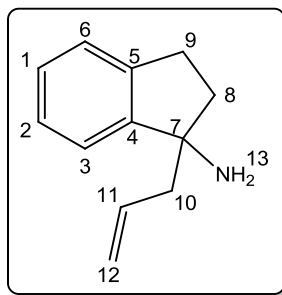
Rendement : 52%**Rf** : 0.31 (EP/AcOEt : 70/30).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.16 (s, 9H, **H_{t-Bu}**) ; 2.28-2.36 (m, 1H, **H₈**) ; 2.46-2.54 (m, 1H, **H₈**) ; 2.60-2.62 (d, *J* = 7.3Hz, 2H, **H₁₀**) ; 2.82-2.90 (m, 1H, **H₉**) ; 3.06-3.14 (m, 1H, **H₉**) ; 3.67 (s, 1H, **H₁₃**) ; 5.16-5.20 (m, 2H, **H₁₂**) ; 5.72-5.82 (m, 1H, **H₁₁**) ; 7.21-7.25 (m, 4H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.7 (3XCH₃, **C_{t-Bu}**) ; 29.8 (**C₉**) ; 38.1 (**C₈**) ; 46.2 (**C₁₀**) ; 56.0 (**C_q**, **C_{t-Bu}**) ; 68.6 (**C₇**) ; 119.7 (**C₁₂**) ; 123.8 (**C_{Ar}**) ; 125.0 (**C_{Ar}**) ; 126.5 (**C_{Ar}**) ; 128.2 (**C_{Ar}**) ; 133.4 (**C₁₁**) ; 144.0 (**C₅**) ; 145.2 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3206, 2952, 1046.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₆H₂₄NOS [M+H]⁺ : 278.1573, exp. : 278.1571; *m/z* calc. pour C₁₆H₂₃NNaOS [M+Na]⁺ : 300.1392, exp. : 300.1390.

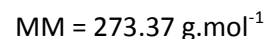
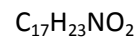
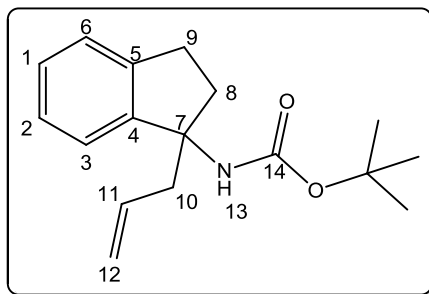
1-Allyl-2,3-Dihydro-1*H*-indèn-1-amine **5**⁹² $C_{12}H_{15}N$ MM = 173.25 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 125 mg (0.45 mmol) du composé **4** sont mis en solution dans 1.5 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C et 0.45 mL (solution à 4.0 M dans le dioxane, 1.8 mmol) d'acide chlorhydrique sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 2 mL eau distillée, le brut est basifié à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 2 M. et extrait trois fois avec 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une cire jaune.

Rendement : quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 1.77 (s, 2H, **H**₁₃) ; 1.85-1.97 (m, 1H, **H**₈) ; 2.23-2.33 (m, 1H, **H**₈) ; 2.36-2.49 (m, 2H, **H**₁₀) ; 2.80-2.97 (m, 2H, **H**₉) ; 5.10-5.18 (m, 2H, **H**₁₂) ; 5.70-5.87 (m, 1H, **H**₁₁) ; 7.20-7.26 (m, 4H, **H**_{Ar}).

Rf : 0.09 (EP/AcOEt : 80/20).

tert-Butyl (1-allyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)carbamate **6**

Sous atmosphère d'argon, 1.97 g (7.1 mmol) du composé **4** sont mis en solution dans 12 mL de méthanol. A cette solution, 7.1 mL (solution à 4.0 M dans le dioxane, 28.5 mmol) d'acide chlorhydrique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante puis concentré. Le brut est dilué dans 18 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé et 4.9 mL (35.6 mmol) de triéthylamine sont additionnés. Le milieu réactionnel est alors agité à reflux pendant 10 minutes puis 2.48 g (11.4 mmol) de dicarbonate de *di-tert*-butyle sont ajoutés. Le reflux est maintenu pendant encore 2 heures. Après concentration du milieu réactionnel et ajout de 40 mL d'eau distillée, le brut est extrait trois fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 96%

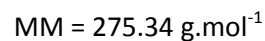
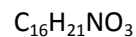
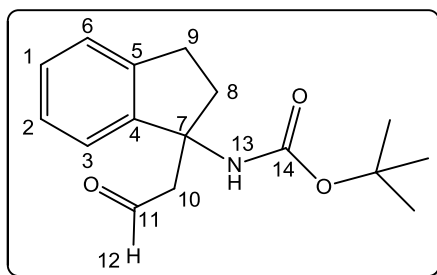
Rf : 0.87 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.37 (s, 9H, H_{t-Bu}) ; 2.25-2.35 (m, 1H, H₈) ; 2.44-2.52 (m, 1H, H₈) ; 2.58-2.74 (m, 2H, H₁₀) ; 2.81-2.89 (m, 1H, H₉) ; 2.94-3.01 (m, 1H, H₉) ; 4.90 (s, 1H, H₁₃) ; 5.09-5.14 (m, 2H, H₁₂) ; 5.65-5.75 (m, 1H, H₁₁) ; 7.18-7.29 (m, 4H, H₁, H₂, H₃ et H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 28.3 (3XCH₃, C_{t-Bu}) ; 29.8 (C₉) ; 37.3 (C₈) ; 43.8 (C₁₀) ; 65.6 (C₇) ; 78.5 (C_q, C_{t-Bu}) ; 118.9 (C₁₂) ; 122.8 (C_{Ar}) ; 124.9 (C_{Ar}) ; 126.3 (C_{Ar}) ; 127.7 (C_{Ar}) ; 133.4 (C₁₁) ; 141.6 (C₅) ; 146.3 (C₄) ; 156.4 (C₁₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3279, 2970, 1687, 1165, 762.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₇H₂₄NO₂ [M+H]⁺ : 274.1801, exp. : 274.1802; *m/z* calc. pour C₁₇H₂₃NNaO₂ [M+Na]⁺ : 296.1621, exp. : 296.1622.

tert-Butyl (1-(2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)carbamate **7**

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon tricol, 200 mg (0.73 mmol) du composé **6** sont mis en solution dans 30 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C à l'aide d'un bain de glace carbonique et d'acétone. Après 5 minutes à -78°C , l'ozone est introduit dans le milieu par bullage jusqu'à ce que la solution prenne une coloration bleue persistante. Toujours à -78°C , après élimination de l'ozone en excès, 380 mg (1.45 mmol) de triphénylphosphine sont introduits. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2h. Après concentration et purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 80/20), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 92%

Pf: $85\text{-}87^\circ\text{C}$.

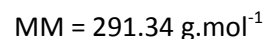
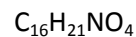
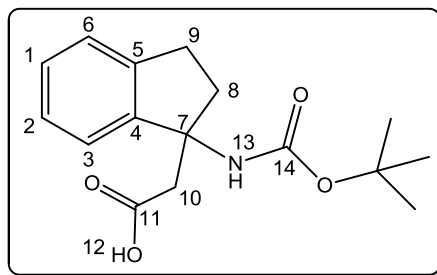
Rf : 0.60 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.41 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 2.39-2.57 (m, 2H, H_8) ; 2.86-3.22 (m, 4H, H_9 et H_{10}) ; 5.03 (s, 1H, H_{13}) ; 7.16-7.37 (m, 4H, H_{Ar}) ; 9.78 (s, 1H, H_{12}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 28.3 (3 $\times\text{CH}_3$, $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.7 (C_9) ; 39.0 (C_8) ; 50.8 (C_{10}) ; 63.9 (C_7) ; 79.8 (C_q , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 123.1 (C_{Ar}) ; 125.2 (C_{Ar}) ; 127.0 (C_{Ar}) ; 128.5 (C_{Ar}) ; 142.7 (C_5) ; 145.1 (C_4) ; 154.7 (C_{14}) ; 201.1 (C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3404, 2976, 1721, 1702, 1504, 1250, 1169, 765.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 276.1594, exp. : 276.1593; m/z calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 298.1413, exp. : 298.1412.

Acide 2-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétique **8**

Sous atmosphère d'argon, 175 mg (0.64 mmol) du composé **6** sont mis en solution dans 6 mL d'un mélange de tétrachlorométhane/acétonitrile/eau distillé 1:1:2. A cette solution, 548 mg (2.5 mmol) de périodate de sodium et 13 mg (0.06 mmol) de chlorure de ruthénium hydraté sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à température ambiante puis 7 mg (0.03 mmol) de chlorure de ruthénium hydraté sont rajoutés puis le milieu réactionnel est agité encore 15 heures à température ambiante. Après l'ajout d'eau distillée, le brut est extrait trois fois avec 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après concentration et purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 40/60), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 65%

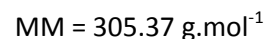
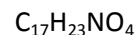
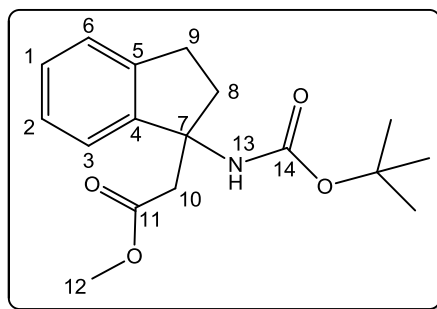
Rf : 0.38 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.34 (s, 9H, $\text{H}_{\text{t-Bu}}$); 2.41-2.57 (m, 2H, H_8); 2.85-3.08 (m, 4H, H_9 et H_{10}); 7.20-7.24 (m, 3H, H_{Ar}); 7.36 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 28.2 (3 \times CH_3 , $\text{C}_{\text{t-Bu}}$); 29.5 (C_9); 29.6 (C_{10}); 38.2 (C_8); 64.1 (C_7); 83.8 (C_q , $\text{C}_{\text{t-Bu}}$); 123.0 (C_{Ar}); 125.0 (C_{Ar}); 126.7 (C_{Ar}); 128.2 (C_{Ar}); 142.8 (C_5); 144.9 (C_4); 154.5 (C_{14}); 173.3 (C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3350, 2975, 1705, 1688, 1479, 1158, 757.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 292.1543, exp. : 292.1539; m/z calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 314.1363, exp. : 314.1361.

2-(1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétate de méthyle **9**

Sous atmosphère d'argon, 150 mg (0.50 mmol) du composé **8** sont mis en solution dans 1.7 mL de diméthylformamide. A cette solution, 140 mg (1 mmol) de carbonate de potassium sont ajoutés puis après 15 minutes d'agitation à température ambiante, 0.05 mL (0.76 mmol) d'iodométhane sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. Après l'ajout de 20 mL d'eau distillée et 10 mL d'acétate d'éthyle et la séparation des deux phases, la phase organique est lavée trois fois avec 10 mL de d'eau distillée, séchée sur $MgSO_4$ anhydre et concentrée. Après concentration et purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 71%

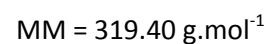
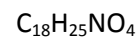
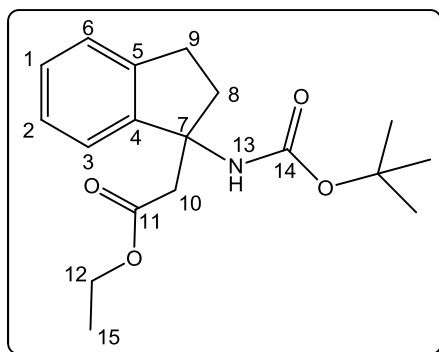
Rf : 0.82 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN 1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.37 (s, 9H, H_{t-Bu}) ; 2.35-2.42 (m, 1H, H_8) ; 2.53-2.61 (m, 1H, H_8) ; 2.83-2.92 (m, 2H, H_9 et H_{10}) ; 2.96-3.06 (m, 2H, H_9 et H_{10}) ; 3.65 (s, 3H, H_{12}) ; 5.48 (s, 1H, H_{13}) ; 7.17-7.30 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 28.3 (3XCH₃, C_{t-Bu}) ; 30.0 (C_9) ; 38.0 (C_8) ; 42.4 (C_{10}) ; 52.0 (C_{12}) ; 64.2 (C_7) ; 79.3 (C_q , C_{t-Bu}) ; 122.8 (C_{Ar}) ; 125.0 (C_{Ar}) ; 126.5 (C_{Ar}) ; 128.1 (C_{Ar}) ; 142.5 (C_5) ; 145.1 (C_4) ; 154.5 (C_{14}) ; 171.3 (C_{11}).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2975, 1712, 1689, 1495, 1157, 760.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{17}H_{24}NO_4$ [M+H]⁺ : 306.1699, exp. : 306.1698; m/z calc. pour $C_{17}H_{23}NNaO_4$ [M+Na]⁺ : 328.1519, exp. : 328.1517.

2-(1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétate d'éthyle **10**

Sous atmosphère d'argon, 1.75 g (4.5 mmol) du composé **8** sont mis en solution dans 17 mL de diméthylformamide. A cette solution, 1.2 g (18.9 mmol) de carbonate de potassium sont ajoutés puis après 15 minutes d'agitation à température ambiante, 0.55 mL (6.7 mmol) d'iodoéthane sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. Après l'ajout de 60 mL d'eau distillée et 30 mL d'acétate d'éthyle et la séparation des deux phases, la phase organique est lavée trois fois avec 30 mL de d'eau distillée, séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après concentration et purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 78%

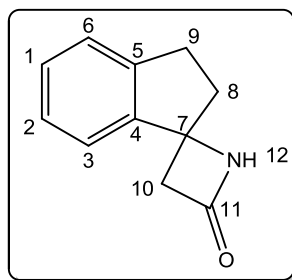
Rf : 0.85 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.20 (t, J = 7.1Hz, 1H, H_{15}) ; 1.37 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 2.35-2.42 (m, 1H, H_8) ; 2.54-2.61 (m, 1H, H_8) ; 2.80-3.05 (m, 4H, H_9 et H_{10}) ; 4.10 (q, J = 7.1Hz, 1H, H_{12}) ; 5.52 (s, 1H, H_{13}) ; 7.15-7.30 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.1 (C_{15}) ; 28.3 (3 $\times\text{CH}_3$, $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.8 (C_9) ; 37.9 (C_8) ; 42.7 (C_{10}) ; 60.5 (C_{12}) ; 64.2 (C_7) ; 79.3 (C_q , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 122.9 (C_{Ar}) ; 125.0 (C_{Ar}) ; 126.5 (C_{Ar}) ; 128.1 (C_{Ar}) ; 142.5 (C_5) ; 145.3 (C_4) ; 154.5 (C_{14}) ; 170.9 (C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2972, 1711, 1690, 1495, 1160, 762.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 320.1856, exp. : 320.1856; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 342.1676, exp. : 342.1677.

Spiro[azétidine-2,1'-indane]-4-one **11** $C_{11}H_{11}NO$ MM = 173.21 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 23 mg (0.11 mmol) du composé **9** sont mis en solution dans 1.1 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 43 mg (0.17 mmol) de DABAL-Me₃ sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité 15 heures à 70°C. Après retour à température ambiante et traitement du milieu réactionnel à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1 M, les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est basifiée à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis extraite trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. Cette deuxième phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 80/20 jusqu'à 60/40), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide jaune.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir du composé **9** ou **10**) : 53-55%

Pf: 87-89 °C.

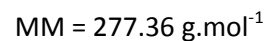
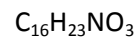
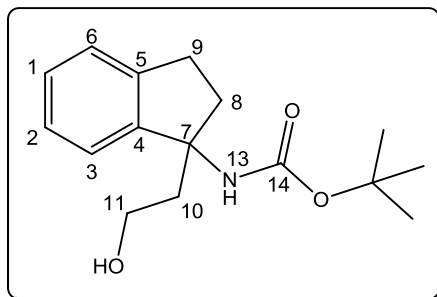
Rf : 0.30 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.36-2.44 (m, 1H, **H₈**) ; 2.48-2.54 (m, 1H, **H₈**) ; 2.90-3.02 (m, 2H, **H₉**) ; 3.10 (d, *J* = 14.8Hz, 1H, **H₁₀**) ; 3.21 (d, *J* = 14.8Hz, 1H, **H₁₀**) ; 6.06 (s, 1H, **H₁₂**) ; 7.23-7.30 (m, 3H, **H_{Ar}**) ; 7.39-7.43 (m, 1H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.3 (**C₉**) ; 37.6 (**C₈**) ; 52.0 (**C₁₀**) ; 63.4 (**C₇**) ; 122.0 (**C_{Ar}**) ; 125.0 (**C_{Ar}**) ; 127.3 (**C_{Ar}**) ; 128.7 (**C_{Ar}**) ; 143.0 (**C₅**) ; 143.5 (**C₄**) ; 167.7 (**C₁₁**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3206, 2920, 1737, 1713, 1468, 1306, 1191, 758.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₁H₁₂NO [M+H]⁺ : 174.0913, exp. : 174.0912; *m/z* calc. pour C₁₁H₁₁NNaO [M+Na]⁺ : 196.0732, exp. : 196.0731.

tert-Butyl (1-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)carbamate **12**

Sous atmosphère d'argon, 120 mg (0.43 mmol) du composé **6** sont mis en solution dans 3 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis 17 mg (0.43 mmol) de borohydrure de sodium sont ajoutés. La solution est agitée 30 minutes à température ambiante. Après concentration du brut réactionnel et ajout de 5 mL d'eau distillée, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore et directement engagé sans étape de purification.

Rendement : quantitatif

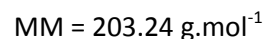
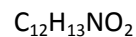
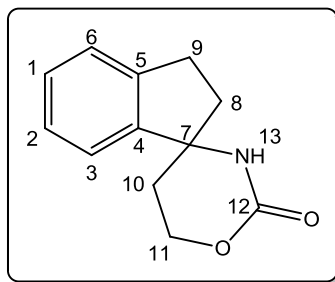
Rf : 0.53 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.36 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 2.02-2.19 (m, 2H, H_{10}) ; 2.28-2.39 (m, 1H, H_8) ; 2.58-2.66 (m, 1H, H_8) ; 2.82-2.90 (m, 1H, H_9) ; 2.94-3.02 (m, 1H, H_9) ; 3.75-3.81 (m, 2H, H_{11}) ; 5.47 (s, 1H, H_{13}) ; 7.19-7.28 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 28.3 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.7 (C_9) ; 37.6 (C_8) ; 59.7 (C_{10}) ; 65.8 (C_7) ; 79.3 (C_q , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 122.5 (C_{Ar}) ; 125.1 (C_{Ar}) ; 126.5 (C_{Ar}) ; 127.9 (C_{Ar}) ; 142.5 (C_5) ; 146.8 (C_4) ; 155.1 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3350, 2931, 1682, 1510, 1163, 1056, 756.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.1751, exp. : 278.1752; m/z calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 300.1570, exp. : 300.1570.

Spiro[indane-1,4'-[1,3]oxazinan]-2'-one **14**

Sous atmosphère d'argon, 109 mg (0.39 mmol) du composé **12** sont mis en solution dans 2 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 5 mg (0.04 mmol) de 4-diméthylaminopyridine, 90 μL (0.80 mmol) de triéthylamine suivi de 75 mg (0.39 mmol) de chlorure de 4-toluènesulfonyl sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Après l'ajout de 10 mL d'eau distillée, le brut est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Le produit **13** obtenu (Rf : 0.48, EP/AcOEt 80/20) est réengagé directement sans étape de purification.

Sous atmosphère d'argon, 23 mg (0.57 mmol) d'hydrure de sodium sont mis en suspension dans 2 mL de N,N-diméthylformamide fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis 140 mg (0.38 mmol) du composé **6** (préalablement dilué dans 0.5 mL de solvant) sont introduits. La solution est agitée 2 heures à température ambiante. Après ajout de 20 mL d'une solution aqueuse de NaCl saturée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 25 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide marron.

Rendement (déterminé sur trois étapes à partir du composé **7**) : 63%

Pf : 179-181 °C.

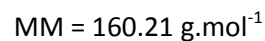
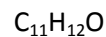
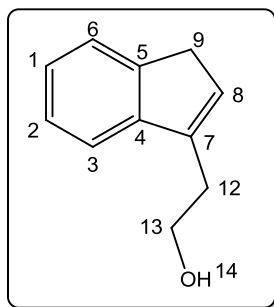
Rf : 0.60 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.98-2.04 (m, 2H, H_{10}) ; 2.15-2.23 (m, 1H, H_8) ; 2.32-2.38 (m, 1H, H_8) ; 2.84-3.01 (m, 2H, H_9) ; 4.32-4.43 (m, 2H, H_{11}) ; 5.71 (s, 1H, H_{13}) ; 7.23-7.32 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 28.7 (C_9) ; 32.5 (C_{10}) ; 41.3 (C_8) ; 64.3 (C_{11}) ; 64.7 (C_7) ; 122.8 (C_{Ar}) ; 125.2 (C_{Ar}) ; 127.3 (C_{Ar}) ; 128.7 (C_{Ar}) ; 141.8 (C_5) ; 145.7 (C_4) ; 153.8 (C_{12}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3215, 2917, 1689, 1413, 1318, 1077, 756.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.1019, exp. : 204.1016; m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 226.0838, exp. : 226.0837.

2-(1*H*-Indèn-3-yl)éthanol **15**

Sous atmosphère d'argon, 45 mg (0.16 mmol) du composé **13** sont mis en solution dans 0.3 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis 0.16 mL (solution à 4.0 M dans le dioxane, 0.65 mmol) d'acide chlorhydrique sont introduits. La solution est agitée 30 minutes à température ambiante. Après concentration de la solution et ajout de 5 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 46%

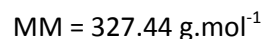
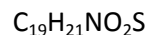
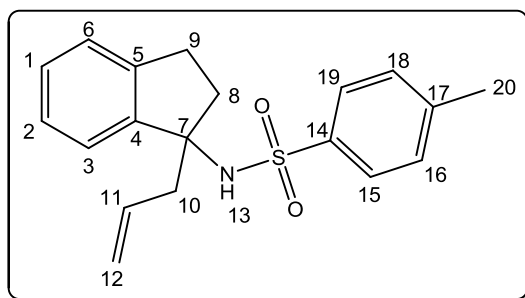
Rf : 0.62 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) : δ = 1.46 (t, J = 6.2Hz, 1H, H_{14}) ; 2.87 (td, J_{12-13} = 6.2Hz, J_{12-14} = 1.4Hz, 2H, H_{12}) ; 3.37 (d, J = 1.4Hz, 2H, H_9) ; 3.95 (q, J = 6.2Hz, 2H, H_{13}) ; 6.34 (s, 1H, H_8) ; 7.22 (t, J = 7.4Hz, 1H, H_1) ; 7.31 (t, J = 7.4Hz, 1H, H_2) ; 7.38 (d, J = 7.5Hz, 1H, H_3) ; 7.48 (t, J = 7.3Hz, 1H, H_6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101MHz) : δ = 31.2 (C_{12}) ; 37.9 (C_9) ; 61.1 (C_{13}) ; 118.9 (C_3) ; 123.9 (C_6) ; 124.8 (C_1) ; 126.1 (C_2) ; 130.0 (C_8) ; 140.8 (C_7) ; 144.4 (C_5) ; 144.9 (C_4).

IR (ATR-D) $^{cm-1}$: ν = 3372, 2924, 1713, 1057, 760.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{11}H_{13}O$ $[M+H]^+$: 161.0961, exp. : 161.0958.

N-(1-Allyl-2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)4-méthylbenzènesulfonamide **16**

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.18 mmol) du composé **4** sont mis en solution dans 0.3 mL de méthanol. A cette solution, 0.2 mL (solution à 4.0 M dans le dioxane, 0.8 mmol) d'acide chlorhydrique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante puis concentré. Le brut est dilué dans 1 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 0.12 mL (0.9 mmol) de triéthylamine, 2 mg (0.02 mmol) de 4-diméthylaminopyridine suivi de 51 mg (0.27 mmol) de chlorure de 4-toluènesulfonyle sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. Après ajout de 5 mL d'eau distillée, la phase organique est récupérée puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide beige.

Rendement : 83%

Pf : 118-120 °C.

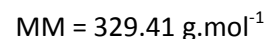
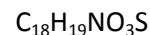
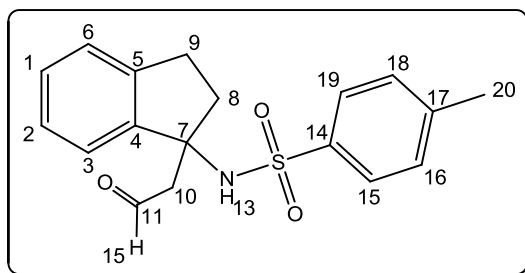
Rf : 0.66 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.13-2.20 (m, 1H, H_8) ; 2.36 (s, 3H, H_{20}) ; 2.39-2.46 (m, 1H, H_8) ; 2.59-2.64 (m, 1H, H_{10}) ; 2.69-2.79 (m, 2H, H_9 et H_{10}) ; 2.85-2.92 (m, 1H, H_9) ; 4.84 (s, 1H, H_{13}) ; 5.11-5.16 (m, 2H, H_{12}) ; 5.60-5.71 (m, 1H, H_{11}) ; 6.98-7.16 (m, 6H, H_1 , H_2 , H_3 , H_6 , H_{16} et H_{18}) ; 7.46 (d, J = 8.3Hz, 2H, H_{15} et H_{19}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 21.4 (C_{20}) ; 29.9 (C_9) ; 37.8 (C_8) ; 44.8 (C_{10}) ; 69.1 (C_7) ; 119.8 (C_{12}) ; 124.1 (C_{Ar}) ; 124.7 (C_{Ar}) ; 126.1 (C_{Ar}) ; 126.8 (C_{15} et C_{19}) ; 128.2 (C_{Ar}) ; 129.1 (C_{16} et C_{18}) ; 132.8 (C_{11}) ; 139.5 (C_5) ; 142.6 (C_{20}) ; 143.3 (C_{14}) ; 143.6 (C_4).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3260, 3039, 2918, 1311, 1148, 989.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 350.1185, exp. : 350.1185.

4-Méthyl-N-(1-(2-oxoéthyl)-2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)benzènesulfonamide **17**

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon tricol, 121 mg (0.37 mmol) du composé **16** sont mis en solution dans 15 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C à l'aide d'un bain de glace carbonique et d'acétone. Après 5 minutes à -78°C , l'ozone est introduit dans le milieu par bullage jusqu'à ce que la solution prenne une coloration bleue persistante. Toujours à -78°C , après élimination de l'ozone en excès, 145 mg (0.55 mmol) de triphénylphosphine sont introduits. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Après concentration et purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 60/40), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide jaune.

Rendement : 89%

Pf : $133\text{-}135^\circ\text{C}$.

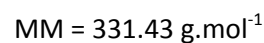
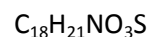
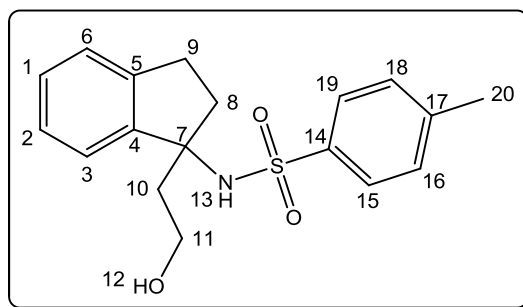
Rf : 0.73 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.04-2.13 (m, 1H, **H₈**) ; 2.36 (s, 3H, **H₂₀**) ; 2.50-2.57 (m, 1H, **H₈**) ; 2.69-2.76 (m, 1H, **H₉**) ; 2.80-2.88 (m, 1H, **H₉**) ; 3.05 (d, $J = 18.7\text{Hz}$, 1H, **H₁₀**) ; 3.34 (d, $J = 18.7\text{Hz}$, 1H, **H₁₀**) ; 5.37 (s, 1H, **H₁₃**) ; 7.06-7.15 (m, 5H, **H₁**, **H₂**, **H₃**, **H₁₆** et **H₁₈**) ; 7.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, **H₆**) ; 7.47 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H, **H₁₅** et **H₁₉**) ; 9.75 (s, 1H, **H₁₅**).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.4 (**C₂₀**) ; 29.8 (**C₉**) ; 40.1 (**C₈**) ; 52.1 (**C₁₀**) ; 66.6 (**C₇**) ; 124.5 (**C₆**) ; 124.9 (**C_{Ar}**) ; 126.5 (**C_{Ar}**) ; 126.8 (**C₁₅** et **C₁₉**) ; 128.8 (**C_{Ar}**) ; 129.2 (**C₁₆** et **C₁₈**) ; 138.9 (**C₅**) ; 142.2 (**C₁₇**) ; 142.9 (**C₁₄**) ; 143.4 (**C₄**) ; 200.6 (**C₁₁**).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 3279, 2950, 1710, 1417, 1306, 1153, 761$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 352.0978, exp. : 352.0982.

N-(1-(2-Hydroxyéthyl)-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)4-méthylbenzènesulfonamide **18**

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (0.30 mmol) du composé **17** sont mis en solution dans 2 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis 12 mg (0.30 mmol) de borohydrure de sodium sont ajoutés. La solution est agitée une heure à température ambiante. Après concentration du brut réactionnel et ajout de 5 mL d'eau distillée, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc et directement engagé dans l'étape suivante sans étape de purification.

Rendement : quantitatif

Pf: 148-150 °C.

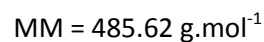
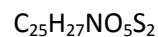
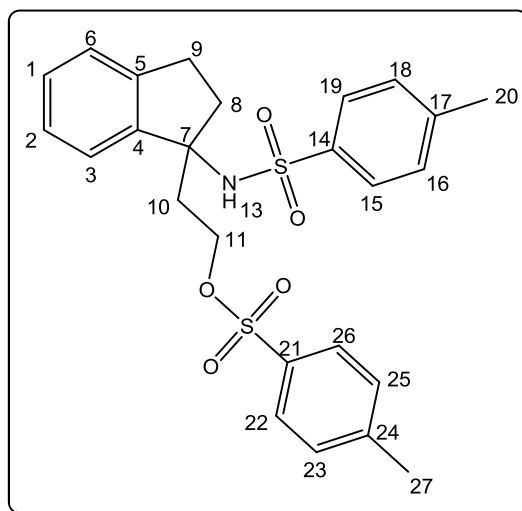
Rf : 0.62 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.99-2.23 (m, 3H, H_8 et H_{10}) ; 2.36 (s, 3H, H_{20}) ; 2.54-2.61 (m, 1H, H_8) ; 2.70-2.77 (m, 1H, H_9) ; 2.89-2.96 (m, 1H, H_9) ; 3.83 (s, 2H, H_{11}) ; 6.01 (s, 1H, H_{13}) ; 6.96-7.15 (m, 6H, H_1 , H_2 , H_3 , H_6 , H_{16} et H_{18}) ; 7.46 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H, H_{15} et H_{19}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 21.4 (C_{20}) ; 29.7 (C_9) ; 38.6 (C_8) ; 41.5 (C_{10}) ; 59.7 (C_{11}) ; 69.3 (C_7) ; 124.2 (C_{Ar}) ; 124.8 (C_{Ar}) ; 126.1 (C_{Ar}) ; 126.7 (C_{15} et C_{19}) ; 128.1 (C_{Ar}) ; 129.1 (C_{16} et C_{18}) ; 139.6 (C_5) ; 142.5 (C_{17}) ; 142.9 (C_{14}) ; 143.5 (C_4).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3421, 3132, 2943, 1311, 1145, 762.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.1315, exp. : 332.1316; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 354.1134, exp. : 354.1134.

2-(1-(4-Methylphenylsulfonamido)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate **19**

Sous atmosphère d'argon, 79 mg (0.24 mmol) du composé **18** sont mis en solution dans 1.2 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 3 mg (0.04 mmol) de 4-diméthylaminopyridine, 50 μL (0.36 mmol) de triéthylamine suivi de 50 mg (0.26 mmol) de chlorure de 4-toluènesulfonyl sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1 heures à température ambiante. Après l'ajout de 10 mL d'eau distillée, le brut est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune et directement engagé dans l'étape suivante sans étape de purification.

Rendement : quantitatif

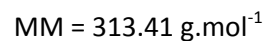
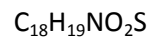
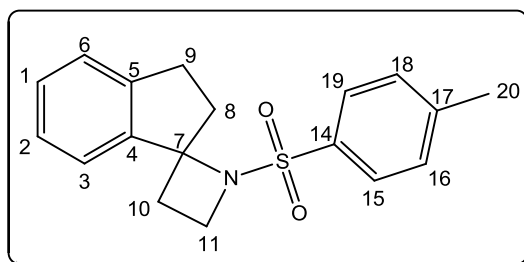
Rf : 0.48 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.03-2.10 (m, 1H, H_{10}) ; 2.23-2.32 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.35 (s, 3H, H_{20}) ; 2.46 (s, 3H, H_{27}) ; 2.48-2.54 (m, 1H, H_8) ; 2.65-2.89 (m, 2H, H_9) ; 4.06-4.12 (m, 1H, H_{11}) ; 4.20-4.26 (m, 1H, H_{11}) ; 4.95 (s, 1H, H_{13}) ; 7.00-7.14 (m, 6H, H_1 , H_2 , H_3 , H_6 , H_{16} et H_{18}) ; 7.33 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H, H_{23} et H_{25}) ; 7.41 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H, H_{15} et H_{19}) ; 7.74 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H, H_{22} et H_{26}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 21.4 (C_{20}) ; 21.7 (C_{27}) ; 29.8 (C_9) ; 37.6 (C_8) ; 40.0 (C_{10}) ; 67.0 (C_{11}) ; 68.0 (C_7) ; 124.1 (C_{Ar}) ; 124.9 (C_{Ar}) ; 126.4 (C_{Ar}) ; 126.6 (C_{15} et C_{19}) ; 127.9 (C_{22} et C_{26}) ; 128.6 (C_{Ar}) ; 129.2 (C_{16} et C_{18}) ; 129.9 (C_{23} et C_{25}) ; 132.8 (C_{21}) ; 139.0 (C_{24}) ; 142.4 (C_5) ; 142.8 (C_{17}) ; 143.2 (C_{14}) ; 144.9 (C_4).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3264, 3067, 2924, 1456, 1329, 1152, 661.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 503.1669, exp. : 503.1668; m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 508.1223, exp. : 508.1221.

1-Tosylspiro[azétidine-2,1'-indane] **20**

Sous atmosphère d'argon, 19 mg (0.47 mmol) d'hydruure de sodium sont mis en suspension dans 2.5 mL de N,N-diméthylformamide fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis 152 mg (0.31 mmol) du composé **19** (préalablement dilué dans 0.5 mL de solvant) sont introduits. La solution est agitée 30 minutes à température ambiante. Après ajout de 20 mL d'une solution aqueuse de NaCl saturée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 25 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une gomme jaune avec une pureté de 94% déterminée par HPLC (conditions : Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2.1*150mm; 1.8 μm ; H₂O + 0.1% HCOOH/CH₃CN + 0.1% HCOOH ; t = 40 °C ; V_i = 5μL, d = 0.25 mL/min).

Rendement (déterminé sur trois étapes à partir du composé **17**) : 84%

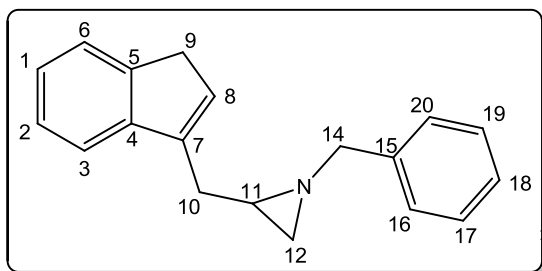
Rf : 0.67 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.16-2.23 (m, 1H, H₈) ; 2.37 (s, 3H, H₂₀) ; 2.40-2.54 (m, 2H, H₁₀) ; 2.74-2.81 (m, 1H, H₉) ; 2.87-2.94 (m, 1H, H₈) ; 3.27-3.33 (m, 1H, H₉) ; 3.87-3.93 (m, 1H, H₁₁) ; 3.98-4.03 (m, 1H, H₁₁) ; 6.90-6.92 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7.05 (d, J = 8.2Hz, 2H, H₁₆ et H₁₈) ; 7.18 (d, J = 8.2Hz, 2H, H₁₅ et H₁₉) ; 7.20-7.24 (m, 2H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.4 (C₂₀) ; 30.0 (C₉) ; 30.5 (C₁₀) ; 39.6 (C₈) ; 46.5 (C₁₁) ; 81.3 (C₇) ; 123.4 (C_{Ar}) ; 124.9 (C_{Ar}) ; 126.4 (C_{Ar}) ; 127.2 (C₁₅ et C₁₉) ; 128.6 (C_{Ar}) ; 129.1 (C₁₆ et C₁₈) ; 136.2 (C₅) ; 142.1 (C₁₇) ; 142.5 (C₁₄) ; 144.9 (C₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3276, 3065, 2923, 1715, 1456, 1322, 1153, 1091, 764.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₈H₂₀NO₂S [M+H]⁺ : 314.1209, exp. : 314.1207; m/z calc. pour C₁₈H₁₉NNaO₂S [M+Na]⁺ : 336.1029, exp. : 336.1028.

2-((1*H*-indèn-3-yl)méthyl)-1-benzylaziridine **21**C₁₉H₁₉NMM = 261.36 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 339 mg (1.29 mmol) du composé **32** sont mis en solution dans 8 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 10 mL d'une solution de bicarbonate de sodium à 5% massique sont ajoutés. En parallèle, 490 mg (1.93 mmol) de diiode sont mis en solution dans 17 mL de dichlorométhane anhydre auxquels est ajoutée la première solution. Le milieu réactionnel est agité 16 heures à température ambiante. Après l'ajout de 10 mL d'une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ saturée, le brut est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

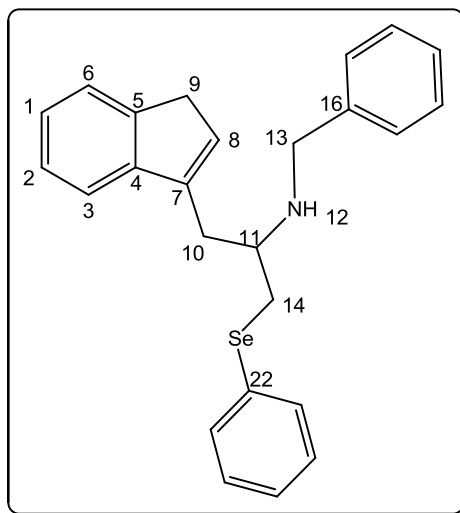
Rendement : 42%**Rf** : 0.22 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.50 (d, *J* = 6.1Hz, 1H, **H₁₂**) ; 1.76 (d, *J* = 3.5Hz, 1H, **H₁₂**) ; 1.83-1.88 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.58 (dd, *J* = 15.7Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, **H₁₀**) ; 2.76 (dd, *J* = 15.7Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, **H₁₀**) ; 3.28 (s, 2H, **H₉**) ; 3.46 (m, 2H, **H₁₄**) ; 6.22 (s, 1H, **H₈**) ; 7.17-7.46 (m, 9H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 31.6 (**C₁₀**) ; 34.1 (**C₁₂**) ; 37.9 (**C₉**) ; 38.5 (**C₁₁**) ; 64.8 (**C₁₄**) ; 119.1 (**C_{Ar}**) ; 123.7 (**C_{Ar}**) ; 124.6 (**C_{Ar}**) ; 126.0 (**C_{Ar}**) ; 127.0 (**C_{Ar}**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.3 (2**C_{Ar}**) ; 128.9 (**C₈**) ; 139.2 (**C₇**) ; 142.0 (**C₁₅**) ; 144.3 (**C₅**) ; 145.3 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3027, 2916, 1453, 1026, 768.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₉H₂₀N [M+H]⁺ : 262.1590, exp. : 262.1594.

N-Benzyl-3-(1*H*-indèn-3-yl)-2-(phénylsélanyle)propan-1-amine **22** $C_{25}H_{25}NSe$ MM = 418.43 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 204 mg (0.77 mmol) du composé **32** sont mis en solution dans 2.5 mL d'acétonitrile. A cette solution, 154 mg (1.45 mmol) de carbonate de sodium sont ajoutés. En parallèle, 435 mg (1.9 mmol) de bromure de phénylsélanyle sont mis en solution dans 7.5 mL d'acétonitrile puis ajoutés la première solution. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 10 mL d'une solution aqueuse de NaCl saturée, le brut est concentré puis dilué dans 10 mL de dichlorométhane et les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée avec de l'eau distillée, séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

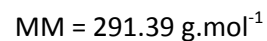
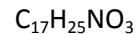
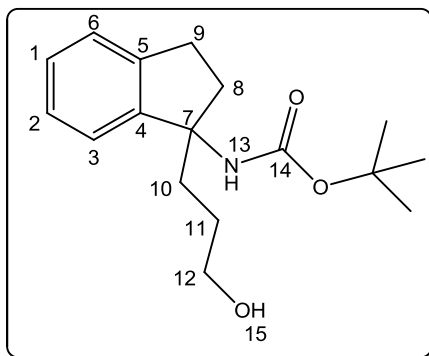
Rendement : 22%**Rf** : 0.47 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, **H₁₄**) ; 3.07-3.11 (m, 1H, **H₁₀**) ; 3.17-3.25 (m, 2H, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 3.34 (s, 1H, **H₉**) ; 3.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, **H₁₃**) ; 3.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, **H₁₃**) ; 6.20 (s, 1H, **H₈**) ; 7.20-7.28 (m, 11H, **H_{Ar}**) ; 7.47-7.48 (m, 3H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 33.1 (**C₁₄**) ; 33.8 (**C₁₀**) ; 37.9 (**C₉**) ; 51.3 (**C₁₃**) ; 55.1 (**C₁₁**) ; 119.2 (**C_{Ar}**) ; 123.7 (**C_{Ar}**) ; 124.7 (**C_{Ar}**) ; 126.1 (**C_{Ar}**) ; 126.8 (**C_{Ar}**) ; 126.9 (**C_{Ar}**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.3 (2**C_{Ar}**) ; 129.0 (2**C_{Ar}**) ; 130.5 (**C₈**) ; 132.5 (**C_{Ar}**) ; 132.6 (2**C_{Ar}**) ; 140.1 (**C₇**) ; 141.3 (**C₁₆**) ; 144.3 (**C₅**) ; 145.0 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3058, 2917, 1454, 732, 690.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₅H₂₆NSe [M+H]⁺ : 420.1225, exp. : 420.1225.

tert-Butyl (1-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)carbamate **23**

Sous atmosphère d'argon, 650 mg (2.38 mmol) du composé **6** sont mis en solution dans 25 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés 1.8 mL (solution à 2 M dans le THF, 3.60 mmol) d'un complexe BH₃.SMe₂, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Après l'ajout de 2 mL d'hydroxyde de sodium et 2 mL de peroxyde d'hydrogène, le mélange est dilué avec 10 mL de dichlorométhane puis lavé avec 10 mL d'une solution aqueuse de NaCl saturée et 10 mL d'eau distillée. La phase organique est recueillie, séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 60/40), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 76%

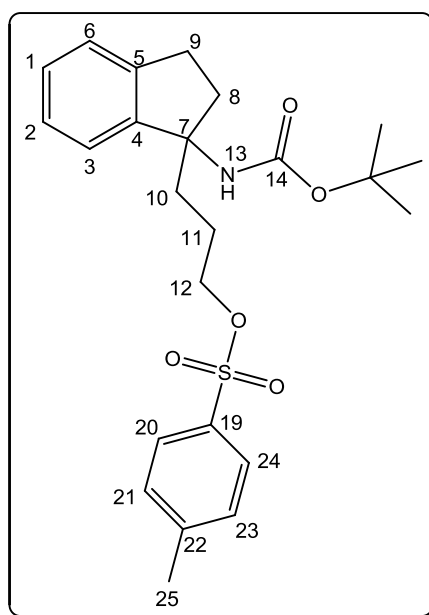
Rf : 0.33 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.37 (s, 9H, H_{t-Bu}) ; 1.48-1.59 (m, 2H, H₁₁) ; 1.89-2.14 (m, 2H, H₁₀) ; 2.27-2.36 (m, 1H, H₈) ; 2.43-2.49 (m, 1H, H₈) ; 2.82-2.91 (m, 1H, H₉) ; 2.94-3.01 (mt, 1H, H₉) ; 3.59 (t, J= 6.2Hz, 1H, H₁₂) ; 5.00 (s, 1H, H₁₃) ; 7.16-7.29 (m, 4H, H₁, H₂, H₃ et H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 27.5 (C₁₁) ; 28.3 (3XCH₃, C_{t-Bu}) ; 29.9 (C₉) ; 34.4 (C₁₀) ; 38.2 (C₈) ; 62.9 (C₁₂) ; 66.2 (C₇) ; 79.2 (C_q, C_{t-Bu}) ; 122.8 (C_{Ar}) ; 124.9 (C_{Ar}) ; 126.4 (C_{Ar}) ; 127.8 (C_{Ar}) ; 142.9 (C₅) ; 146.3 (C₄) ; 154.8 (C₁₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3349, 2932, 1688, 1478, 1163, 1060, 757.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₇H₂₆NO₃ [M+H]⁺ : 292.1907, exp. : 292.1908; *m/z* calc. pour C₁₇H₂₅NNaO₃ [M+Na]⁺ : 314.1727, exp. : 314.1726.

3-(1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)propyl 4-méthylbenzènesulfonate **24**C₂₄H₃₁NO₅SMM = 445.57 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.17 mmol) du composé **23** sont mis en solution dans 1 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 2 mg (0.02 mmol) de 4-diméthylaminopyridine, 0.07 mL (0.50 mmol) de triéthylamine suivi de 0.04 mL (0.25 mmol) de chlorure de 4-toluènesulfonyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Après l'ajout de 5 mL d'eau distillée, le brut est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 80/20), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 72%

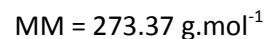
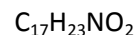
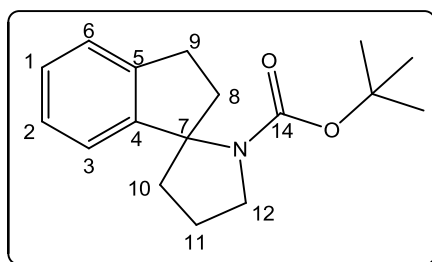
Rf : 0.83 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.37 (s, 9H, H_{t-Bu}) ; 1.51-1.67 (m, 2H, H₁₁) ; 1.85-2.07 (m, 2H, H₁₀) ; 2.21-2.31 (m, 1H, H₈) ; 2.35-2.48 (s et m, 4H, H₈ et H₂₅) ; 2.77-2.85 (m, 1H, H₉) ; 2.92-2.99 (m, 1H, H₉) ; 3.96 (t, J= 6.5Hz, 2H, H₁₂) ; 4.81 (s, 1H, H₁₃) ; 7.18-7.20 (m, 4H, H_{Ar}) ; 7.32 (d, J= 8Hz, 2H, H₂₁ et H₂₃) ; 7.74 (d, J= 8Hz, 2H, H₂₀ et H₂₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.6 (C₂₅) ; 24.1 (C₁₁) ; 28.3 (3XCH₃, C_{t-Bu}) ; 29.9 (C₉) ; 33.6 (C₁₀) ; 38.4 (C₈) ; 65.9 (C₇) ; 70.6 (C₁₂) ; 77.7 (C_q, C_{t-Bu}) ; 122.8 (C_{Ar}) ; 125.0 (C_{Ar}) ; 126.5 (C_{Ar}) ; 127.8 (C₂₀ et C₂₄) ; 128.0 (C_{Ar}) ; 129.8 (C₂₁ et C₂₃) ; 133.1 (C₂₂) ; 136.6 (C₁₉) ; 142.9 (C₅) ; 144.6 (C₄) ; 154.6 (C₁₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3392, 2973, 1692, 1357, 1173, 947, 759.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₄H₃₂NO₅S [M+H]⁺ : 446.1996, exp. : 446.1997; *m/z* calc. pour C₂₄H₃₁NNaO₅S [M+Na]⁺ : 468.1815, exp. : 468.1815.

tert-Butylspiro[indane-1,2'-pyrrolidine]-1'-carboxylate **25**

Sous atmosphère d'argon, 15 mg (60% dispersée dans l'huile, 0.33 mmol) sont mis en suspension dans 2 mL de diméthylformamide fraîchement distillé. A cette solution, 100 mg (0.22 mmol) du composé **24** sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1 heures à température ambiante. Après l'ajout de 20 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl saturée et 20 mL d'eau distillée, le brut est extrait quatre fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole / acétate d'éthyle : 99 / 01 jusqu'à 90 / 10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 87%

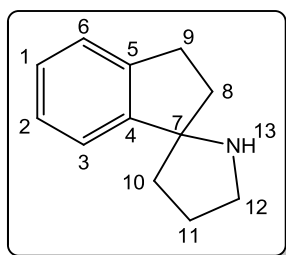
Rf : 0.80 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.01 (s, 9H, **H_{t-Bu}**) ; 1.82-2.04 (m, 4H, **H₉**, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 2.10-2.13 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.47-2.55 (m, 1H, **H₈**) ; 2.80-3.00 (m, 2H, **H₉**) ; 3.55-3.64 (m, 1H, **H₁₂**) ; 3.66-3.76 (m, 1H, **H₁₂**) ; 7.01-7.19 (m, 4H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.9 (**C₁₀**) ; 27.9 (3XCH₃, **C_{t-Bu}**) ; 29.6 (**C₉**) ; 37.8 (**C₈**) ; 42.6 (**C₁₁**) ; 48.0 (**C₁₂**) ; 73.1 (**C₇**) ; 78.8 (**C_q**, **C_{t-Bu}**) ; 122.0 (**C_{Ar}**) 124.3 (**C_{Ar}**) ; 126.3 (**C_{Ar}**) ; 126.8 (**C_{Ar}**) ; 141.8 (**C₅**) ; 148.3 (**C₄**) ; 154.0 (**C₁₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2968, 2869, 1680, 1385, 1162, 751.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₇H₂₄NO₂ [M+H]⁺ : 274.1801, exp. : 274.1800; *m/z* calc. pour C₁₇H₂₇N₂O₂ [M+NH₄]⁺ : 291.2067, exp. : 291.2068; *m/z* calc. pour C₁₇H₂₃NNaO₂ [M+Na]⁺ : 296.1621, exp. : 296.1620.

Spiro[indane-1,2'-pyrrolidine] **26** $C_{12}H_{15}N$ MM = 173.25 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.18 mmol) du composé **25** sont mis en solution dans 0.5 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés 0.3 mL d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est agité 1 heures à température ambiante. Après l'ajout de 5 mL d'une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée, le brut est extrait trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec une pureté de 96% déterminée par HPLC (conditions : Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2.1*150mm; 1.8 μm ; H₂O + 0.1% HCOOH/CH₃CN + 0.1% HCOOH ; t = 40 °C ; Vi = 5μL, d = 0.25 mL/min).

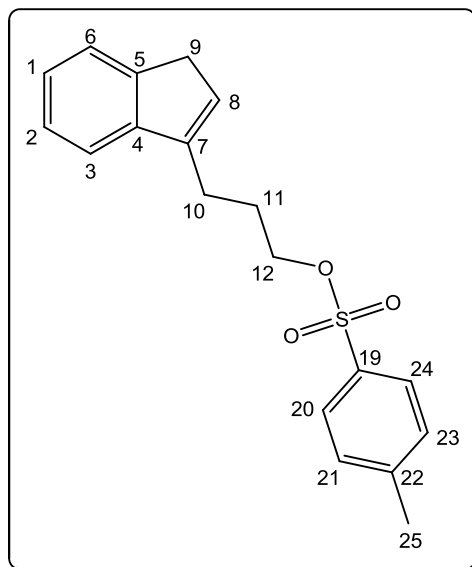
Rendement : quantitatif**Rf** : 0.1 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.98-2.18 (m, 4H, **H₈**, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 2.20-2.28 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.33-2.40 (m, 1H, **H₈**) ; 2.78-2.87 (m, 1H, **H₉**) ; 3.01-3.23 (m, 3H, **H₉** et **H₁₂**) ; 5.91 (s, 1H, **H₁₃**) ; 7.18-7.28 (m, 3H, **H₁**, **H₂** et **H₆**) ; 7.41 (d, J = 7.4Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 23.8 (**C₁₀**) ; 29.7 (**C₉**) ; 37.0 (**C₁₁**) ; 37.6 (**C₈**) ; 44.4 (**C₁₂**) ; 74.9 (**C₇**) ; 123.4 (**C₃**) ; 124.9 (**C_{Ar}**) ; 127.0 (**C_{Ar}**) ; 129.1 (**C_{Ar}**) ; 141.8 (**C₅**) ; 144.2 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2947, 2764, 1418, 1127, 719.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₂H₁₆N [M+H]⁺ : 174.1277, exp. : 174.1277.

3-(1*H*-Indèn-3-yl)propyl 4-méthylbenzènesulfonate **27**
 $C_{19}H_{20}O_3S$
 $MM = 328.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Sous atmosphère d'argon, 40 mg (0.14 mmol) du composé **24** sont mis en solution dans 0.5 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis 0.1 mL (0.13 mmol) de triflate de triméthylsilyle, préalablement dilué dans 0.5 mL, sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C. Après l'ajout de 1 mL d'eau distillée, le brut est extrait trois fois avec 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 90/10 jusqu'à 60/40), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 69%

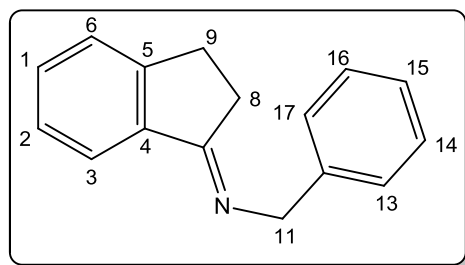
Rf : 0.84 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) : δ = 2.04 (qt, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H, H_{11}) ; 2.43 (s, 3H, H_{25}) ; 2.59 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, H_{10}) ; 3.27 (s, 2H, H_9) ; 4.12 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H, H_{12}) ; 6.11 (s, 1H, H_8) ; 7.18-7.36 (m, 5H, H_1 , H_2 , H_3 , H_{20} , H_{21} , H_{23} et H_{24}) ; 7.44 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 7.79 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H, H_{20} et H_{24}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101MHz) : δ = 21.6 (C_{25}) ; 23.4 (C_{10}) ; 27.1 (C_{11}) ; 37.7 (C_9) ; 69.9 (C_{12}) ; 118.8 (C_3) ; 123.8 (C_6) ; 124.7 (C_{Ar}) ; 126.0 (C_{Ar}) ; 127.9 ($2C_{Ar}$) ; 128.6 (C_8) ; 129.8 ($2C_{Ar}$) ; 133.1 (C_7) ; 142.4 (C_{22}) ; 144.4 (C_5) ; 144.7 (C_{19}) ; 144.8 (C_4).

IR (ATR-D) $^{cm-1}$: ν = 3466, 2919, 1713, 1355, 1173, 920, 757.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{19}H_{21}O_3S$ $[M+H]^+$: 329.1206, exp. : 329.1207; m/z calc. pour $C_{19}H_{20}NaO_3S$ $[M+Na]^+$: 351.1025, exp. : 351.1027.

N-(2,3-Dihydro-1H-indèn-1-ylidène)-1-phénylméthanamine **27**¹²⁸C₁₆H₁₅NMM = 221,30 g.mol⁻¹**Procédure générale avec TiCl₄ (A)**¹²⁹:

Sous atmosphère d'argon, 1.5 g (11.3 mmol) de 1-indanone sont mis en solution dans 11 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 1.9 mL (17 mmol) de benzylamine et 4.1 mL (29 mmol) de triéthylamine sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés 20 mL (solution à 1 M dans le dichlorométhane, 7.4 mmol) de tétrachlorure de titane, goutte à goutte. Cette solution est agitée 10 minutes à 0°C puis 15 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est dilué avec 20 mL de dichlorométhane puis lavé avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune et directement engagé sans étape de purification.

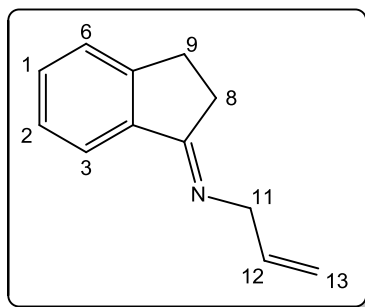
Rendement : quantitatif**Procédure générale avec Ti(OEt)₄ (B)**¹³¹ :

Sous atmosphère d'argon, 200 mg (1.5 mmol) de 1-indanone sont mis en solution dans 1.5 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 0.17 mL (1.5 mmol) de benzylamine sont ajoutés successivement. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés 0.63 mL (3 mmol) de tétraéthanolate de titane, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est concentré puis dilué avec 5 mL d'acétate d'éthyle et 10 mL d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium sont additionnés. L'agitation du milieu réactionnel est arrêtée pendant 1 heure. Le précipité formé est filtré sur fritté puis le filtrat est introduit dans une ampoule à décanter. La phase organique est recueillie, séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Le produit est directement engagé sans étape de purification.

Rendement : 92%**Rf** : 0.39 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ= 2.77-2.82 (m, 2H, H₈) ; 3.09-3.14 (m, 2H, H₉) ; 4.71 (s, 2H, H₁₁) ; 7.24-7.40 (m, 8H, H₁, H₅, H₆, H₁₃, H₁₄, H₁₅, H₁₆ et H₁₇) ; 7.88-7.92 (d, J = 7.4Hz, 1H, H₂).

N-(2,3-Dihydro-1*H*-indèn-1-ylidène)prop-2-en-1-amine **28**⁸⁰



$C_{12}H_{13}N$

MM = 171,24 g.mol⁻¹

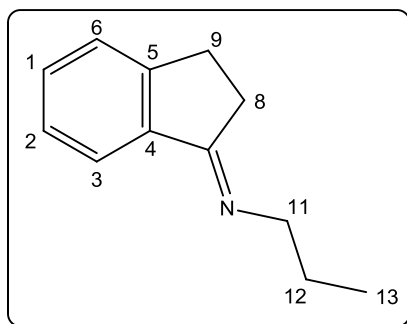
En suivant la procédure générale **B** au départ de la 1-indanone et de l'allylamine, le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile verte et directement engagé sans étape de purification.

Rendement : quantitatif

Rf : 0.25 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 2.70-2.74 (m, 2H, **H₈**) ; 3.07-3.10 (m, 2H, **H₉**) ; 4.13 (d, J = 5.6Hz, 2H, **H₁₁**) ; 5.17 (dd, J = 10.2Hz et J = 1.6Hz, 1H, **H₁₃**) ; 5.29 (dd, J = 17.1Hz et J = 1.6Hz, 1H, **H₁₃**) ; 6.07-6.14 (m, 1H, **H₁₂**) ; 7.26-7.41 (m, 3H, **H₁**, **H₂** et **H₆**) ; 7.85 (d, J = 7.7Hz, 1H, **H₃**).

N-(2,3-Dihydro-1*H*-indèn-1-ylidène)propan-1-amine **29**



$C_{12}H_{15}N$

MM = 173.25 g.mol⁻¹

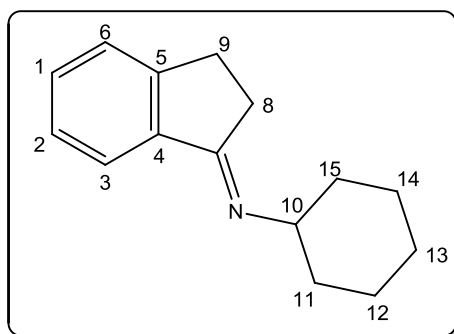
En suivant la procédure générale **B** au départ de la 1-indanone et de la propylamine, le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile verte et directement engagé sans étape de purification.

Rendement : quantitatif

Rf : 0.31 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, **H₁₃**) ; 1.71-1.86 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H, **H₁₂**) ; 2.70-2.75 (m, 2H, **H₈**) ; 3.06-3.11 (m, 2H, **H₉**) ; 3.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, **H₁₁**) ; 7.27-7.39 (m, 3H, **H₁**, **H₅**, **H₆**) ; 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, **H₂**).

N-(2,3-Dihydro-1*H*-indèn-1-ylidène)cyclohexanamine **30**



$C_{15}H_{19}N$

MM = 213.32 g.mol⁻¹

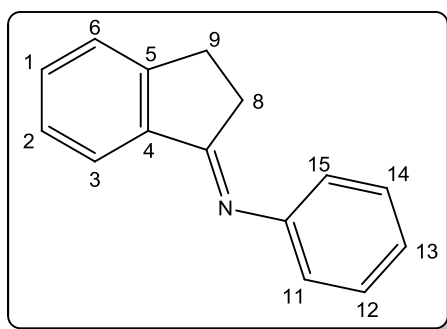
En suivant la procédure générale **B** au départ de la 1-indanone et de la cyclohexylamine le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune et directement engagé sans étape de purification.

Rendement : quantitatif

Rf : 0.41 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ= 1.25-1.44 (m, 2H, **H₁₂**) ; 1.55-1.64 (m, 2H, **H₁₅**) ; 1.70-1.77 (m, 4H, **H₁₁** et **H₁₃**) ; 1.85-1.88 (m, 2H, **H₁₂**) ; 2.76-2.80 (m, 2H, **H₈**) ; 3.08-3.11 (m, 2H, **H₉**) ; 3.33-3.40 (m, 1H, **H₁₀**) ; 7.27-7.41 (m, 3H, **H₁**, **H₅** et **H₆**) ; 7.90 (d, *J* = 7.6Hz, 1H, **H₂**).

N-(2,3-Dihydro-1*H*-indèn-1-ylidène)aniline **31**



$C_{15}H_{13}N$

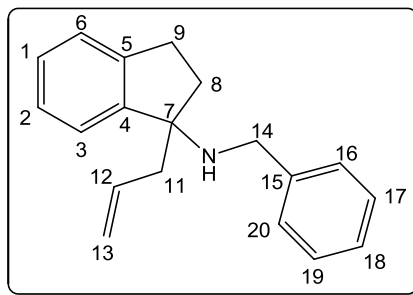
MM = 207.27 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **B** au départ de la 1-indanone et de l'aniline, le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune et directement engagé sans étape de purification.

Rendement : quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 2.65-2.70 (m, 2H, **H₈**) ; 3.03-3.09 (m, 2H, **H₉**) ; 6.66-7.52 (m, 8H, **H₁**, **H₅**, **H₆**, **H₁₁**, **H₁₂**, **H₁₃**, **H₁₄** et **H₁₅**) ; 7.93-7.97 (d, *J* = 9.6Hz, 1H, **H₂**).

R_f : 0.71 (EP/AcOEt : 80/20).

1-Allyl-*N*-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **32** $C_{19}H_{21}N$ MM = 263,38 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 260 mg (1.2 mmol) du composé **27** sont mis en solution dans 2.5 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 1.4 mL (1.4 mmol, solution à 1M dans le THF) de bromure d'allylmagnésium. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 10 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir de la 1-indanone) : 59%

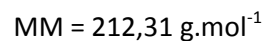
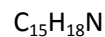
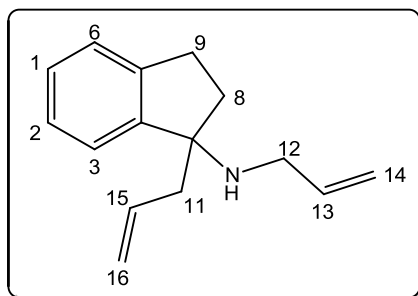
Rf : 0.60 (EP/AcOEt : 70/30).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.09-2.15 (m, 1H, H₈) ; 2.22-2.29 (m, 1H, H₈) ; 2.44-2.56 (m, 2H, H₁₁) ; 2.83-2.99 (m, 2H, H₉) ; 3.47 (d, J = 12.4Hz, 2H, H₁₄) ; 3.62 (d, J = 12.4Hz, 2H, H₁₄) ; 5.05-5.12 (m, 2H, H₁₃) ; 5.72-5.82 (m, 1H, H₁₂) ; 7.21-7.29 (m, 9H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.8 (C₉) ; 35.3 (C₈) ; 44.9 (C₁₁) ; 47.3 (C₁₄) ; 68.6 (C₁₆) ; 118.1 (C₁₃) ; 123.6 (C_{Ar}) ; 124.8 (C_{Ar}) ; 126.1 (C_{Ar}) ; 126.7 (C_{Ar}) ; 127.3 (C_{Ar}) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 128.3 (2C_{Ar}) ; 134.3 (C₁₂) ; 141.2 (C₁₅) ; 143.6 (C₅) ; 146.5 (C₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3066, 2940, 2847, 1675, 1452.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₉H₂₂N [M+H]⁺ : 264.1747, exp. : 264.1747.

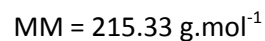
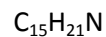
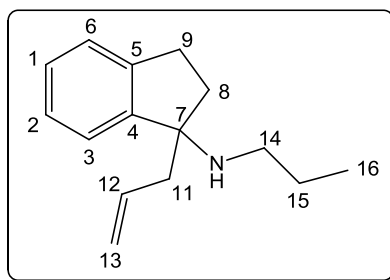
N,1-Diallyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **33**⁸⁰

Sous atmosphère d'argon, 4.9 g (28.1 mmol) du composé **28** sont mis en solution dans 100 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 30.7 mL (30.7 mmol, solution à 1M dans le THF) de bromure d'allylmagnésium. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 100 mL d'eau distillée, le brut est extrait trois fois avec 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 puis 80/20), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir de la 1-indanone) : 60%

Rf : 0.61 (EP/AcOEt : 70/30).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : δ = 2.08-2.18 (m, 2H, H_8) ; 2.30-2.34 (m, 2H, H_{11}) ; 2.81-3.08 (m, 4H, H_9 et H_{12}) ; 5.00-5.21 (m, 4H, H_{14} et H_{16}) ; 5.68-5.94 (m, 2H, H_{13} et H_{15}) ; 7.17-7.33 (m, 4H, H_{Ar}).

1-Allyl-*N*-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **34**

Sous atmosphère d'argon, 150 mg (0.9 mmol) du composé **29** sont mis en solution dans 2 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 1 mL (1 mmol, solution à 1M dans le THF) de bromure d'allylmagnésium. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 10 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir de la 1-indanone) : 36%

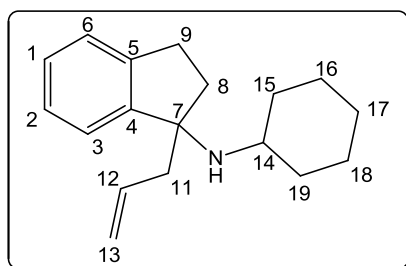
Rf : 0.22 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 0.86 (t, J = 7.4Hz, 3H, H_{16}) ; 1.40-1.47 (m, 2H, H_{15}) ; 2.03-2.09 (m, 1H, H_8) ; 2.12-2.20 (m, 1H, H_8) ; 2.23-2.29 (m, 1H, H_{14}) ; 2.39-2.49 (m, 3H, H_{11} et H_{14}) ; 2.79-2.94 (m, 2H, H_9) ; 5.05-5.12 (m, 2H, H_{13}) ; 5.66-5.77 (m, 1H, H_{12}) ; 7.14-7.20 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 11.8 (C_{16}) ; 23.9 (C_{15}) ; 29.7 (C_9) ; 35.2 (C_8) ; 44.6 (C_{14}) ; 44.7 (C_{11}) ; 68.1 (C_7) ; 118.0 (C_{13}) ; 123.4 (C_{Ar}) ; 124.7 (C_{Ar}) ; 125.9 (C_{Ar}) ; 127.1 (C_{Ar}) ; 134.3 (C_{12}) ; 143.5 (C_5) ; 146.5 (C_4).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3070, 2956, 2850, 1456, 758.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 216.1747, exp. : 216.1747.

1-Allyl-N-cyclohexyl-2,3-dihydro-1H-indèn-1-amine **35** $C_{18}H_{25}N$ MM = 255.40 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 320 mg (1.5 mmol) du composé **30** sont mis en solution dans 3 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 1.7 mL (1.7 mmol, solution à 1M dans le THF) de bromure d'allylmagnésium. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 15 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 15 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir de la 1-indanone) : 42%

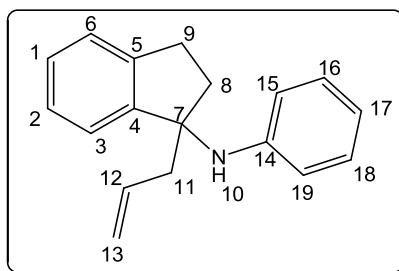
Rf : 0.31 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.99-1.22 (m, 4H, **H₁₅** et **H₁₈**) ; 1.43-1.66 (m, 6H, **H₁₆**, **H₁₇** et **H₁₉**) ; 2.04-2.18 (m, 2H, **H₈**) ; 2.33-2.39 (m, 1H, **H₁₄**) ; 2.44 (t, *J* = 7.2Hz, 2H, **H₁₁**) ; 2.76-2.95 (m, 2H, **H₉**) ; 5.01-5.09 (m, 2H, **H₁₃**) ; 5.63-5.74 (m, 1H, **H₁₂**) ; 7.16-7.22 (m, 4H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 25.6 (**C₁₆**) ; 25.7 (**C₁₈**) ; 25.8 (**C₁₇**) ; 29.7 (**C₉**) ; 36.3 (**C₈**) ; 36.6 (**C₁₉**) ; 37.0 (**C₁₅**) ; 45.4 (**C₁₁**) ; 51.6 (**C₁₄**), 68.6 (**C₇**) ; 118.0 (**C₁₃**) ; 123.7 (**C_{Ar}**) ; 124.7 (**C_{Ar}**) ; 125.9 (**C_{Ar}**) ; 127.1 (**C_{Ar}**) ; 134.7 (**C₁₂**) ; 143.3 (**C₅**) ; 147.8 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2924, 2850, 1714, 1449, 756.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₈H₂₆N [M+H]⁺ : 256.2060, exp. : 256.2057.

1-Allyl-*N*-phényl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **36**C₁₈H₁₉NMM = 249.35 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 310 mg (1.5 mmol) du composé **31** sont mis en solution dans 3 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 1.7 mL (1.7 mmol, solution à 1M dans le THF) de bromure d'allylmagnésium. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 15 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 15 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir de la 1-indanone) : 40%

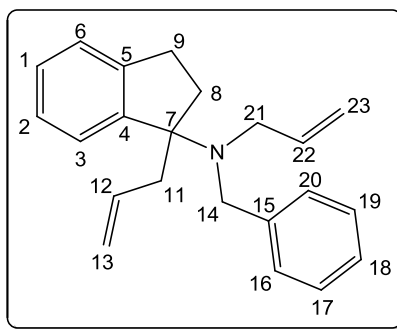
Rf : 0.88 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.03-2.09 (m, 1H, H₈) ; 2.46-2.57 (m, 2H, H₁₁) ; 2.58-2.66 (m, 1H, H₈) ; 2.90-3.04 (m, 2H, H₉) ; 4.18 (s, 1H, H₁₀) ; 5.18-5.24 (m, 2H, H₁₃) ; 5.75-5.86 (m, 1H, H₁₂) ; 6.27 (d, J = 8.6Hz, 2H, H₁₅ et H₁₉) ; 6.58 (t, J = 8.6Hz, 1H, H₁₇) ; 6.98 (t, J = 8.6Hz, 1H, H₁₆ et H₁₈) ; 7.16-7.25 (m, 4H, H₁, H₂, H₃ et H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.5 (C₉) ; 32.9 (C₈) ; 46.7 (C₁₁) ; 66.8 (C₇) ; 115.1 (C₁₅ et C₁₉) ; 117.1 (C₁₇) ; 119.4 (C₁₃) ; 123.6 (C_{Ar}) ; 125.2 (C_{Ar}) ; 126.6 (C_{Ar}) ; 127.5 (C_{Ar}) ; 128.7 (C₁₆ et C₁₈) ; 133.6 (C₁₂) ; 142.1 (C₅) ; 145.6 (C₁₄) ; 146.9 (C₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3019, 2927, 1599, 1496, 1310, 746.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₈H₂₀N [M+H]⁺ : 250.1590, exp. : 250.1589.

N,1-Diallyl-*N*-benzyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **37** $C_{22}H_{25}N$ MM = 303.44 g.mol⁻¹

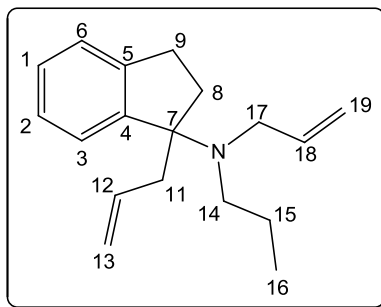
Sous atmosphère d'argon, 800 mg (3.04 mmol) du composé **32** sont mis en solution dans 60 mL d'acétonitrile. A cette solution, 4.2 g (30.4 mmol) de carbonate de sodium et 228 mg (1.52 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 0.8 mL (9.1 mmol) de bromure d'allyle goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 87%**Rf** : 0.87 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.93-1.99 (m, 1H, **H₈**) ; 2.29-2.32 (m, 1H, **H₈**) ; 2.51 (dd, *J* = 14Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, **H₁₁**) ; 2.70 (dd, *J* = 14Hz, *J* = 5.9Hz, 1H, **H₁₁**) ; 2.77-2.95 (m, 2H, **H₉**) ; 3.16 (dd, *J* = 15.3Hz, *J* = 7.3Hz, 1H, **H₂₁**) ; 3.35 (dd, *J* = 15.3Hz, *J* = 7.3Hz, 1H, **H₂₁**) , 3.67-3.54 (m, 2H, **H₁₄**) ; 4.90-4.97 (m, 4H, **H₁₃** et **H₂₃**) ; 5.57-5.66 (m, 1H, **H₁₂**) ; 5.80-5.89 (m, 1H, **H₂₂**) ; 7.15-7.38 (m, 9H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.6 (**C₉**) ; 31.9 (**C₈**) ; 44.5 (**C₁₁**) ; 51.8 (**C₂₁**) ; 52.7 (**C₁₄**) ; 74.6 (**C₇**) ; 116.0 (**C₂₃**) ; 117.1 (**C₁₃**) ; 124.5 (**C_{Ar}**) ; 124.7 (**C_{Ar}**) ; 126.0 (**C_{Ar}**) ; 126.3 (**C_{Ar}**) ; 127.3 (**C_{Ar}**) ; 127.9 (2**C_{Ar}**) ; 128.3 (2**C_{Ar}**) ; 134.8 (**C₁₂**) ; 137.0 (**C₂₂**) ; 141.5 (**C₅**) ; 143.1 (**C₁₅**), 147.1 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3068, 2939, 2846, 1637, 911.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₂H₂₆N [M+H]⁺ : 304.2060, exp. : 304.2057.

N,1-Diallyl-*N*-propyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **38** $C_{18}H_{25}N$ MM = 255.40 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 150 mg (0.7 mmol) du composé **34** sont mis en solution dans 12 mL d'acétonitrile. A cette solution, 967 mg (7 mmol) de carbonate de sodium et 53 mg (0.35 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 0.18 mL (2.1 mmol) de bromure d'allyle goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

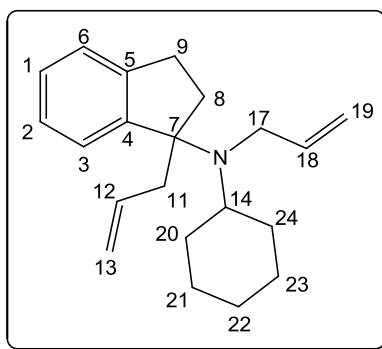
Rendement : 67%**Rf** : 0.92 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.77 (t, *J* = 7.4Hz, 3H, **H₁₆**) ; 1.31-1.50 (m, 2H, **H₁₅**) ; 1.86-1.92 (m, 1H, **H₈**) ; 2.15-2.23 (m, 1H, **H₈**) ; 2.35-2.53 (m, 3H, **H₁₁** et **H₁₄**) ; 2.62 (dd, *J* = 14Hz, *J* = 5.9Hz, 1H, **H₁₁**) ; 2.73-2.90 (m, 2H, **H₉**) ; 3.13 (d, *J* = 6.1Hz, 2H, **H₁₇**) ; 4.88-4.92 (m, 2H, **H₁₃**) ; 4.99 (d, *J* = 10.1Hz, 1H, **H₁₉**) ; 5.11 (d, *J* = 17.1Hz, 1H, **H₁₉**) ; 5.52-5.62 (m, 1H, **H₁₂**) ; 5.80-5.90 (m, 1H, **H₁₈**) ; 7.12-7.18 (m, 3H, **H₁**, **H₂**, et **H₆**) ; 7.23-7.26 (m, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 11.8 (**C₁₆**) ; 22.2 (**C₁₅**) ; 30.5 (**C₉**) ; 31.8 (**C₈**) ; 44.5 (**C₁₁**) ; 51.6 (**C₁₄**) ; 52.8 (**C₁₇**) ; 74.6 (**C₇**) ; 114.8 (**C₁₉**) ; 116.8 (**C₁₃**) ; 124.4 (**C_{Ar}**) ; 124.9 (**C_{Ar}**) ; 125.8 (**C_{Ar}**) ; 127.1 (**C_{Ar}**) ; 135.1 (**C₁₂**) ; 138.9 (**C₁₈**) ; 143.0 (**C₅**) ; 147.5 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3072, 2957, 2870, 1638, 910, 789.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₈H₂₆N [M+H]⁺ : 256.2060, exp. : 256.2063

N,1-Diallyl-*N*-cyclohexyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **39**C₂₁H₂₉NMM = 295.46 g.mol⁻¹

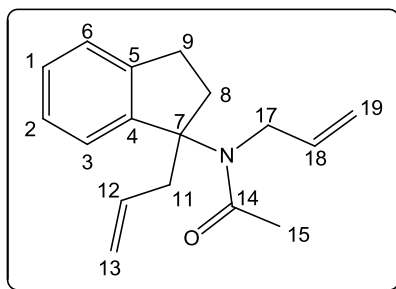
Sous atmosphère d'argon, 400 mg (1.57 mmol) du composé **35** sont mis en solution dans 30 mL d'acétonitrile. A cette solution, 2.2 g (15.7 mmol) de carbonate de sodium et 118 mg (0.79 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 0.4 mL (4.5 mmol) de bromure d'allyle goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 55%**Rf** : 0.90 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.94-1.04 (m, 1H, H₂₁) ; 1.08-1.20 (m, 1H, H₂₁) ; 1.34-1.45 (m, 2H, H₂₀ et H₂₄) ; 1.51-1.56 (m, 2H, H₂₃) ; 1.57-1.74 (m, 4H, H₂₀, H₂₂ et H₂₄) ; 1.96-2.02 (m, 1H, H₈) ; 2.16-2.23 (m, 1H, H₈) ; 2.40 (dd, J = 14.1Hz, J = 8Hz, 1H, H₁₁) ; 2.65 (dd, J = 14.1Hz, J = 8Hz, 1H, H₁₁) ; 2.67-2.92 (m, 3H, H₉ et H₁₄) ; 3.14 (dd, J = 16.7Hz, J = 6.3Hz, 1H, H₁₇) ; 3.26 (dd, J = 16.7Hz, J = 6.3Hz, 1H, H₁₇) ; 4.81-4.98 (m, 4H, H₁₃ et H₁₉) ; 5.52-5.62 (m, 1H, H₁₂) ; 5.76-5.86 (m, 1H, H₁₈) ; 7.10-7.16 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 26.2 (C₂₃) ; 26.6 (C₂₁) ; 27.1 (C₂₂) ; 30.5 (C₉) ; 31.7 (C₂₄) ; 34.1 (C₂₀) ; 35.2 (C₈) ; 44.6 (C₁₁) ; 47.8 (C₁₇) ; 57.3 (C₁₄) ; 75.1 (C₇) ; 112.5 (C₁₉) ; 116.7 (C₁₃) ; 124.4 (C_{Ar}) ; 125.4 (C_{Ar}) ; 125.5 (C_{Ar}) ; 127.0 (C_{Ar}) ; 135.4 (C₁₂) ; 142.8 (C₅) ; 143.1 (C₁₈), 147.9 (C₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3071, 2927, 2850, 1449, 908, 761.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₁H₃₀N [M+H]⁺ : 296.2373, exp. : 296.2378.

N-Allyl-*N*-(1-allyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétamide **40**C₁₇H₂₁NOMM = 255.35 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (0.47 mmol) du composé **33** sont mis en solution dans 0.5 mL de pyridine anhydre. A cette solution, 0.05 mL (0.50 mmol) d'anhydride trifluoroacétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 95°C. Le brut réactionnel est co-éaporé avec du toluène. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

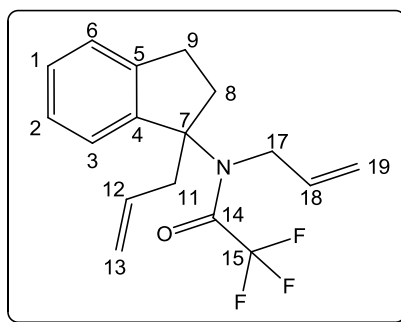
Rendement : 95%**Rf** : 0.44 (EP/AcOEt : 70/30).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.10 (s, 3H, H₁₅) ; 2.21-2.29 (m, 1H, H₈) ; 2.72-2.77 (m, 1H, H₉) ; 2.85-2.92 (m, 2H, H₈ et H₉) ; 3.01 (dd, J = 14.0Hz, J = 8.4Hz, 1H, H₁₁) ; 3.32 (dd, J = 14.0Hz, J = 8.4Hz, 1H, H₁₁) ; 3.58 (d, J = 18.2Hz, J = 4.8Hz, 1H, H₁₇) ; 3.80 (d, J = 18.2Hz, J = 4.8Hz, 1H, H₁₇) ; 4.92-5.11 (m, 4H, H₁₃ et H₁₉) ; 5.43-5.55 (m, 2H, H₁₂ et H₁₈) ; 7.16-7.26 (m, 3H, H₁, H₂, et H₆) ; 7.37 (d, J = 7.5Hz, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 24.8 (C₁₅) ; 30.4 (C₉) ; 35.9 (C₈) ; 41.5 (C₁₁) ; 49.7 (C₁₇) ; 73.8 (C₇), 115.9 (C₁₉), 118.0 (C₁₃) ; 124.8 (C_{Ar}) ; 125.8 (C_{Ar}) ; 125.9 (C_{Ar}) ; 128.2 (C_{Ar}) ; 134.8 (C₁₂) ; 134.9 (C₁₈) ; 144.1 (C₅) ; 145.8 (C₄) ; 171.9 (C₁₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : 3025, 2934, 2858, 1624, 1270, 756.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₇H₂₂NO [M+H]⁺ : 256.1696, exp. : 256.1695; *m/z* calc. pour C₁₇H₂₁NNaO [M+Na]⁺ : 278.1515, exp. : 278.1515.

N-Allyl-*N*-(1-allyl-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)-2,2,2-trifluoroacétamide **41** $C_{17}H_{18}F_3NO$ MM = 309.33 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 180 mg (0.84 mmol) du composé **33** sont mis en solution dans 1 mL de pyridine anhydre. A cette solution, 0.14 mL (0.99 mmol) d'anhydride trifluoroacétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 5 minutes à température ambiante. Le brut réactionnel est co-évaporé avec du toluène. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

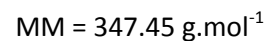
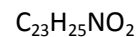
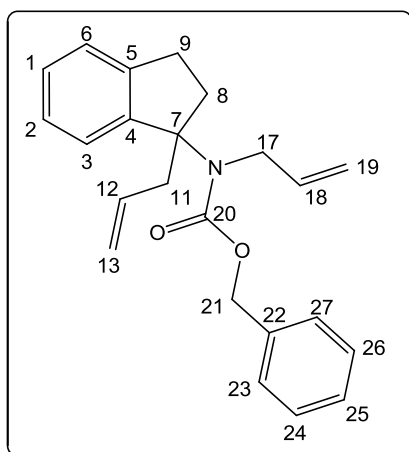
Rendement : 89%**Rf** : 0.82 (EP/AcOEt : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.21-2.28 (m, 1H, **H₈**) ; 2.75-2.87 (m, 3H, **H₈** et **H₉**) ; 3.06 (dd, *J* = 10.2Hz, *J* = 3.9Hz, 1H, **H₁₁**) ; 3.19 (dd, *J* = 10.2Hz, *J* = 3.9Hz, 1H, **H₁₁**) ; 3.81 -3.94 (m, 2H, **H₁₇**) ; 4.57 (d, *J* = 17.2Hz, 1H, **H₁₉**) ; 4.85 (d, *J* = 10.5Hz, 1H, **H₁₉**) ; 5.03 (d, *J* = 10.2Hz, 1H, **H₁₃**) ; 5.12 (d, *J* = 17Hz, 1H, **H₁₃**) ; 5.33-5.42 (m, 1H, **H₁₈**) ; 5.45-5.55 (m, 1H, **H₁₂**) ; 7.19-7.29 (m, 3H, **H₁**, **H₂**, et **H₆**) ; 7.40 (d, *J* = 7.5Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.3 (**C₉**) ; 35.3 (**C₈**) ; 40.6 (**C₁₁**) ; 48.1 (**C₁₇**) ; 75.5 (**C₇**) ; 117.1 (**C₁₉**), 117.5 (**C₁₅**) ; 119.0 (**C₁₃**) ; 124.9 (**C_{Ar}**) ; 125.9 (**C_{Ar}**) ; 126.3 (**C_{Ar}**) ; 128.8 (**C_{Ar}**) ; 133.5 (**C₁₂**) ; 133.9 (**C₁₈**) ; 142.0 (**C₅**) ; 146.6 (**C₄**) ; 157.6 (**C₁₄**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3030, 2947, 1682, 1196, 919, 761.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₇H₂₂F₃N₂O [M+NH₄]⁺ : 327.1679, exp. : 327.1673 ; *m/z* calc. pour C₁₇H₂₈F₃NNaO [M+H]⁺ : 332.1233, exp. : 332.1228.

Allyl(1-allyl-2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)carbamate de benzyle **42**

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (0.47 mmol) du composé **33** sont mis en solution dans un mélange de 2.5 mL de dichlorométhane et 5 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est agité à 0°C puis 0.13 mL (0.94 mmol) de chloroformate de benzyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 8 heures à température ambiante. La solution est introduite dans une ampoule à décanter ; la phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite trois fois avec 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$ anhydre puis concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 88%

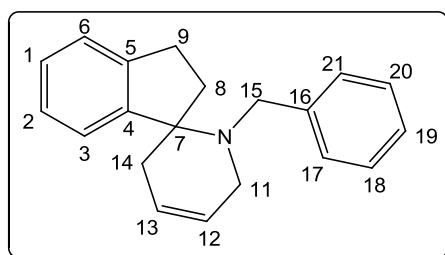
Rf : 0.5 (EP/AcOEt : 95/05).

RMN 1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.17-2.24 (m, 1H, **H₈**) ; 2.68-2.78 (m, 2H, **H₈** et **H₉**) ; 2.85-2.93 (m, 1H, **H₉**) ; 2.99 (dd, $J = 14\text{Hz}$, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, **H₁₁**) ; 3.13 (dd, $J = 14\text{Hz}$, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, **H₁₁**) ; 3.70 (dd, $J = 17.0\text{Hz}$, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H, **H₁₇**) ; 3.83 (dd, $J = 17.2\text{Hz}$, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H, **H₁₇**) ; 4.74 (dd, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H, **H₁₉**) ; 4.90 (dd, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H, **H₁₉**) ; 4.96 (dd, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H, **H₁₃**) ; 5.04 (dd, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H, **H₁₃**) ; 5.11 (s, 2H, **H₂₁**) ; 5.45-5.62 (m, 2H, **H₁₂** et **H₁₈**) ; 7.18-7.36 (m, 9H, **H_{Ar}**).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.2 (**C₉**) ; 36.7 (**C₈**) ; 42.4 (**C₁₁**) ; 48.5 (**C₁₇**) ; 66.9 (**C₂₁**) ; 72.7 (**C₇**) ; 115.6 (**C₁₉**) ; 118.1 (**C₁₃**) ; 124.8 (**C_{Ar}**) ; 125.7 (**C_{Ar}**) ; 125.8 (**C_{Ar}**) ; 127.8 (2**C_{Ar}**) ; 127.9 (**C_{Ar}**) ; 128.1 (**C_{Ar}**) ; 128.4 (2**C_{Ar}**) ; 134.6 (**C₁₂**) ; 135.6 (**C₁₈**) ; 136.8 (**C₂₂**) ; 144.2 (**C₅**) ; 145.4 (**C₄**), 156.0 (**C₂₀**).

IR (ATR-D) $^{cm-1}$: $\nu = 3070, 2945, 1692, 1240, 914$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{23}H_{26}NO_2$ $[M+H]^+$: 348.1958, exp. : 348.1959; m/z calc. pour $C_{23}H_{25}NNO_2$ $[M+Na]^+$: 370.1777, exp. : 370.1777.

1'-Benzyl-2,3,3',6'-tétrahydro-1'*H*-spiro[indène-1,2'-pyridine] **43** $C_{20}H_{21}N$ MM = 275.39 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 770 mg (2.5 mmol) du composé **37** sont mis en solution dans 60 mL de dichlorométhane. A cette solution, 108 mg (0.13 mmol) du catalyseur de grubbs de 2^{ème} génération sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 10 heures à 40°C puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 98/02), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

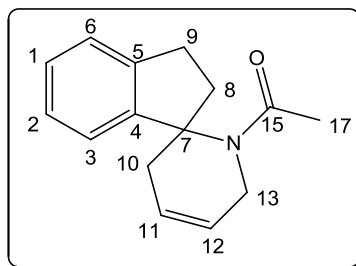
Rendement : 82%**Rf** : 0.40 (DCM 100).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.89-1.96 (m, 1H, **H₈**) ; 2.12 (d, *J* = 14Hz, 1H, **H₁₄**) ; 2.22-2.29 (m, 1H, **H₈**) ; 2.47 (d, *J* = 17.8Hz, 1H, **H₁₄**) ; 2.86 (d, *J* = 14Hz, 1H, **H₁₁**) ; 2.93-2.99 (m, 3H, **H₉** et **H₁₅**), 3.25 (d, *J* = 17.8Hz, 1H, **H₁₁**) ; 3.71 (d, *J* = 13.4Hz, 1H, **H₁₅**) ; 5.70-5.78 (m, 2H, **H₁₂** et **H₁₃**) ; 7.21-7.44 (m, 9H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 26.9 (**C₈**) ; 29.8 (**C₉**) ; 39.8 (**C₁₄**) ; 49.5(**C₁₁**) ; 55.6 (**C₁₅**) ; 69.5 (**C₇**) ; 123.9 (**C_{Ar}**) ; 124.1 (**C₁₃**) ; 124.7 (**C_{Ar}**) ; 125.6 (**C₁₂**) ; 126.6 (**C_{Ar}**) ; 126.8 (**C_{Ar}**) ; 127.4 (**C_{Ar}**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.5 (2**C_{Ar}**) ; 140.1 (**C₅**) ; 143.0 (**C₁₆**), 147.9 (**C₄**).

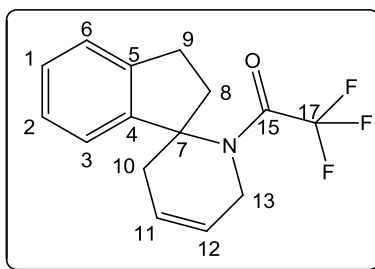
IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3026, 2935, 1660, 1476, 756.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₂N [M+H]⁺ : 276.1747, exp. : 276.1742.

1-(2,3,3',6'-Tétrahydro-1'*H*-spiro[indène-1,2'-pyridin]-1'-yl)éthanone **44** $C_{15}H_{17}NO$ MM = 227.30 g.mol⁻¹

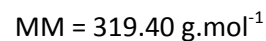
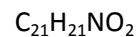
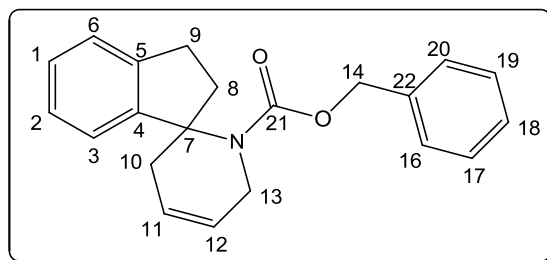
Sous atmosphère d'argon, 80 mg (0.31 mmol) du composé **40** sont mis en solution dans 8 mL de dichlorométhane. A cette solution, 10 mg (16 μmol) du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 6 heures à 40°C puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 98/02), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement : 94%**Rf** : 0.21 (EP/AcOEt : 70/30).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.78 (s, 3H, **H₁₇**) ; 2.13-2.18 (m, 1H, **H₈**) ; 2.23-2.28 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.34-2.43 (m, 2H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.85-2.94 (m, 1H, **H₉**) ; 3.04-3.11 (m, 1H, **H₉**) ; 4.11-4.23 (m, 2H, **H₁₃**) ; 6.02-6.11 (m, 2H, **H₁₁** et **H₁₂**) ; 7.11-7.21 (m, 4H, **H_{Ar}**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 24.9 (**C₁₇**) ; 29.4 (**C₉**) ; 37.9 (**C₈**) ; 38.7 (**C₁₀**) ; 44.3 (**C₁₃**) ; 68.3 (**C₇**) ; 122.2 (**C_{Ar}**) ; 125.1 (**2C_{Ar}**) ; 126.5 (**C₁₁**) ; 126.6 (**C₁₂**) ; 127.3 (**C_{Ar}**) ; 140.9 (**C₅**) ; 148.7 (**C₄**) ; 171.1 (**C₁₅**).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : 2937, 2861, 1627, 1267, 759.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₅H₁₈NO [M+H]⁺ : 228.1382, exp. : 228.1380; *m/z* calc. pour C₁₅H₁₇NNaO [M+Na]⁺ : 250.1202, exp. : 250.1200.

2,2,2-Trifluoro-1-(2,3,3',6'-tétrahydro-1'H-spiro[indène-1,2'-pyridin]-1'-yl)éthanone **45** $C_{15}H_{14}F_3NO$ MM = 281.27 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 205 mg (0.66 mmol) du composé **41** sont mis en solution dans 16 mL de dichlorométhane. A cette solution, 21 mg (30 μ mol) du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 6 heures à 40°C puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 92%**Rf** : 0.57 (EP/AcOEt : 95/05).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 2.01-2.05 (m, 1H, **H₈**) ; 2.37-2.48 (m, 2H, **H₁₀**) ; 2.61-2.69 (m, 1H, **H₈**) ; 2.87-2.95 (m, 1H, **H₉**) ; 3.12-3.19 (m, 1H, **H₉**) ; 4.24 (s, 2H, **H₁₃**) ; 6.12-6.21 (m, 2H, **H₁₁** et **H₁₂**) ; 7.08-7.26 (m, 4H, **H_{Ar}**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 29.8 (**C₉**) ; 36.5 (**C₈**) ; 37.8 (**C₁₀**) ; 42.8 (**C₁₃**) ; 70.1 (**C₇**) ; 116.5 (**C₁₇**) ; 121.4 (**C_{Ar}**) ; 124.9 (**C_{Ar}**) ; 125.6 (**C₁₁**) ; 126.4 (**C_{Ar}**) ; 127.7 (**C_{Ar}**) ; 128.6 (**C₁₂**) ; 141.9 (**C₅**) ; 145.9 (**C₄**) ; 155.7 (**C₁₅**).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 3006, 2949, 1686, 1195, 1134, 757.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₁₅H₁₅F₃NO [M+H]⁺ : 282.1042, exp. : 282.1040.

2,3,3',6'-Tétrahydro-1'H-spiro[indène-1,2'-pyridin]-1'-carboxylate de benzyle **46**

Sous atmosphère d'argon, 95 mg (0.27 mmol) du composé **42** sont mis en solution dans 7 mL de dichlorométhane. A cette solution, 9 mg (14 μmol) du catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 40°C puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 74%

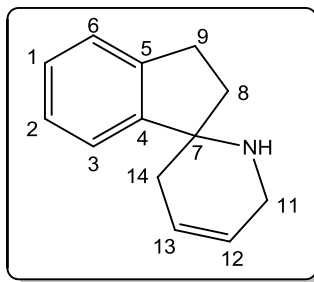
R_f : 0.28 (EP/AcOEt : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.04-2.09 (m, 1H, **H₈**) ; 2.21-2.46 (m, 3H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.77-2.96 (m, 2H, **H₉**) ; 4.17 (s, 2H, **H₁₃**) ; 4.88 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H, **H₁₄**) ; 4.93 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H, **H₁₄**) ; 5.96-6.07 (m, 2H, **H₁₁** et **H₁₂**) ; 6.94-7.26 (m, 9H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.4 (**C₉**) ; 37.3 (**C₈**) ; 38.3 (**C₁₀**) ; 44.1 (**C₁₃**) ; 66.8 (**C₁₄**) ; 67.8 (**C₇**) ; 122.1 (**C_{Ar}**) ; 124.8 (**C₁₁**) ; 125.9 (**C₁₂**) ; 126.3 (**C_{Ar}**) ; 126.6 (**C_{Ar}**) ; 126.9 (**C_{Ar}**) ; 127.6 (**C_{Ar}**) ; 127.7 (2**C_{Ar}**) ; 128.2 (2**C_{Ar}**) ; 136.4 (**C₂₂**) ; 140.7 (**C₅**) ; 149.0 (**C₄**) ; 155.8 (**C₂₁**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3030, 2933, 2849, 1687, 1402, 1252, 752.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [M+H]⁺ : 320.1645, exp. : 320.1642.

2,3,3',6'-Tétrahydro-1'H-spiro[indène-1,2'-pyridine] **47** $C_{13}H_{15}N$ MM = 185,26 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 180 mg (0.94 mmol) du composé **33** sont mis en solution dans 20 mL de dichlorométhane. A cette solution, 180 mg (0.94 mmol) d'acide paratoluènesulfonique monohydraté sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante puis 120 mg (0.14 mmol) du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération sont additionnés à la solution. Ce mélange est agité 36 heures à température ambiante. Après concentration, le brut réactionnel repris dans 20 mL d'acétate d'éthyle puis acidifié à l'aide d'une solution de HCl 1N. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle puis basifiée à l'aide de NaOH solide (pH = 14). Cette même phase est extraite trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 50/50 puis 30/70), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

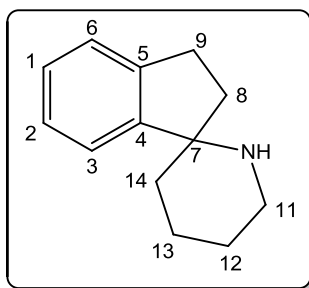
Rendement : 60%**Rf** : 0.10 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.03-2.21 (m, 2H, **H₈**) ; 2.19-2.31 (m, 2H, **H₁₄**) ; 2.87-3.00 (m, 2H, **H₉**) ; 3.38-3.57 (m, 2H, **H₁₁**) ; 5.81-5.90 (m, 2H, **H₁₂** et **H₁₃**) ; 7.17-7.25 (m, 3H, **H₁**, **H₂**, et **H₆**) ; 7.34-7.36 (m, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.4 (**C₉**) ; 35.9 (**C₁₄**) ; 38.5 (**C₈**) ; 42.5 (**C₁₁**) ; 63.2 (**C₇**) ; 123.1 (**C₃**) ; 124.8 (**C_{Ar}**) ; 125.1 (**C₁₂**) ; 126.1 (**C₁₃**) ; 126.5 (**C_{Ar}**) ; 127.6 (**C_{Ar}**) ; 142.9 (**C₅**) ; 148.6 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3301, 3025, 2917, 1656, 1456, 1093, 755.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₃H₁₆N [M+H]⁺ : 186.1277, exp. : 186.1281.

2,3-Dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **48** $C_{13}H_{17}N$ MM = 187,28 g.mol⁻¹**Procédure d'hydrogénation au départ du composé 47 :**

Sous atmosphère d'argon, 90 mg (0.5 mmol) du composé **47** et 26 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 2.5 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 16 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 92%**Procédure de déprotection au départ du composé 51 :**

Sous atmosphère d'argon, 930 mg (3.3 mmol) du composé **51** sont mis en solution dans 41 mL de méthanol et 2 mL d'eau. A cette solution, 1.81 g (13.1 mmol) de carbonate de potassium sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Le brut réactionnel est concentré ; après ajout de 50 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore. avec une pureté de 97% déterminée par HPLC (conditions : Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2.1*150mm; 1.8 μm ; H₂O + 0.1% HCOOH/CH₃CN + 0.1% HCOOH ; t = 40 °C ; Vi = 5μL, d = 0.25 mL/min).

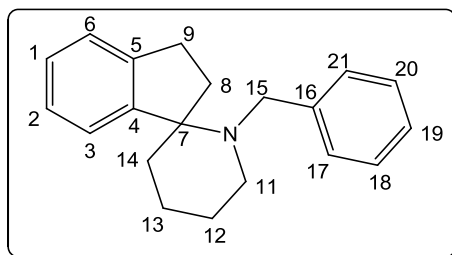
Rendement : quantitatif**Rf** : 0.11 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.57-1.81 (m, 6H, **H**₁₂, **H**₁₃, et **H**₁₄) ; 2.00-2.08 (m, 1H, **H**₈) ; 2.31-2.37 (m, 1H, **H**₈) ; 2.80-3.01 (m, 4H, **H**₉ et **H**₁₁) ; 7.20-7.21 (m, 3H, **H**₁, **H**₂, et **H**₆) ; 7.36-7.38 (m, 1H, **H**₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.2 (**C**₁₃) ; 26.1 (**C**₁₂) ; 29.6 (**C**₉) ; 35.8 (**C**₈) ; 35.9 (**C**₁₄) ; 43.1 (**C**₁₁) ; 65.8 (**C**₇) ; 123.2 (**C**₃) ; 124.7 (**C**_{Ar}) ; 126.5 (**C**_{Ar}) ; 127.5 (**C**_{Ar}) ; 142.6 (**C**₅) ; 150.1 (**C**₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3350, 3021, 2925, 1440, 753.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₃H₁₈N [M+H]⁺ : 188.1433, exp. : 188.1431.

1'-Benzyl-2,3-dihydrospiro[indane-1,2'-pipéridine] **49**C₂₀H₂₃NMM = 277.40 g.mol⁻¹**Procédure d'hydrogénation au départ du composé 43 :**

Sous atmosphère d'argon, 60 mg (0.21 mmol) du composé **43** et 16 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 2 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 12 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 42%**Procédure d'alkylation au départ du composé 48 :**

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.27 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 6 mL d'acétonitrile. A cette solution, 373 mg (2.7 mmol) de carbonate de sodium et 20 mg (0.14 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 0.1 mL (0.8 mmol) de bromure de benzyle goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

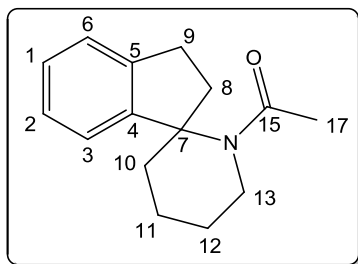
Rendement : 85%**Rf** : 0.80 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.55-1.80 (m, 6H, **H**₁₂, **H**₁₃, et **H**₁₄) ; 2.06-2.13 (m, 1H, **H**₈) ; 2.23-2.29 (m, 2H, **H**₈ et **H**₁₁) ; 2.68 -2.71 (d, J= 14.9Hz, 1H, **H**₁₁) ; 2.91-2.94 (m, 3H, **H**₉ et **H**₁₅) ; 3.48 -3.52 (d, J= 13.9Hz, 1H, **H**₁₅) ; 7.15-7.46 (m, 9H, **H**₁, **H**₂, **H**₃, **H**₆, **H**₁₇, **H**₁₈, **H**₁₉, **H**₂₀ et **H**₂₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.40 (**C**₁₄) ; 25.0 (**C**₈) ; 26.4 (**C**₁₃) ; 30.0 (**C**₉) ; 38.8 (**C**₁₂) ; 48.2 (**C**₁₁) ; 55.2 (**C**₁₅) ; 71.5 (**C**₇) ; 123.4 (**C**_{Ar}) ; 124.5 (**C**_{Ar}) ; 126.3 (**C**_{Ar}) ; 126.7 (**C**_{Ar}) ; 127.3 (**C**_{Ar}) ; 127.9 (**C**_{Ar}) ; 128.2 (**C**_{Ar}) ; 141.0 (**C**₅) ; 142.5 (**C**₁₆) ; 149.5 (**C**₄).

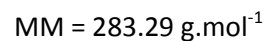
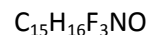
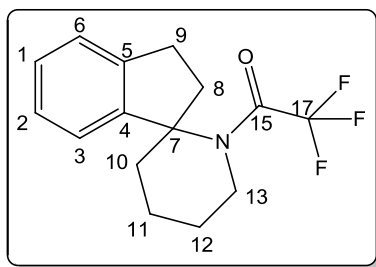
IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3023, 2927, 1309, 755.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₄N [M+H]⁺ : 278.1903, exp. : 278.1902.

1-(2,3-Dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridin]-1'-yl)éthanone **50** $C_{15}H_{19}NO$ MM = 229.32 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 58 mg (0.26 mmol) du composé **44** et 14 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 2 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 12 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 84%**Rf** : 0.30 (EP/AcOEt : 70/30).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.67-1.83 (m, 9H, **H**₁₀, **H**₁₁, **H**₁₂ et **H**₁₇) ; 2.31-2.41 (m, 2H, **H**₈) ; 2.85-2.93(m, 1H, **H**₉) ; 3.06-3.12 (m, 1H, **H**₉) ; 3.38-3.51 (m, 1H, **H**₁₃) ; 3.84-3.94 (m, 1H, **H**₁₃) ; 7.07-7.13 (m, 4H, **H**_{Ar}).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 18.4 (**C**₁₁) ; 23.7 (**C**₁₂) ; 24.6 (**C**₁₇) ; 29.6 (**C**₉) ; 35.0 (**C**₈) ; 36.7 (**C**₁₀) ; 42.8 (**C**₁₃) ; 68.8 (**C**₇) ; 121.8 (**C**_{Ar}) ; 125.0 (**C**_{Ar}) ; 126.3 (**C**_{Ar}) ; 126.8 (**C**_{Ar}) ; 140.5 (**C**₅) ; 149.4 (**C**₄) ; 171.3 (**C**₁₅).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 2936, 2859, 1628, 1387, 1268, 751.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₁₅H₂₀NO [M+H]⁺ : 230.1539, exp. : 230.1538; m/z calc. pour C₁₅H₁₉NNaO [M+Na]⁺ : 252.1358, exp. : 252.1358.

1-(2,3-Dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridin]-1'-yl)-2,2,2-trifluoroéthanone **51**

Sous atmosphère d'argon, 140 mg (0.5 mmol) du composé **45** et 27 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 4 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 12 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 96%

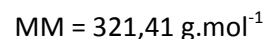
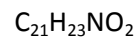
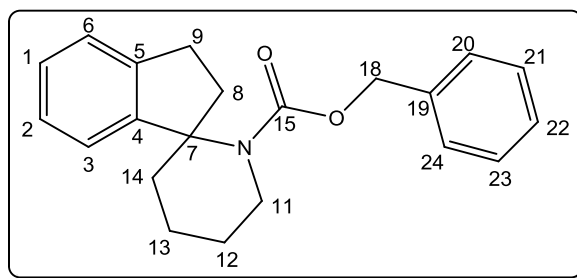
Rf : 0.52 (EP/AcOEt : 95/05).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.71-1.91 (m, 6H, **H**₁₀, **H**₁₁ et **H**₁₂) ; 2.25-2.30 (m, 1H, **H**₈) ; 2.47-2.55 (m, 1H, **H**₈) ; 2.87-2.96 (m, 1H, **H**₉) ; 3.13-3.20 (m, 1H, **H**₉) ; 3.51-3.58 (m, 1H, **H**₁₃) ; 3.85-3.91 (m, 1H, **H**₁₃) ; 7.02-7.21 (m, 4H, **H**_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 17.4 (**C**₁₁) ; 22.9 (**C**₁₂) ; 29.9 (**C**₉) ; 34.1 (**C**₈) ; 35.4 (**C**₁₀) ; 42.4 (**C**₁₃) ; 70.4 (**C**₇) ; 116.2 (**C**₁₇) ; 121.2 (**C**_{Ar}) ; 124.9 (**C**_{Ar}) ; 126.3 (**C**_{Ar}) ; 127.4 (**C**_{Ar}) ; 141.2 (**C**₅) ; 146.5 (**C**₄) ; 157.1 (**C**₁₅).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2944, 1687, 1190, 1127, 751.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₅H₁₇F₃NO [M+H]⁺ : 284.1256, exp. : 284.1255.

Benzyl 2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate **52****Procédure d'hydrogénation au départ du composé 46 :**

Sous atmosphère d'argon, 60 mg (0.19 mmol) du composé **46** et 5 mg (0.02 mmol) de dioxyde de platine sont mis en solution dans 2 mL d'acétate d'éthyle. Le mélange est hydrogéné pendant 8 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 38%

Procédure de condensation conduisant à un carbamate au départ du composé 48 :

Sous atmosphère d'argon, 90 mg (0.48 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 3 mL de dichlorométhane distillé. A cette solution, 0.11 mL (0.81 mmol) de triéthylamine et 0.46 mL (3.2 mmol) de chloroformiate de benzyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 30 heures à température ambiante. Après ajout de 10 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 62%

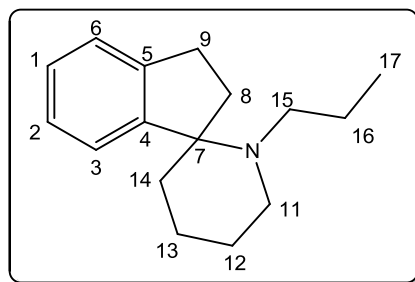
Rf : 0.70 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.60-1.77 (m, 6H, H_{12} , H_{13} , et H_{14}) ; 2.26-2.31 (m, 2H, H_8) ; 2.79-2.89 (m, 2H, H_9) ; 3.33 -3.39 (m, 1H, H_{11}) ; 4.01 -4.04 (m, 1H, H_{11}) ; 4.79 -4.90 (dd, J = 30.5Hz, 2H, H_{18}) ; 6.92-6.93 (m, 2H, H_{20} , et H_{24}) ; 7.11-7.14 (m, 4H, H_1 , H_2 , H_3 , et H_6) ; 7.21-7.23 (m, 3H, H_{21} , H_{22} , et H_{23}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.0 (C_{13}) ; 23.9 (C_{12}) ; 29.5 (C_9) ; 34.4 (C_8) ; 36.9 (C_{14}), 42.9 (C_{11}) 66.7 (C_{18}) ; 68.6 (C_7) ; 121.8 (C_{Ar}) ; 124.8 (C_{Ar}) ; 126.1 (C_{Ar}) ; 126.6 (C_{Ar}) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 127.7 (C_{Ar}) ; 128.1 (C_{Ar}) ; 136.4 (C_5) ; 140.3 (C_4) ; 149.9 (C_{15}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3031, 2937, 2849, 1686, 1402, 1252.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 322.1801, exp. : 322.1801; m/z calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 339.2067, exp. : 339.2068; m/z calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 344.1621, exp. : 344.1622.

1'-Propyl-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **53**C₁₆H₂₃NMM = 229.36 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (0.54 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 11 mL d'acétonitrile. A cette solution, 750 mg (5.4 mmol) de carbonate de sodium et 40 mg (0.27 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 0.15 mL (1.6 mmol) de bromure de *n*-propyle goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 82%

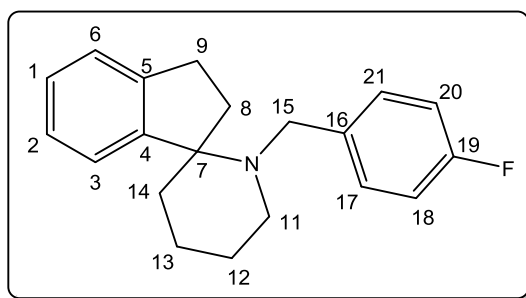
Rf : 0.56 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.74 (t, *J* = 7.4Hz, 3H, **H₁₇**) ; 1.27-1.48 (m, 2H, **H₁₆**) ; 1.50-1.78 (m, 6H, **H₁₂**, **H₁₃**, et **H₁₄**) ; 1.78-1.84 (m, 1H, **H₁₅**) ; 1.94-2.00 (m, 1H, **H₈**) ; 2.06-2.13 (m, 2H, **H₈** et **H₁₅**) ; 2.18-2.25 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.83-2.87 (m, 2H, **H₉**) ; 2.91-2.94 (m, 1H, **H₁₁**) ; 7.16-7.18 (m, 3H, **H₁**, **H₂** et **H₆**) ; 7.29-7.30 (m, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 11.8 (**C₁₇**) ; 21.5 (**C₁₆**) ; 22.2 (**C₁₃**) ; 24.8 (**C₈**) ; 26.4 (**C₁₂**) ; 29.9 (**C₉**) ; 38.7 (**C₁₄**) ; 48.6 (**C₁₁**) ; 53.2 (**C₁₅**) ; 71.8 (**C₇**) ; 123.7 (**C_{Ar}**) ; 124.4 (**C_{Ar}**) ; 126.4 (**C_{Ar}**) ; 127.1 (**C_{Ar}**) ; 142.5 (**C₅**) ; 149.9 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2928, 2847, 2799, 1456, 753.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₆H₂₄N [M+H]⁺ : 230.1903, exp. : 230.1902.

1'-(4-Fluorobenzyl)-2,3-dihydrospiro[indène-1-2'-pipéridine] **54** $C_{20}H_{22}FN$ MM = 295.39 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.27 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 5.3 mL d'acétonitrile. A cette solution, 370 mg (5.4 mmol) de carbonate de sodium et 20 mg (0.14 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 0.1 mL (1.6 mmol) de bromure de 4-fluorobenzyle goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

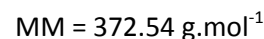
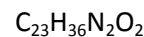
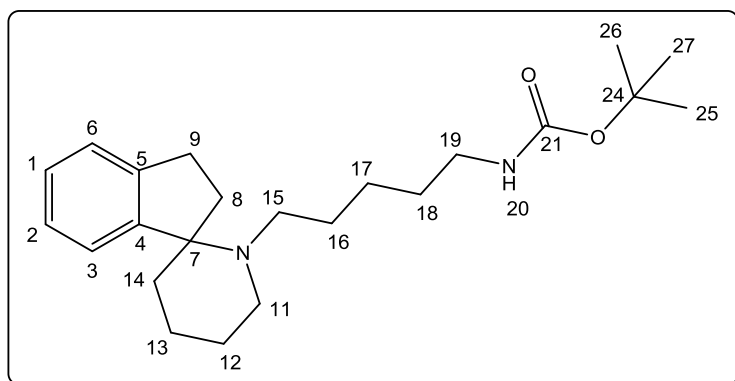
Rendement : 81%**Rf** : 0.7 (EP/AcOEt : 9/1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.52-1.63 (m, 4H, **H₁₂**, **H₁₃** et **H₁₄**) ; 1.67-1.76 (m, 2H, **H₁₃** et **H₁₄**) ; 2.03-2.09 (m, 1H, **H₈**) ; 2.17-2.25 (m, 2H, **H₈** et **H₁₁**) ; 2.61-2.67 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.85-2.94 (m, 3H, **H₉** et **H₁₅**) ; 3.41-3.48 (m, 1H, **H₁₅**) ; 6.92-6.96 (m, 2H, **H₁₈** et **H₂₀**) ; 7.12-7.25 (m, 3H, **H₁**, **H₂** et **H₆**) ; 7.25-7.29 (m, 2H, **H₁₇** et **H₂₁**) ; 7.42 (d, *J* = 6.5Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.3 (**C₁₃**) ; 25.1 (**C₈**) ; 26.4 (**C₁₂**) ; 30.0 (**C₉**) ; 38.8 (**C₁₄**) ; 48.1 (**C₁₁**) ; 54.5 (**C₁₅**) ; 71.5 (**C₇**) ; 114.6 (**C_{Ar}**) ; 114.8 (**C_{Ar}**) ; 123.4 (**C₃**) ; 124.6 (**C_{Ar}**) ; 126.7 (**C_{Ar}**) ; 127.4 (**C_{Ar}**) ; 129.5 (2**C_{Ar}**) ; 136.5 (**C₁₆**) ; 142.6 (**C₄**) ; 149.4 (**C₅**) ; 160.4 et 162.8 (**C₁₉**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2929, 2848, 1506, 1218, 754.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₃FN [M+H]⁺ : 296.1809, exp. : 296.1808.

(5-(2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridin]-1'-yle)pentyl)carbamate de *tert*-butyle **55**

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (0.53 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 2 mL d'acétonitrile. A cette solution, 143 mg (0.53 mmol) de *N*-(5-bromopentyl)carbamate de *tert*-butyle et 0.25 mL (1.44 mmol) de *N,N*-diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Après ajout de 10 mL de dichlorométhane et 10 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl saturée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur jusqu'à 10% de méthanol), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 81%

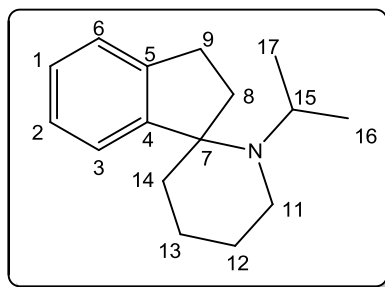
Rf : 0.55 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.02-1.24 (m, 2H, H_{17}) ; 1.27-1.40 (m, 4H, H_{16} et H_{18}) ; 1.43 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.48-1.57 (m, 2H, H_{13} et H_{14}) ; 1.59-1.74 (m, 4H, H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 1.78-1.86 (m, 1H, H_{15}) ; 1.91-2.00 (m, 1H, H_8) ; 2.04-2.25 (m, 3H, H_8 , H_{11} et H_{15}) ; 2.81-2.94 (m, 3H, H_9 et H_{11}) ; 2.96-3.07 (m, 2H, H_{19}) ; 4.46 (s, 1H, H_{20}) ; 7.14-7.30 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 20.1 (C_{13}) ; 24.4 (C_{17}) ; 25.0 (C_8) ; 26.3 (C_{12}) ; 27.9 (C_{16}) ; 28.4 (3 \times CH_3 , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.8 (C_{18}) ; 30.0 (C_9) ; 38.7 (C_{14}) ; 40.5 (C_{19}) ; 48.7 (C_{11}) ; 51.0 (C_{15}) ; 71.8 (C_7) ; 79.0 (C_q , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 123.8 (C_{Ar}) ; 124.5 (C_{Ar}) ; 126.5 (C_{Ar}) ; 127.3 (C_{Ar}) ; 142.6 (C_4) ; 149.7 (C_5) ; 156.0 (C_{21}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2928, 2858, 1693, 1510, 1168, 755.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 373.2849, exp. : 373.2850.

1'-Isopropyl-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **56** $C_{16}H_{23}N$ MM = 229.36 g.mol⁻¹

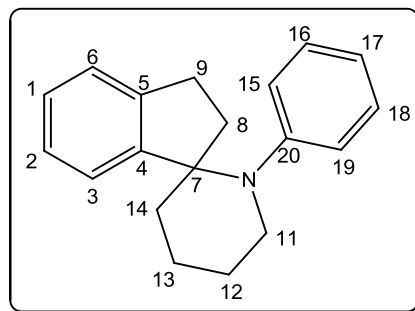
Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.27 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 6 mL d'acétonitrile. A cette solution, 373 mg (2.7 mmol) de carbonate de sodium et 20 mg (0.14 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 0.1 mL (0.8 mmol) de bromure d'isopropyle goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 60/40), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement : 13%**Rf** : 0.42 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.88 (d, J = 6.6Hz, 3H, **H₁₇**) ; 0.92 (d, J = 6.6Hz, 3H, **H₁₆**) ; 1.47-1.72 (m, 6H, **H₁₂**, **H₁₃**, et **H₁₄**) ; 2.08-2.24 (m, 2H, **H₈**) ; 2.52 (t, J = 11.1Hz, 1H, **H₁₁**) ; 2.69-2.93 (m, 4H, **H₉**, **H₁₁** et **H₁₅**) ; 7.14-7.21 (m, 3H, **H₁**, **H₂** et **H₆**) ; 7.28-7.32 (m, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 18.4 (**C₁₆**) ; 22.6 (**C₁₃**) ; 23.6 (**C₁₇**) ; 27.1 (**C₁₂**) ; 29.0 (**C₈**) ; 29.8 (**C₉**) ; 40.1 (**C₁₄**) ; 41.5 (**C₁₁**) ; 47.4 (**C₁₅**) ; 72.1 (**C₇**) ; 123.8 (**C_{Ar}**) ; 124.6 (**C_{Ar}**) ; 126.3 (**C_{Ar}**) ; 127.0 (**C_{Ar}**) ; 142.6 (**C₅**) ; 150.1 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2926, 2850, 1476, 751.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₁₆H₂₄N [M+H]⁺ : 230.1903, exp. : 230.1902.

1'-Phényl-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **57** $C_{19}H_{21}N$ MM = 263.38 g.mol⁻¹

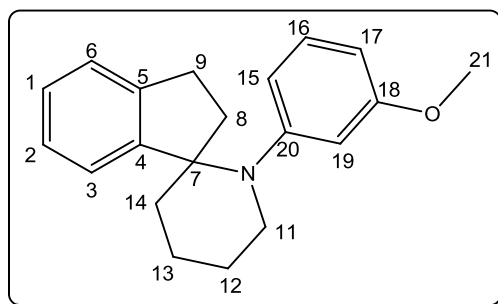
Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, sont introduits 48 mg (0.26 mmol) du composé **48** et mis en solution dans 1.3 mL de toluène distillé. A cette solution, 87 mg (0.77 mmol) de tert-butanolate de potassium et 53 μ L (0.51 mmol) de bromobenzène sont ajoutés. Le tube est agité 15 heures à 135°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 86%**Rf** : 0.9 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.61-1.70 (m, 2H, **H₁₃** et **H₁₄**) ; 1.84-1.86 (m, 3H, **H₁₂** et **H₁₃**) ; 1.92-2.00 (m, 1H, **H₉**) ; 2.10-2.25 (m, 2H, **H₈** et **H₁₄**) ; 2.54-2.66 (m, 2H, **H₈** et **H₉**) ; 3.22-3.35 (m, 2H, **H₁₁**) ; 6.65 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, **H₁₅** et **H₁₉**) ; 6.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, **H₁₇**) ; 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, **H₁₆** et **H₁₈**) ; 9.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, **H₆**) ; 7.12-7.20 (m, 2H, **H₁** et **H₂**) ; 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.0 (**C₁₃**) ; 27.0 (**C₁₂**) ; 29.5 (**C₉**) ; 30.3 (**C₈**) ; 40.3 (**C₁₄**) ; 50.6 (**C₁₁**) ; 71.4 (**C₇**) ; 122.2 (**C₁₇**) ; 124.5 (**C₆**) ; 124.8 (**C₃**, **C₁₅** et **C₁₉**) ; 126.0 (**C₂**) ; 127.4 (**C₁₆** et **C₁₈**) ; 127.6 (**C₁**) ; 143.9 (**C₄**) ; 148.4 (**C₅**) ; 150.8 (**C₂₀**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3021, 2930, 1489, 1229, 748, 696.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₁₉H₂₂N [M+H]⁺ : 264.1746, exp. : 264.1746.

1'-(3-Méthoxyphényl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **58**C₂₀H₂₃NOMM = 293.40 g.mol⁻¹

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, sont introduits 50 mg (0.27 mmol) du composé **48** et mis en solution dans 1.5 mL de toluène distillé. A cette solution, 91 mg (0.81 mmol) de tert-butanolate de potassium et 66 µL (0.54 mmol) de 3-chloroanisole sont ajoutés. Le tube est agité 15 heures à 135°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

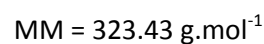
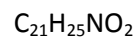
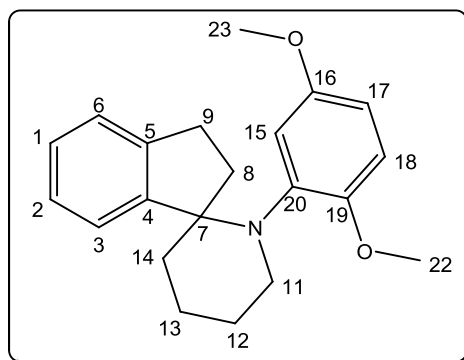
Rendement : 78%**Rf** : 0.85 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.60-1.70 (m, 2H, H₁₃ et H₁₄) ; 1.82-1.86 (m, 3H, H₁₂ et H₁₃) ; 1.90-1.97 (m, 1H, H₉) ; 2.12-2.27 (m, 2H, H₈ et H₁₄) ; 2.51-2.66 (m, 2H, H₈ et H₉) ; 3.22-3.32 (m, 2H, H₁₁) ; 3.38 (s, 3H, H₂₁) ; 6.04 (s, 1H, H₁₉) ; 6.38 (d, J = 8.2Hz, 1H, H₁₅) ; 6.40 (d, J = 8.2Hz, 1H, H₁₇) ; 6.88 (t, J = 8.2Hz, 1H, H₁₆) ; 7.01 (d, J = 7.4Hz, 1H, H₆) ; 7.13-7.22 (m, 2H, H₁ et H₂) ; 7.46 (d, J₃₋₂ = 7.4Hz, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.9 (C₁₃) ; 26.9 (C₁₂) ; 29.6 (C₉) ; 30.4 (C₈) ; 40.3 (C₁₄) ; 50.5 (C₁₁) ; 54.8 (C₂₁) ; 71.6 (C₇) ; 108.8 (C₁₅) ; 110.6 (C₁₉) ; 116.2 (C₁₇) ; 124.7 (C₆) ; 124.8 (C₃) ; 126.1 (C₂) ; 127.6 (C₁) ; 128.0 (C₁₆) ; 144.1 (C₄) ; 148.6 (C₅) ; 152.2 (C₂₀) ; 158.6 (C₁₈).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2931, 2847, 1596, 1472, 1154, 757.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₂₀H₂₄NO [M+H]⁺ : 294.1852, exp. : 294.1853.

1'-(3-Méthoxyphényl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **59**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, sont introduits 50 mg (0.27 mmol) du composé **48** et mis en solution dans 1.5 mL de toluène distillé. A cette solution, 91 mg (0.81 mmol) de tert-butanolate de potassium et 75 μL (0.54 mmol) de 1-bromo-2,5-diméthoxybenzène sont ajoutés. Le tube est agité 15 heures à 135°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 42%

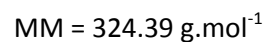
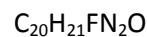
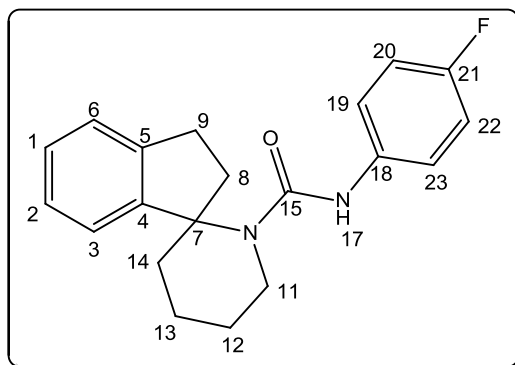
Rf : 0.8 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.67-1.79 (m, 3H, H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 1.85-1.99 (m, 3H, H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 2.64-2.71 (m, 1H, H_8) ; 2.75-2.91 (m, 1H, H_8) ; 3.07-3.14 (m, 2H, H_9) ; 3.37-3.41 (s et m, 5H, H_{11} et H_{22}) ; 3.75 (s, 3H, H_{23}) ; 6.06 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H, H_{15}) ; 6.33 (dd, $J = 8.8\text{Hz}$, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H, H_{17}) ; 6.63 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H, H_{18}) ; 7.00-7.08 (m, 3H, H_1 , H_2 et H_6) ; 7.17 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 22.2 (C_{13}) ; 26.7 (C_{12}) ; 29.9 (C_9) ; 31.2 (C_8) ; 40.6 (C_{14}) ; 50.2 (C_{11}) ; 55.4 (C_{22}) ; 56.7 (C_{23}) ; 70.8 (C_7) ; 108.0 (C_{17}) ; 112.1 (C_{15}) ; 113.8 (C_{18}) ; 124.4 (C_6) ; 124.8 (C_3) ; 125.8 (C_2) ; 127.1 (C_1) ; 141.1 (C_{20}) ; 142.7 (C_4) ; 148.2 (C_5) ; 149.2 (C_{19}) ; 152.9 (C_{16}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 2929, 2830, 1500, 1212, 1045, 760$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 324.1958, exp. : 324.1957.

N-(4-Fluorophényl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxamide **60**

Sous atmosphère d'argon, 81 mg (0.43 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 4.5 mL de dichlorométhane anhydre. A cette solution, 0.1 mL (0.87 mmol) de 4-fluorophényl isocyanate et 0.1 mL (0.71 mmol) de triéthylamine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 18 heures à température ambiante. Après ajout de 5 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl saturée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 76%

Pf : 123-125 °C.

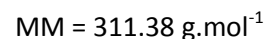
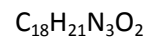
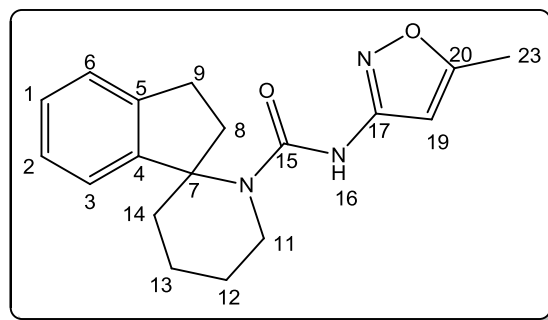
Rf : 0.55 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.57-1.82 (m, 5H, H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 1.83-1.90 (m, 1H, H_{12}) ; 2.23-2.31 (m, 1H, H_8) ; 2.47-2.52 (m, 1H, H_8) ; 2.88-2.96 (m, 1H, H_9) ; 3.03 -3.10 (m, 1H, H_9) ; 3.19 (td, $J = 14\text{Hz}$, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H, H_{11}) ; 4.27 (td, $J = 14\text{Hz}$, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H, H_{11}) ; 6.05 (s, 1H, H_{17}) ; 6.69-6.80 (m, 4H, H_{19} , H_{20} , H_{22} et H_{23}) ; 7.31-7.38 (m, 3H, H_1 , H_2 et H_6) ; 7.41 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 20.4 (C_{13}) ; 24.7 (C_{12}) ; 29.4 (C_9) ; 33.9 (C_8) ; 38.1 (C_{14}) ; 42.6 (C_{11}) ; 69.3 (C_7) ; 115.0 (C_{Ar}) ; 115.2 (C_{Ar}) ; 120.4 (C_{Ar}) ; 120.4 (C_{Ar}) ; 123.9 (C_3) ; 126.2 (C_{Ar}) ; 127.8 (C_{Ar}) ; 128.9 (C_{Ar}) ; 134.9 (C_{18}) ; 141.4 (C_4) ; 147.7 (C_5) ; 156.7 (C_{15}) ; 156.5 (C_{21}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3267, 2935, 1640, 1506, 1205, 762.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325.1710, exp. : 325.1711; m/z calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347.1530, exp. : 347.1529.

N-(5-Méthylisoxazol-3-yl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxamide **61**

Synthèse du 3-isocyanato-5-méthylisoxazole : Sous atmosphère d'argon, 70 mg (0.55 mmol) d'acide 5-méthylisoxazole-3-carboxylique sont mis en solution dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est mis à -10°C puis 0.11 mL (0.78 mmol) de triéthylamine et 0.1 mL (1.05 mmol) de chloroformiate d'éthyle sont additionnés goutte à goutte. Après une heure d'agitation à -10°C , 63 mg (0.96 mmol) d'azoture de sodium, préalablement dilué dans 3 mL d'eau distillé, sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 heures à -10°C puis dilué dans 7 mL d'eau glacée et extrait 3 fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Le brut réactionnel obtenu est ensuite mis en solution dans 30 mL de toluène anhydre et laissé sous agitation pendant 1 heure à 110°C . Après concentration du milieu réactionnel, l'isocyanate est formé.

Sous atmosphère d'argon, l'isocyanate, préalablement préparé, et 110 mg (0.59 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 10 mL de dioxane (sur tamis). Le milieu réactionnel est agité 24 heures à 100°C . Le milieu réactionnel est concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis 1% d'acétate d'éthyle), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 15%

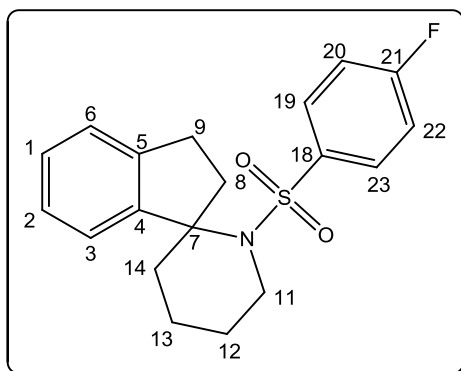
Rf : 0.5 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.52-1.83 (m, 5H, H_{12} , H_{13} et H_{14}) ; 1.84-1.93 (m, 1H, H_{12}) ; 2.22-2.31 (m, 2H, H_8) ; 2.26 (s, 3H, H_{23}) ; 2.86-2.94 (m, 1H, H_9) ; 3.07-3.14 (m, 1H, H_9) ; 3.25 (td, $J = 13.0\text{Hz}$, $J = 4\text{Hz}$, 1H, H_{11}) ; 4.20 (td, $J = 13\text{Hz}$, $J = 4\text{Hz}$, 1H, H_{11}) ; 6.43 (s, 1H, H_{19}) ; 6.64 (s, 1H, H_{16}) ; 7.28-7.32 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 12.5 (C_{23}) ; 19.9 (C_{13}) ; 24.4 (C_{12}) ; 29.3 (C_9) ; 34.2 (C_8) ; 37.7 (C_{14}) ; 42.8 (C_{11}) ; 69.2 (C_7) ; 96.3 (C_{19}) ; 123.3 (C_{Ar}) ; 126.4 (C_{Ar}) ; 127.8 (C_{Ar}) ; 129.1 (C_{Ar}) ; 140.9 (C_4) ; 146.8 (C_5) ; 155.1 (C_{17}) ; 159.0 (C_{15}) ; 169.0 (C_{20}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2933, 2864, 1667, 1350, 1127, 756.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.1707, exp. : 312.1706; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 334.1526, exp. : 334.1527.

1'-((4-Fluorophényl)sulfonyl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **62**
 $C_{19}H_{20}FNO_2S$
 $MM = 345.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Sous atmosphère d'argon, 30 mg (0.16 mmol) du composé **48** sont mis en solution dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés 38 mg (0.19 mmol) de chlorure de 4-toluènesulfonyle et 0.06 mL (0.32 mmol) de *N,N*-diisopropyléthylamine goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 18 heures à 70°C. Après ajout de 5 mL d'eau distillée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 55%

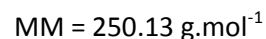
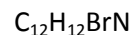
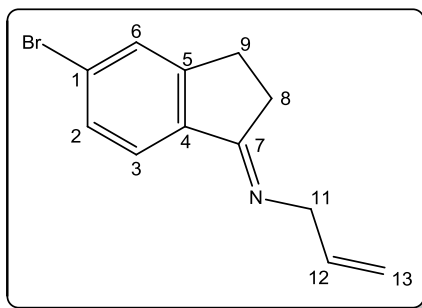
Rf : 0.5 (EP/AcOEt : 9/1).

RMN 1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.52-1.90 (m, 5H, **H**₁₂, **H**₁₃ et **H**₁₄) ; 1.99-2.14 (m, 2H, **H**₈ et **H**₁₂) ; 2.52-2.61 (m, 1H, **H**₈) ; 2.70-2.79 (m, 1H, **H**₉) ; 2.95-3.06 (m, 1H, **H**₉) ; 3.19 (td, $J = 13.0\text{Hz}$, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H, **H**₁₁) ; 4.12 (td, $J = 13.0\text{Hz}$, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H, **H**₁₁) ; 6.90-7.00 (m, 4H, **H**₁, **H**₆, **H**₂₀ et **H**₂₂) ; 7.03-7.08 (m, 1H, **H**₃) ; 7.09-7.15 (m, 1H, **H**₂) ; 7.31-7.38 (m, 2H, **H**₁₉ et **H**₂₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.1 (**C**₁₃) ; 26.1 (**C**₁₂) ; 30.0 (**C**₉) ; 34.6 (**C**₈) ; 40.4 (**C**₁₄) ; 45.4 (**C**₁₁) ; 71.8 (**C**₇) ; 115.2 (**C**_{Ar}) ; 115.4 (**C**_{Ar}) ; 124.4 (**C**₃) ; 125.3 et 125.7 (**C**₁ et **C**₆) ; 128.1 (**C**₂) ; 129.5 (**C**_{Ar}) ; 129.6 (**C**_{Ar}) ; 138.2 (**C**₁₈) ; 143.9 (**C**₅) ; 144.5 (**C**₄) ; 164.5 (**C**₂₁).

IR (ATR-D) $^{cm-1}$: $\nu = 2935, 2858, 1324, 1148, 762$.

HRMS: (ESI) : m/z calc. pour $C_{19}H_{21}FNO_2S$ $[M+H]^+$: 346.1271, exp. : 346.1277; m/z calc. pour $C_{19}H_{24}FN_2O_2S$ $[M+NH_4]^+$: 363.1537, exp. : 363.1536; m/z calc. pour $C_{19}H_{20}FNNaO_2S$ $[M+Na]^+$: 368.1091, exp. : 368.1090.

N-(5-Bromo-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-ylidène)prop-2-en-1-amine **63**

Sous atmosphère d'argon, 5.3 g (25.1 mmol) de 5-Bromo-1-indanone sont mis en solution dans 32 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 6 mL (79.5 mmol) d'allylamine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés 11.1 mL (53.1 mmol) de tétraéthanolate de titane, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est concentré puis dilué avec 20 mL d'acétate d'éthyle et 40 mL d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium sont additionnés. L'agitation du milieu réactionnel est arrêtée pendant 30 minutes. Le précipité formé est filtré sur fritté puis le filtrat est introduit dans une ampoule à décanter. La phase organique est recueillie, séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Ce composé brut est directement engagé dans l'étape suivante.

Rendement : quantitatif

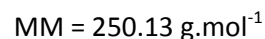
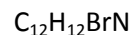
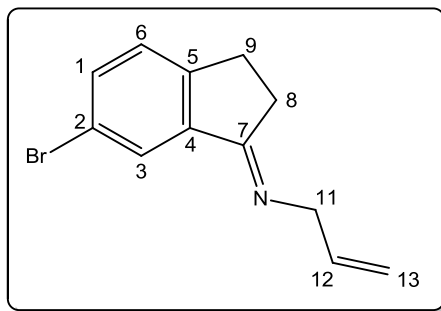
Rf : 0.5 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.71-2.74 (m, 2H, **H₈**) ; 3.05-3.07 (m, 2H, **H₉**) ; 4.11 (d, *J* = 5.6Hz, 2H, **H₁₁**) ; 5.15 (dd, *J* = 10.5Hz, *J* = 1.8Hz, 1H, **H₁₃**) ; 5.26 (dd, *J* = 17.2Hz, *J* = 1.8Hz, 1H, **H₁₄**) ; 6.06-6.10 (m, 1H, **H₁₂**) ; 7.42 (d, *J* = 8.1Hz, 1H, **H₃**) ; 7.50 (s, 1H, **H₆**) ; 7.70 (d, *J* = 8.1Hz, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 27.9 (**C₉**) ; 28.0 (**C₈**) ; 56.3 (**C₁₁**) ; 115.6 (**C₁₅**) ; 123.7 (**C₂**) ; 125.6 (**C₁**) ; 128.7 (**C₆**) ; 130.4 (**C₃**) ; 135.6 (**C₁₂**) ; 138.7 (**C₅**) ; 151.4 (**C₄**) ; 173.8 (**C₇**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2919, 1709, 1593, 1413, 1176.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₂H₁₃BrN [M+H]⁺ : 250.0226, exp. : 250.0227.

N-(6-Bromo-2,3-dihydro-1H-indèn-1-ylidène)prop-2-en-1-amine **64**

Sous atmosphère d'argon, 2.0 g (9.5 mmol) de 6-Bromo-1-indanone sont mis en solution dans 10 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 2.1 mL (27.9 mmol) d'allylamine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés 4 mL (19.1 mmol) de tétraéthanolate de titane, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est concentré puis dilué avec 20 mL d'acétate d'éthyle et 40 mL d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium sont additionnés. L'agitation du milieu réactionnel est arrêtée pendant 30 minutes. Le précipité formé est filtré sur fritté puis le filtrat est introduit dans une ampoule à décanter. La phase organique est recueillie, séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Ce composé brut est directement engagé dans l'étape suivante.

Rendement : quantitatif

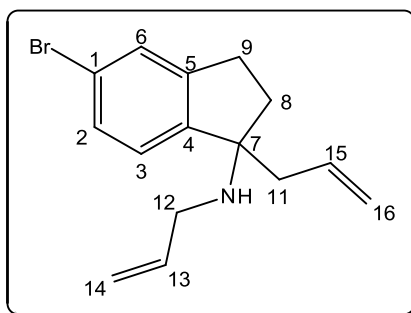
Rf : 0.6 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.72-2.75 (m, 2H, H₈) ; 3.02-3.05 (m, 2H, H₉) ; 4.12 (d, J = 5.3Hz, 2H, H₁₁) ; 5.16 (dd, J = 10.5Hz, J = 2.0Hz, 1H, H₁₃) ; 5.24-5.30 (dd, J = 17.2Hz, J = 2.0Hz, 1H, H₁₃) ; 6.03-6.14 (m, 1H, H₁₂) ; 7.21 (d, J = 8.0Hz, 1H, H₆) ; 7.46 (d, J = 8.0Hz, 1H, H₁) ; 7.99 (s, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 27.8 (C₉) ; 28.3 (C₈) ; 56.2 (C₁₁) ; 115.6 (C₁₅) ; 121.2 (C₂) ; 125.5 (C₃) ; 127.0 (C₆) ; 133.9 (C₁) ; 135.6 (C₁₂) ; 142.2 (C₅) ; 148.4 (C₄) ; 173.6 (C₇).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3076, 2923, 1711, 1596, 1462, 1176, 817.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₂H₁₃BrN [M+H]⁺ : 250.0226, exp. : 250.0227.

N,1-Diallyl-5-bromo-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **65** $C_{15}H_{17}BrN$ MM = 291.21 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 2.9 g (11.5 mmol) du composé **63** sont mis en solution dans 32 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis 11.9 mL (11.9 mmol, solution à 1M dans le THF) de bromure d'allylmagnésium sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante puis 0.3 équivalent de bromure d'allylmagnésium sont ajoutés. La réaction est laissée sous agitation 3 heures de plus. Après l'ajout de 40 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 40 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 20 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Ce composé brut est directement engagé dans l'étape suivante.

Rendement : déterminé à l'étape suivante

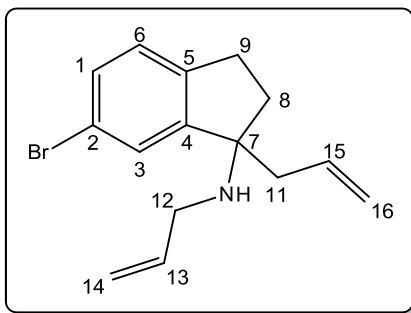
Rf : 0.48 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.04-2.10 (m, 1H, H₈) ; 2.13-2.21 (m, 1H, H₈) ; 2.38-2.49 (m, 2H, H₁₁) ; 2.78-2.94 (m, 3H, H₉ et H₁₂) ; 3.07 (dd, J = 13.5Hz, J = 5.9Hz, 1H, H₁₂) ; 5.01-5.15 (m, 4H, H₁₄ et H₁₆) ; 5.64-5.77 (m, 1H, H₁₅) ; 5.82-5.92 (m, 1H, H₁₃) ; 7.04 (d, J = 7.9Hz, 1H, H₃) ; 7.31-7.34 (m, 2H, H₂ et H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.6 (C₉) ; 35.5 (C₈) ; 44.8 (C₁₁) ; 45.8 (C₁₂) ; 68.0 (C₇) ; 115.4 (C₁₄) ; 118.7 (C₁₆) ; 121.1 (C₁) ; 125.1 (C₃) ; 128.0 (C_{Ar}) ; 129.3 (C_{Ar}) ; 133.8 (C₁₅) ; 137.2 (C₁₃) ; 145.4 (C₅) ; 146.0 (C₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3074, 2943, 1639, 1469, 914, 812.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₅H₁₈BrN [M+H]⁺ : 292.0695, exp. : 292.0692.

N,1-Diallyl-6-bromo-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-amine **66** $C_{15}H_{17}BrN$ MM = 291.21 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 2.30 g (9.3 mmol) du composé **64** sont mis en solution dans 24 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 11.50 mL (11.5 mmol, solution à 1M dans le THF) de bromure d'allylmagnésium. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante puis 0.2 équivalent de bromure d'allylmagnésium sont ajoutés. La réaction est laissée sous agitation 3 heures de plus. Après l'ajout de 40 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 40 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 20 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune et directement réengagé dans l'étape suivante

Rendement : déterminé à l'étape suivante

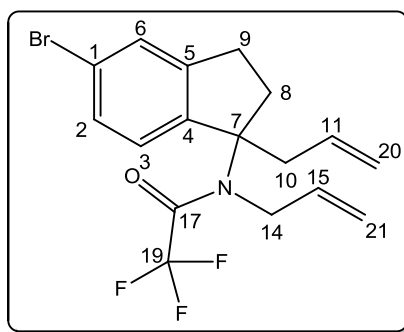
Rf : 0.43 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.04-2.10 (m, 1H, H₈) ; 2.14-2.21 (m, 1H, H₈) ; 2.38-2.50 (m, 2H, H₁₁) ; 2.70-2.90 (m, 2H, H₉) ; 2.94 (dd, J = 13.4Hz, J = 5.8Hz, 1H, H₁₂) ; 3.08 (dd, J = 13.4Hz, J = 5.8Hz, 1H, H₁₂) ; 5.02-5.16 (m, 4H, H₁₄ et H₁₆) ; 5.64-5.76 (m, 1H, H₁₅) ; 5.83-5.93 (m, 1H, H₁₃) ; 7.06 (d, J = 7.8Hz, 1H, H₆) ; 7.29-7.32 (m, 2H, H₁ et H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.4 (C₉) ; 35.4 (C₈) ; 44.8 (C₁₁) ; 45.8 (C₁₂) ; 68.4 (C₇) ; 115.4 (C₁₄) ; 118.7 (C₁₆) ; 120.0 (C₂) ; 126.4 (C₆) ; 126.7 (C₃) ; 130.4 (C₁) ; 133.7 (C₁₅) ; 137.2 (C₁₃) ; 142.5 (C₅) ; 149.0 (C₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3073, 2926, 1639, 1463, 914, 812.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₅H₁₈BrN [M+H]⁺ : 292.0695, exp. : 292.0692.

N-Allyl-*N*-(1-allyl-5-bromo-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)-2,2,2-trifluoroacétamide **67** $C_{17}H_{17}BrF_3NO$ MM = 388.22 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 3.1 g (10.6 mmol) du composé **65** sont mis en solution dans 26 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis 1.3 mL (9.5 mmol) d'anhydride trifluoroacétique et 2.0 mL (11.9 mmol) de *N,N*-diisopropyléthylamine sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Après l'ajout de 40 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 20 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement (déterminé sur trois étapes à partir de la 5-Bromoindanone) : 43%

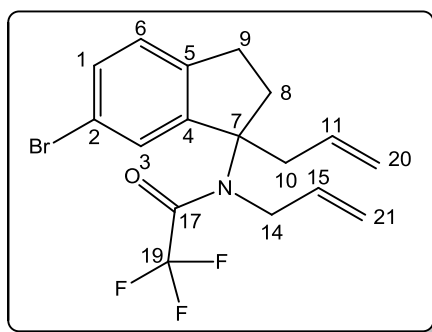
Rf : 0.73 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.22-2.30 (m, 1H, **H₈**) ; 2.74-2.83 (m, 2H, **H₈** et **H₉**) ; 2.90 (dd, *J* = 16.2Hz, *J* = 7.6Hz, 1H, **H₉**) ; 3.00 (dd, *J* = 13.3Hz, *J* = 6.8Hz, 1H, **H₁₀**) ; 3.61 (dd, *J* = 13.3Hz, *J* = 6.8Hz, 1H, **H₁₀**) ; 3.91 (d, *J* = 5.4Hz, 2H, **H₁₄**) ; 4.71 (d, *J* = 17.2Hz, 1H, **H₂₁**) ; 4.95 (d, *J* = 10.4Hz, 1H, **H₂₁**) ; 5.06 (d, *J* = 10.1Hz, 1H, **H₂₀**) ; 5.11 (d, *J* = 17.0Hz, 1H, **H₂₀**) ; 5.40-5.50 (m, 2H, **H₁₁** et **H₁₅**) ; 7.25 (d, *J* = 8.8Hz, 1H, **H₃**) ; 7.34-7.36 (m, 2H, **H₂** et **H₆**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.3 (**C₉**) ; 35.5 (**C₈**) ; 40.8 (**C₁₀**) ; 48.1 (**C₁₄**) ; 74.8 (**C₇**) ; 116.9 (**C₁₉**) ; 117.5 (**C₂₁**) ; 119.6 (**C₂₀**) ; 122.9 (**C₁**) ; 127.3 (**C₃**) ; 128.1 (**C_{Ar}**) ; 129.2 (**C_{Ar}**) ; 132.9 (**C₁₁**) ; 133.9 (**C₁₅**) ; 141.4 (**C₅**) ; 148.5 (**C₄**) ; 157.6 (**C₁₇**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : 2922, 1684, 1412, 1138, 921.

HRMS: (ESI) : *m/z* calc. pour C₁₇H₂₁BrF₃N₂O [M+NH₄]⁺ : 405.0782, exp. : 405.0784 ; *m/z* calc. pour C₁₇H₁₇BrF₃NNaO [M+Na]⁺ : 410.0339, exp. : 410.0348.

N-Allyl-*N*-(1-allyl-6-bromo-2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-yl)-2,2,2-trifluoroacétamide **68**C₁₇H₁₇BrF₃NOMM = 388.22 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 1.39 g (4.8 mmol) du composé **66** sont mis en solution dans 10 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis 0.80 mL (5.7 mmol) d'anhydride trifluoroacétique et 1.25 mL (7.2 mmol) de *N,N*-diisopropyléthylamine sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Après l'ajout de 20 mL d'eau distillé, le brut est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement (déterminé sur trois étapes à partir de la 6-Bromoindanone) : 49%

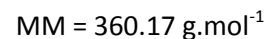
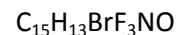
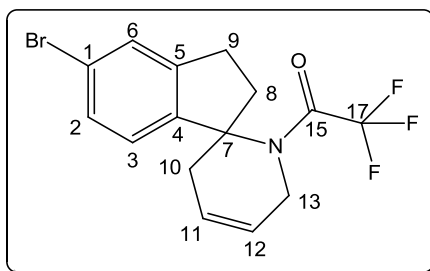
Rf : 0.84 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.22-2.32 (m, 1H, H₈) ; 2.71-2.91 (m, 3H, H₈ et H₉) ; 3.00 (dd, *J* = 13.5Hz, *J* = 5.8Hz, 1H, H₁₀) ; 3.12 (dd, *J* = 13.5Hz, *J* = 5.8Hz, 1H, H₁₀) ; 3.86-3.99 (m, 2H, H₁₄) ; 4.72 (d, *J* = 17.3Hz, 1H, H₂₁) ; 4.96 (d, *J* = 10.4Hz, 1H, H₂₁) ; 5.07 (d, *J* = 10.1Hz, 1H, H₂₀) ; 5.13 (d, *J* = 17.0Hz, 1H, H₂₀) ; 5.41-5.52 (m, 2H, H₁₁ et H₁₅) ; 7.07 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, H₆) ; 7.39 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, H₁) ; 7.49 (s, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.0 (C₉) ; 35.7 (C₈) ; 40.8 (C₁₀) ; 48.2 (C₁₄) ; 75.1 (C₇) ; 116.7 (C₁₉) ; 117.5 (C₂₁) ; 119.6 (C₂₀) ; 119.6 (C₂) ; 126.3 (C₆) ; 128.9 (C₃) ; 131.7 (C₁) ; 132.7 (C₁₁) ; 134.0 (C₁₅) ; 144.8 (C₅) ; 145.1 (C₄) ; 157.6 (C₁₇).

IR (ATR-D)^{cm-1} : 2922, 1684, 1412, 1138, 921.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₇H₂₁BrF₃N₂O [M+NH₄]⁺ : 405.0784, exp. : 405.0788 ; *m/z* calc. pour C₁₇H₁₇BrF₃NNaO [M+Na]⁺ : 410.0338, exp. : 410.0347.

1-(5-Bromo-2,3,3',6'-tétrahydro-1'*H*-spiro[indène-1,2'-pyridin]-1'-yl)-2,2,2-trifluoroéthanone **69**

Sous atmosphère d'argon, 4.2 g (10.8 mmol) du composé **67** sont mis en solution dans 255 mL de dichlorométhane. A cette solution, 495 mg (0.6 mmol) du catalyseur de grubbs de 2^{ème} génération sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à 40°C. Le brut réactionnel est concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide légèrement brun.

Rendement : 95%

Pf : 91-93 °C.

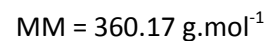
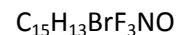
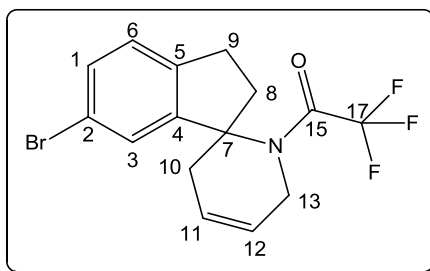
Rf : 0.71 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.02-2.09 (m, 1H, H₈) ; 2.40-2.46 (m, 2H, H₁₀) ; 2.59-2.67 (m, 1H, H₈) ; 2.86-2.94 (m, 1H, H₉) ; 3.10-3.17 (m, 1H, H₉) ; 4.18-4.27 (m, 2H, H₁₃) ; 6.13-6.20 (m, 2H, H₁₁ et H₁₂) ; 6.95 (d, J = 8.0Hz, 1H, H₃) ; 7.26 (d, J = 8.0Hz, 1H, H₂) ; 7.34 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.6 (C₉) ; 36.6 (C₈) ; 37.7 (C₁₀) ; 42.7 (C₁₃) ; 69.5 (C₇) ; 116.0 (C₁₇) ; 121.4 (C₁) ; 122.9 (C₃) ; 125.8 (C₁₁) ; 128.2 (C₆) ; 128.3 (C₁₂) ; 129.6 (C₂) ; 144.2 (C₅) ; 145.1 (C₄) ; 159.4 (C₁₅).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3054, 2950, 1675, 1435, 1207, 1143, 814.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₅H₁₄BrF₃NO [M+H]⁺ : 360.0205, exp. : 360.0205 ; *m/z* calc. pour C₁₅H₁₇BrF₃N₂O [M+NH₄]⁺ : 377.0472, exp. : 377.0471 ; *m/z* calc. pour C₁₅H₁₃BrF₃NNaO [M+Na]⁺ : 382.0025, exp. : 382.0025.

1-(6-Bromo-2,3,3',6'-tétrahydro-1'*H*-spiro[indène-1,2'-pyridin]-1'-yl)-2,2,2-trifluoroéthanone **70**

Sous atmosphère d'argon, 1.38 g (3.6 mmol) du composé **68** sont mis en solution dans 85 mL de dichlorométhane. A cette solution, 146 mg (0.2 mmol) du catalyseur de grubbs de 2^{ème} génération sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à 40°C. Le brut réactionnel est concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 95%

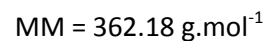
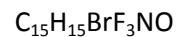
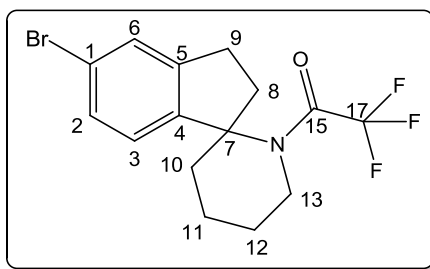
Rf : 0.59 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.02-2.08 (m, 1H, **H₈**) ; 2.36-2.46 (m, 2H, **H₁₀**) ; 2.60-2.68 (m, 1H, **H₈**) ; 2.81-2.89 (m, 1H, **H₉**) ; 3.07-3.14 (m, 1H, **H₉**) ; 4.39-4.27 (m, 2H, **H₁₃**) ; 6.16-6.23 (m, 2H, **H₁₁** et **H₁₂**) ; 7.06 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, **H₆**) ; 7.19 (s, 1H, **H₃**) ; 7.30 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, **H₁**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 29.5 (**C₉**) ; 36.8 (**C₈**) ; 37.8 (**C₁₀**) ; 42.7 (**C₁₃**) ; 69.8 (**C₇**) ; 115.9 (**C₁₇**) ; 120.0 (**C_{Ar}**) ; 124.5 (**C₃**) ; 126.0 (**C₁₁**) ; 126.5 (**C₆**) ; 128.3 (**C₁₂**) ; 130.7 (**C₁**) ; 140.9 (**C₅**) ; 148.3 (**C₄**) ; 159.0 (**C₁₅**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : $\nu = 3054, 2950, 1686, 1431, 1202, 1137, 813$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.0205, exp. : 360.0202 ; m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 377.0471, exp. : 377.0468 ; m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 382.0025, exp. : 382.0020.

1-(5-Bromo-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridin]-1'-yl)-2,2,2-trifluoroéthanone **71**

Sous atmosphère d'argon, 3.1 g (8.5 mmol) du composé **69** et une quantité catalytique de nickel de Raney sont mis en solution dans 91 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 3 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide légèrement brun.

Rendement : 96%

Pf : 95-97 °C.

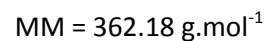
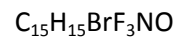
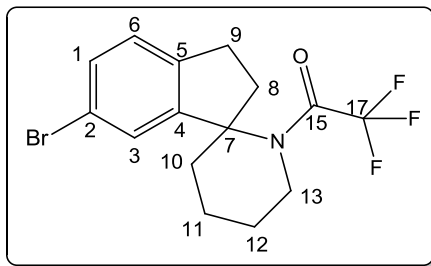
Rf : 0.66 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.72-1.86 (m, 6H, **H**₁₀, **H**₁₁ et **H**₁₂) ; 2.26-2.32 (m, 1H, **H**₈) ; 2.45-2.53 (m, 1H, **H**₈) ; 2.86-2.84 (m, 1H, **H**₉) ; 3.12-3.18 (m, 1H, **H**₉) ; 3.49-3.55 (m, 1H, **H**₁₃) ; 3.84-3.89 (m, 1H, **H**₁₃) ; 6.89 (d, *J* = 8.1Hz, 1H, **H**₃) ; 7.27 (d, *J* = 8.1Hz, 1H, **H**₂) ; 7.34 (s, 1H, **H**₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 17.4 (**C**₁₁) ; 23.0 (**C**₁₂) ; 29.7 (**C**₉) ; 34.1 (**C**₈) ; 35.5 (**C**₁₀) ; 42.5 (**C**₁₃) ; 69.9 (**C**₇) ; 115.5 (**C**₁₇) ; 121.1 (**C**₁) ; 122.7 (**C**₃) ; 128.2 (**C**₆) ; 129.6 (**C**₂) ; 143.5 (**C**₅) ; 145.7 (**C**₄) ; 158.8 (**C**₁₅).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2953, 1677, 1441, 1195, 1126, 808.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₅H₁₆BrF₃NO [M+H]⁺ : 362.0361, exp. : 362.0362 ; *m/z* calc. pour C₁₅H₁₉BrF₃N₂O [M+NH₄]⁺ : 379.0626, exp. : 379.0627 ; *m/z* calc. pour C₁₅H₁₅BrF₃NNaO [M+Na]⁺ : 384.0179, exp. : 384.0181.

1-(6-Bromo-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridin]-1'-yl)-2,2,2-trifluoroéthanone **72**

Sous atmosphère d'argon, 586 mg (1.6 mmol) du composé **70** et une quantité catalytique de nickel de Raney sont mis en solution dans 16 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 1 heure à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 93%

Pf : 103-105 °C.

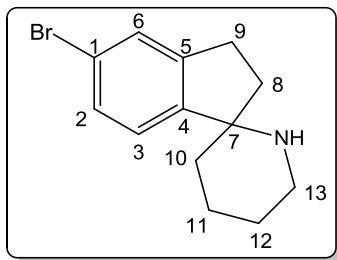
Rf : 0.74 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.71-1.90 (m, 6H, **H**₁₀, **H**₁₁ et **H**₁₂) ; 2.25-2.31 (m, 1H, **H**₈) ; 2.45-2.53 (m, 1H, **H**₈) ; 2.81-2.89 (m, 1H, **H**₉) ; 3.08-3.15 (m, 1H, **H**₉) ; 3.50-3.57 (m, 1H, **H**₁₃) ; 3.84-3.90 (m, 1H, **H**₁₃) ; 7.06 (d, *J* = 8Hz, 1H, **H**₆) ; 7.12 (s, 1H, **H**₃) ; 7.29 (d, *J* = 8Hz, 1H, **H**₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 17.2 (**C**₁₁) ; 22.8 (**C**₁₂) ; 29.6 (**C**₉) ; 34.2 (**C**₈) ; 35.5 (**C**₁₀) ; 42.5 (**C**₁₃) ; 70.1 (**C**₇) ; 115.9 (**C**₁₇) ; 121.0 (**C**_{Ar}) ; 124.4 (**C**₃) ; 126.5 (**C**₆) ; 130.4 (**C**₁) ; 140.2 (**C**₅) ; 149.0 (**C**₄) ; 157.6 (**C**₁₅).

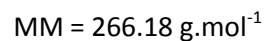
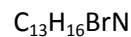
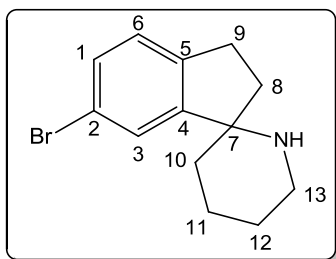
IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2958, 1679, 1440, 1205, 1132, 811.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₅H₁₆BrF₃NO [M+H]⁺ : 362.0362, exp. : 362.0362 ; *m/z* calc. pour C₁₅H₁₉BrF₃N₂O [M+NH₄]⁺ : 379.0627, exp. : 379.0627 ; *m/z* calc. pour C₁₅H₁₅BrF₃NNaO [M+Na]⁺ : 384.0181, exp. : 384.0183.

5-Bromo-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **73** $C_{13}H_{16}BrN$ MM = 266.18 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 2.8 g (7.7 mmol) du composé **71** sont mis en solution dans 118 mL de méthanol et 8 mL d'eau distillée. A cette solution, 4.3 g (30.9 mmol) de carbonate de potassium sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 6 heures à 80°C. Le brut réactionnel est concentré ; après ajout de 20 mL d'eau distillée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : quantitatif**Rf** : 0.61 (DCM/MeOH : 90/10).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.57-1.70 (m, 5H, **H**₁₀, **H**₁₁, et **H**₁₂) ; 1.81-1.85 (m, 1H, **H**₁₂) ; 2.06-2.11 (m, 2H, **H**₈ et **H**₁₀) ; 2.32-2.39 (m, 1H, **H**₈) ; 2.80-3.01 (m, 4H, **H**₉ et **H**₁₃) ; 7.27 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, **H**₃) ; 7.34-7.33 (m, 2H, **H**₂ et **H**₆).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 21.9 (**C**₁₁) ; 25.6 (**C**₁₂) ; 29.4 (**C**₉) ; 35.6 (**C**₁₀) ; 35.7 (**C**₈) ; 42.9 (**C**₁₃) ; 65.6 (**C**₇) ; 121.4 (**C**₁) ; 124.8 (**C**₃) ; 127.8 (**C**_{Ar}) ; 129.7 (**C**_{Ar}) ; 145.0 (**C**₅) ; 148.7 (**C**₄).**IR (ATR-D)**^{cm-1} : 2927, 1594, 1109, 862.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₃H₁₇BrN [M+H]⁺ : 266.0538, exp. : 266.0539.

6-Bromo-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **74**

Sous atmosphère d'argon, 960 mg (3.6 mmol) du composé **72** sont mis en solution dans 58 mL de méthanol et 4 mL d'eau distillée. A cette solution, 2.02 g (14.6 mmol) de carbonate de potassium sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 6 heures à 80°C. Le brut réactionnel est concentré ; après ajout de 20 mL d'eau distillée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : quantitatif

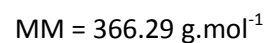
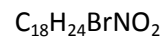
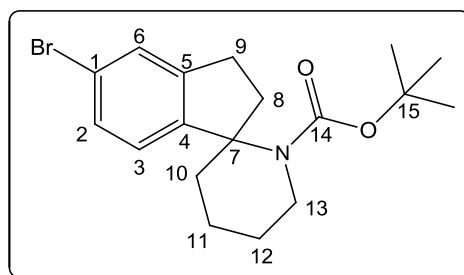
Rf : 0.1 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.59-1.71 (m, 5H, H_{10} , H_{11} , et H_{12}) ; 1.79-1.85 (m, 1H, H_{12}) ; 2.06-2.12 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.34-2.43 (m, 1H, H_8) ; 2.76-2.85 (m, 1H, H_9) ; 2.90-3.05 (m, 3H, H_9 et H_{13}) ; 7.09 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 7.33 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, H_1) ; 7.54 (s, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 21.9 (C_{11}) ; 26.0 (C_{12}) ; 29.1 (C_9) ; 35.6 (C_{10}) ; 35.9 (C_8) ; 42.9 (C_{13}) ; 66.1 (C_7) ; 120.2 (C_2) ; 126.3 (C_6) ; 126.6 (C_3) ; 130.7 (C_1) ; 141.6 (C_5) ; 149.1 (C_4).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: 2927, 1660, 1442, 1061, 811.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.0539, exp. : 266.0536.

5-Bromo-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate de *tert*-butyle **75**

Sous atmosphère d'argon, 500 mg (1.88 mmol) du composé **73** sont mis en solution dans 11.5 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 1.5 mL (2.0 mmol) de triéthylamine sont additionnés puis le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 10 minutes puis 595 mg (2.73 mmol) de dicarbonate de *di-tert*-butyle sont ajoutés. Le reflux est maintenu pendant 2 heures. Après retour à température ambiante et concentration du milieu réactionnel 20 mL d'eau distillée sont ajoutés puis le brut est extrait trois fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 81%

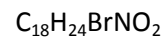
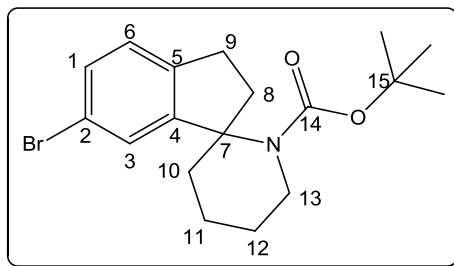
Rf : 0.70 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.09 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.57-1.82 (m, 6H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 2.25-2.34 (m, 2H, H_8) ; 2.81-2.90 (m, 1H, H_9) ; 2.94-3.01 (m, 1H, H_9) ; 3.18-3.25 (m, 1H, H_{13}) ; 3.97-4.03 (m, 1H, H_{13}) ; 7.00 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H, H_3) ; 7.28-7.30 (m, 2H, H_2 et H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.4 (C_{11}) ; 24.1 (C_{12}) ; 27.9 (3XCH_3 , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.2 (C_9) ; 34.1 (C_8) ; 37.0 (C_{10}) ; 42.6 (C_{13}) ; 67.9 (C_7) ; 79.5 (C_{15}) ; 119.7 (C_1) ; 123.5 (C_3) ; 127.8 (C_{Ar}) ; 129.1 (C_{Ar}) ; 142.2 (C_5) ; 150.4 (C_4) ; 156.0 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 2929, 1684, 1363, 1157, 865$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.1062, exp. : 366.1063 ; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 388.0881, exp. : 388.0883.

6-Bromo-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'carboxylate de *tert*-butyle **76**

Sous atmosphère d'argon, 94 mg (0.35 mmol) du composé **74** sont mis en solution dans 2 mL de tétrahydrofur fraîchement distillé. A cette solution, 0.07 mL (0.52 mmol) de triéthylamine sont additionnés puis le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 10 minutes puis 153 mg (0.70 mmol) de dicarbonate de *di-tert*-butyle sont ajoutés. Le reflux est maintenu pendant 2 heures. Après retour à température ambiante et concentration du milieu réactionnel 4 mL d'eau distillée sont ajoutés puis le brut est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 98/02), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 92%

Pf: 99-101 °C.

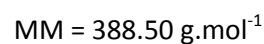
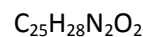
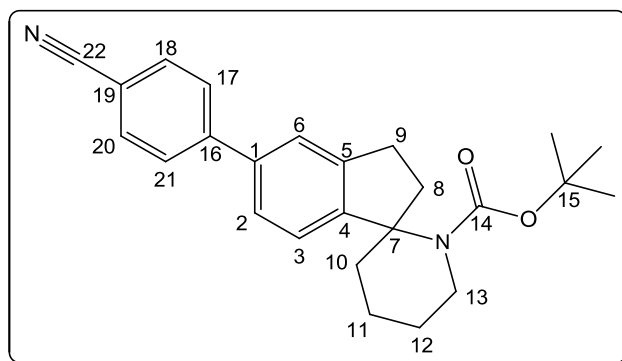
Rf : 0.59 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.06 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.54-1.84 (m, 6H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 2.20-2.33 (m, 2H, H_8) ; 2.73-2.83 (m, 1H, H_9) ; 2.86-2.95 (m, 1H, H_9) ; 3.14-3.25 (m, 1H, H_{13}) ; 3.95-4.04 (m, 1H, H_{13}) ; 7.00 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 7.21-7.28 (m, 2H, H_1 et H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.5 (C_{11}) ; 24.0 (C_{12}) ; 27.9 (3XCH_3 , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 28.9 (C_9) ; 34.3 (C_8) ; 36.8 (C_{10}) ; 42.6 (C_{13}) ; 68.2 (C_7) ; 79.5 (C_{15}) ; 119.7 (C_2) ; 125.3 (C_3) ; 126.3 (C_6) ; 129.2 (C_1) ; 138.6 (C_5) ; 153.7 (C_4) ; 155.9 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2927, 1673, 1361, 1270, 1154.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.1063, exp. : 366.1063 ; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNNO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 388.0882, exp. : 388.0881.

5-(4-Cyanophenyl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate de *tert*-butyle **77**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 74 mg (0.53 mmol) de carbonate de potassium et 62 mg (0.42 mmol) de d'acide 4-cyanophénylboronique sont introduits et mis en solution dans 1.1 mL de toluène et 0.6 mL d'eau distillée. A cette solution, 100 mg (0.27 mmol) du composé **75**, préalablement dilué dans 1 mL de toluène, sont additionnés. Le milieu réactionnel est dégazé à l'aide d'un bullage d'argon puis 2 mg (1.7 μmol) de palladium(0) tétrakis(triphénylphosphine) sont ajoutés. Le tube est agité 15 heures à 110°C. Après ajout de 2 mL d'eau distillée, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 5 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 73%

Pf : 143-145 °C.

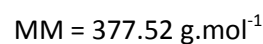
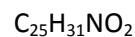
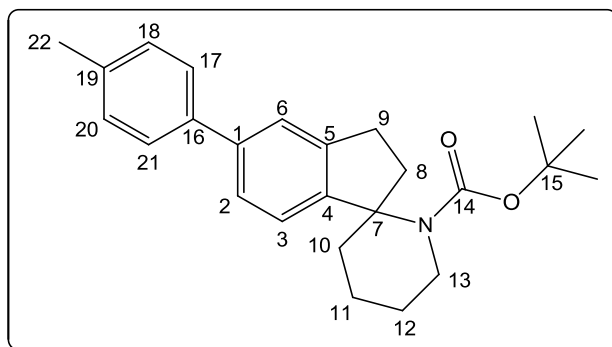
Rf : 0.36 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.08 (m, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.61-1.82 (m, 6H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 2.29-2.41 (m, 2H, H_8) ; 2.89-2.98 (m, 1H, H_9) ; 3.03-3.10 (m, 1H, H_9) ; 3.21-3.28 (m, 1H, H_{13}) ; 4.02-4.07 (m, 1H, H_{13}) ; 7.23 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, H_3) ; 7.40-7.42 (m, 2H, H_2 et H_6) ; 7.68 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, H_{17} et H_{21}) ; 7.72 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, H_{18} et H_{20}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.5 (C_{11}) ; 24.1 (C_{12}) ; 27.9 (3XCH_3 , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.4 (C_9) ; 34.2 (C_8) ; 37.0 (C_{10}) ; 42.7 (C_{13}) ; 68.1 (C_7) ; 79.4 (C_{15}) ; 110.4 (C_{19}) ; 119.1 (C_{22}) ; 122.3 (C_3) ; 123.6 (C_{Ar}) ; 125.4 (C_{Ar}) ; 127.6 (2C_{Ar}) ; 132.5 (2C_{Ar}) ; 137.6 (C_1) ; 140.9 (C_{16}) ; 146.2 (C_5) ; 152.5 (C_4) ; 156.1 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 2926, 2224, 1671, 1393, 1152, 827$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 389.2223, exp. : 389.2224; m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 411.2043, exp. : 411.2043.

5-(*p*-Tolyl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate de *tert*-butyle **78**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 77 mg (0.55 mmol) de carbonate de potassium et 61 mg (0.44 mmol) de d'acide *p*-tolylboronique sont introduits et mis en solution dans 1.2 mL de toluène et 0.6 mL d'eau distillée. A cette solution, 100 mg (0.27 mmol) du composé **75**, préalablement dilué dans 1 mL de toluène, sont additionnés. Le milieu réactionnel est dégazé à l'aide d'un bullage d'argon puis 2 mg (1.7 μmol) de palladium(0) tétrakis(triphénylphosphine) sont ajoutés. Le tube est agité 15 heures à 110°C. Après ajout de 2 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 5 mL d'eau distillé, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide jaune.

Rendement : 73%

Pf : 123-125 °C.

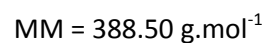
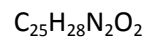
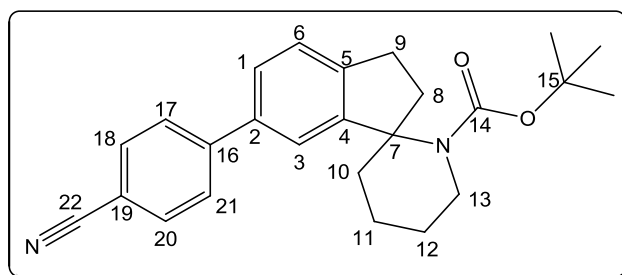
Rf : 0.66 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.05 (m, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.69-1.82 (m, 6H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 2.28-2.35 (m, 2H, H_8) ; 2.41 (s, 3H, H_{22}) ; 2.88-2.94 (m, 1H, H_9) ; 3.01-3.07 (m, 1H, H_9) ; 3.24-3.30 (m, 1H, H_{13}) ; 4.01-4.06 (m, 1H, H_{13}) ; 7.18 (d, J = 7.9Hz, 1H, H_3) ; 7.25 (d, J = 8.1Hz, 2H, H_{18} et H_{20}) ; 7.37-7.41 (m, 2H, H_2 et H_6) ; 7.50 (d, J = 8.1Hz, 2H, H_{17} et H_{21}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.4 (C_{11}) ; 21.1 (C_{22}) ; 24.1 (C_{12}) ; 27.8 (3XCH_3 , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.5 (C_9) ; 34.4 (C_8) ; 37.0 (C_{10}) ; 42.6 (C_{13}) ; 68.1 (C_7) ; 79.3 (C_{15}) ; 122.3 (C_3) ; 123.3 (C_{Ar}) ; 125.1 (C_{Ar}) ; 126.9 (2C_{Ar}) ; 129.4 (2C_{Ar}) ; 136.6 (C_{19}) ; 138.9 (C_1) ; 139.6 (C_{16}) ; 140.5 (C_5) ; 150.2 (C_4) ; 156.2 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2924, 2851, 1682, 1361, 1156, 809.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 378.2427, exp. : 378.2428; m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 400.2245, exp. : 400.2247.

6-(4-Cyanophényl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate de *tert*-butyle **79**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 74 mg (0.53 mmol) de carbonate de potassium et 62 mg (0.42 mmol) de d'acide 4-cyanophénylboronique sont introduits et mis en solution dans 1.1 mL de toluène et 0.6 mL d'eau distillée. A cette solution, 100 mg (0.27 mmol) du composé **76**, préalablement dilué dans 1 mL de toluène, sont additionnés. Le milieu réactionnel est dégazé à l'aide d'un bullage d'argon puis 2 mg (1.7 μmol) de palladium(0) tétrakis(triphénylphosphine) sont ajoutés. Le tube est agité 15 heures à 110°C. Après ajout de 2 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 5 mL d'eau distillé, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 75%

Rf : 0.45 (EP/AcOEt : 80/20).

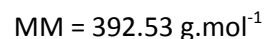
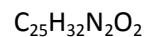
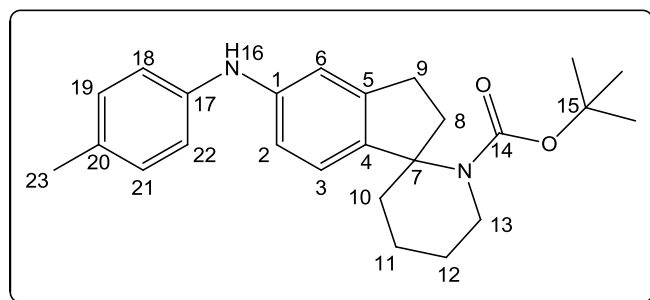
Pf : 114-116 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.05 (m, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.62-1.89 (m, 6H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 2.28-2.43 (m, 2H, H_8) ; 2.88-2.97 (m, 1H, H_9) ; 2.98-3.09 (m, 1H, H_9) ; 3.23-3.30 (m, 1H, H_{13}) ; 4.02-4.07 (m, 1H, H_{13}) ; 7.26-7.28 (d, $J_{6-1} = 7.9\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 7.35-7.36 (d, $J_{3-1} = 1.5\text{Hz}$, 1H, H_3) ; 7.39-7.41 (d, $J_{1-6} = 7.8\text{Hz}$, $J_{1-3} = 1.8\text{Hz}$, 1H, H_1) ; 7.67-7.69 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, H_{17} et H_{21}) ; 7.71-7.73 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, H_{18} et H_{20}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.5 (C_{11}) ; 24.1 (C_{12}) ; 27.9 ($\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.2 (C_9), 34.2 (C_8) ; 37.1 (C_{10}) ; 42.7 (C_{13}) ; 68.3 (C_7) ; 79.2 (C_{15}) ; 110.4 (C_{19}) ; 119.0 (C_{22}) ; 120.7 (C_3) ; 125.4 (C_6) ; 125.5 (C_1) ; 127.5 (2 C_{Ar}) ; 132.5 (2 C_{Ar}) ; 137.3 (C_2) ; 140.8 (C_5) ; 146.1 (C_{16}) ; 152.5(C_4) ; 156.1 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2929, 2223, 1675, 1362, 1159, 815.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 389.2223, exp. : 389.2224; m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 411.2043, exp. : 411.2044.

5-(*p*-Tolylamino)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate de *tert*-butyle **80**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 45 mg (0.42 mmol) de *p*-toluidine et 40 mg (0.41 mmol) de *tert*-butanolate de sodium sont introduits et mis en solution dans 0.6 mL de toluène préalablement dégazé à l'aide d'un bullage d'argon. A cette solution, 100 mg (0.27 mmol) du composé **75**, préalablement dilué dans 0.5 mL de toluène, 6 μL (solution à 1 M dans le toluène) de tri-*tert*-butylphosphine et 6 mg (6 μmol) de palladium(0) tris(dibenzylidèneacétone) sont ajoutés. Le tube est agité 20 heures à 90°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 5 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 (+ 10% de triéthylamine) puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 95/05 (+ 10% de triéthylamine), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 67%

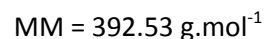
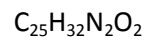
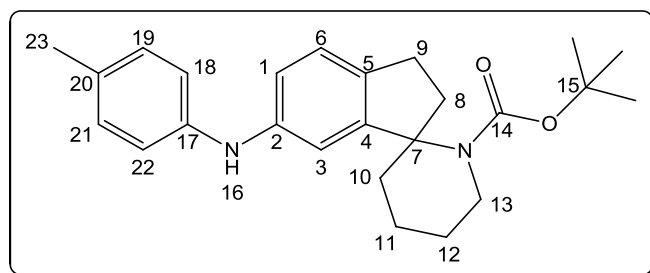
Rf : 0.74 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.12 (m, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.62-1.80 (m, 6H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 2.28-2.31 (m, 5H, H_8 et H_{23}) ; 2.77-2.84 (m, 1H, H_9) ; 2.87-2.96 (m, 1H, H_9) ; 3.25-3.32 (m, 1H, H_{13}) ; 3.96-4.01 (m, 1H, H_{13}) ; 5.55 (s, 1H, H_{16}) ; 6.85-6.87 (m, 2H, H_3 et H_6) ; 6.99-7.05 (m, 3H, H_2 , H_{18} et H_{22}) ; 7.08 (d, J = 8.1Hz, 2H, H_{19} et H_{21}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.3 (C_{11}) ; 20.6 (C_{23}) ; 24.0 (C_{12}) ; 28.0 (3 $\times\text{CH}_3$, $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.5 (C_9) ; 34.6 (C_8) ; 37.2 (C_{10}) ; 42.5 (C_{13}) ; 68.0 (C_7) ; 79.2 (C_{15}) ; 113.9 (C_{Ar}) ; 116.6 (C_{Ar}) ; 117.8 (2 C_{Ar}) ; 122.6 (C_3) ; 129.8 (2 C_{Ar}) ; 129.9 (C_{20}) ; 141.3 (C_{Ar}) ; 141.4 (C_{Ar}) ; 142.2 (C_5) ; 144.0 (C_4) ; 156.3 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3338, 2922, 1687, 1607, 1514, 1163, 810.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 393.2538, exp. : 393.2537.

6-(*p*-Tolylamino)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate de *tert*-butyle **81**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 47 mg (0.43 mmol) de *p*-toluidine et 40 mg (0.41 mmol) de *tert*-butanolate de sodium sont introduits et mis en solution dans 0.7 mL de toluène préalablement dégazé à l'aide d'un bullage d'argon. A cette solution, 102 mg (0.28 mmol) du composé **76**, préalablement dilué dans 0.6 mL de toluène, 7 μL (solution à 1 M dans le toluène) de tri-*tert*-butylphosphine et 6 mg (6 μmol) de palladium(0) tris(dibenzylidèneacétone) sont ajoutés. Le tube est agité 20 heures à 90°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 5 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 (+ 10% de triéthylamine) puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 95/05 (+ 10% de triéthylamine), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide marron.

Rendement : 86%

Pf : 153-155 °C.

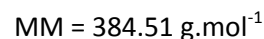
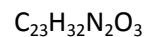
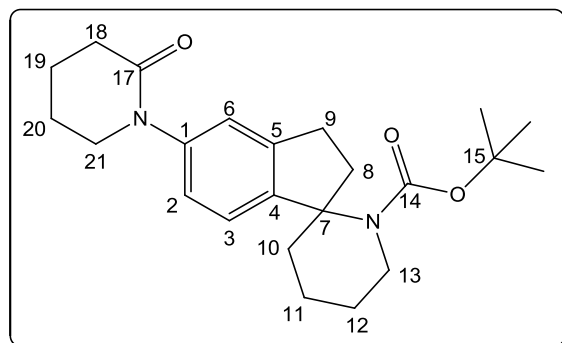
Rf : 0.32 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.12 (m, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.54-1.80 (m, 6H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 2.25-2.31 (m, 5H, H_8 et H_{23}) ; 2.71-2.82 (m, 1H, H_9) ; 2.85-2.96 (m, 1H, H_9) ; 3.17-3.24 (m, 1H, H_{13}) ; 3.91-3.96 (m, 1H, H_{13}) ; 5.51 (s, 1H, H_{16}) ; 6.81-6.83 (m, 2H, H_1 et H_3) ; 6.92 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, H_{18} et H_{22}) ; 6.99-7.05 (m, 3H, H_6 , H_{19} et H_{21}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.4 (C_{11}) ; 20.6 (C_{23}) ; 24.1 (C_{12}) ; 28.0 (3XCH_3 , $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 28.8 (C_9) ; 34.5 (C_8) ; 36.9 (C_{10}) ; 42.6 (C_{13}) ; 68.4 (C_7) ; 79.1 (C_{15}) ; 111.9 (C_3) ; 117.0 (C_1) ; 117.4 (2C_{Ar}) ; 125.2 (C_6) ; 129.8 (2C_{Ar}) ; 129.8 (C_{Ar}) ; 132.6 (C_{Ar}) ; 141.6 (C_{Ar}) ; 141.9 (C_5) ; 152.4 (C_4) ; 156.1 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3345, 2932, 1663, 1529, 1363, 1163, 805.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.2536, exp. : 393.2537 ; m/z calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 415.2356, exp. : 415.2353.

5-(2-Oxopiperidin-1-yl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate de *tert*-butyle **82**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 158 mg (1.14 mmol) de carbonate de potassium et 5 mg (27 μmol) d'iodure de cuivre(I) sont introduits et mis en solution dans 1.1 mL de toluène fraîchement distillé. A cette solution, 103 mg (0.27 mmol) du composé **75**, préalablement dilué dans 1 mL de toluène, suivi de 72 μL (0.8 mmol) de 2-Pipéridone et 10 μL (0.11 mmol) de *N,N'*-Diméthyléthylènediamine sont introduits. Le tube est agité 15 heures à 110°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 5 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane 100 puis dichlorométhane/méthanol : 99/01 jusqu'à 96/04), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement : 72%

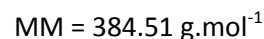
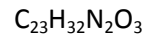
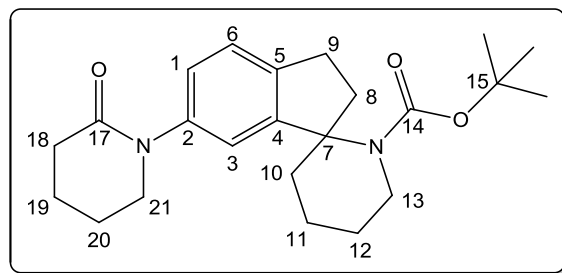
Rf : 0.51 (DCM/MeOH : 95/05).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.07 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.56-1.82 (m, 6H, H_{10} , H_{11} , H_{12}) ; 1.94-2.02 (m, 4H, H_{19} et H_{20}) ; 2.27-2.31 (m, 2H, H_8) ; 2.55-2.58 (m, 2H, H_{18}) ; 2.81-2.90 (m, 1H, H_9) ; 2.92-2.99 (m, 1H, H_9) ; 3.20-3.27 (m, 1H, H_{13}) ; 3.60-3.63 (m, 2H, H_{21}) ; 3.96-4.01 (m, 1H, H_{13}) ; 7.00-7.02 (m, 2H, H_2 et H_6) ; 7.12 (d, J = 8.7Hz, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 19.3 (C_{11}) ; 21.5 (C_{19}) ; 23.6 (C_{20}) ; 24.0 (C_{12}) ; 27.9 ($\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.3 (C_9) ; 32.8 (C_{18}) ; 34.5 (C_8) ; 36.8 (C_{10}) ; 42.5 (C_{13}) ; 52.2 (C_{21}) ; 68.0 (C_7) ; 79.3 (C_{15}) ; 122.6 (C_3) ; 122.8 (C_{Ar}) ; 124.2 (C_{Ar}) ; 140.9 (C_1) ; 141.9 (C_5) ; 149.7 (C_4) ; 156.1 (C_{14}) ; 170.0 (C_{17}).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2929, 1682, 1656, 1363, 1159, 886, 728.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 385.2485, exp. : 385.2486 ; m/z calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 402.2750, exp. : 402.2752 ; m/z calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 407.2304, exp. : 407.2305.

6-(2-Oxopipéridin-1-yl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-1'-carboxylate de *tert*-butyle **83**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 155 mg (1.13 mmol) de carbonate de potassium et 5 mg (27 μmol) d'iodure de cuivre(I) sont introduits et mis en solution dans 1.1 mL de toluène fraîchement distillé. A cette solution, 100 mg (0.27 mmol) du composé **76**, préalablement dilué dans 1 mL de toluène, suivi de 70 μL (0.7 mmol) de 2-Pipéridone et 10 μL (0.10 mmol) de *N,N'*-Diméthyléthylènediamine sont introduits. Le tube est agité 15 heures à 110°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 5 mL d'eau distillée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane 100 puis dichlorométhane/méthanol : 99/01 jusqu'à 96/04), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide beige.

Rendement : 70%

Rf : 0.54 (DCM/MeOH : 95/05).

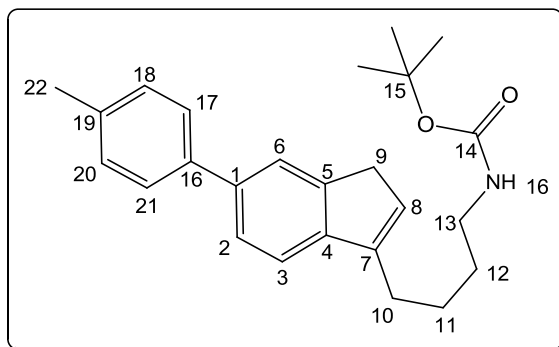
Pf : 93-95 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.07 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu}}$) ; 1.53-1.83 (m, 6H, H_{10} , H_{11} , H_{12}) ; 1.89-1.96 (m, 4H, H_{19} et H_{20}) ; 2.23-2.34 (m, 2H, H_8) ; 2.52-2.55 (m, 2H, H_{18}) ; 2.79-2.88 (m, 1H, H_9) ; 2.92-2.99 (m, 1H, H_9) ; 3.20-3.26 (m, 1H, H_{13}) ; 3.58-3.61 (m, 2H, H_{21}) ; 3.92-3.97 (m, 1H, H_{13}) ; 6.96 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H, H_3) ; 7.01- (dd, $J = 7.9\text{Hz}$, $J_{1-3} = 1.8\text{Hz}$, 1H, H_1) ; 7.13 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.2 (C_{11}) ; 21.5 (C_{19}) ; 23.7 (C_{20}) ; 24.0 (C_{12}) ; 27.9 (3 $\times\text{CH}_3$, $\text{C}_{t\text{-Bu}}$) ; 29.1 (C_9) ; 32.9 (C_{18}) ; 34.5 (C_8) ; 36.9 (C_{10}) ; 42.5 (C_{13}) ; 52.1 (C_{21}) ; 68.3 (C_7) ; 79.2 (C_{15}) ; 119.8 (C_3) ; 124.8 (C_1) ; 125.2 (C_6) ; 138.4 (C_2) ; 141.9 (C_5) ; 152.3 (C_4) ; 156.1 (C_{14}) ; 169.8 (C_{17}).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2941, 1690, 1648, 1363, 1155, 820.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ : 385.2486, exp. : 385.2486 ; m/z calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺ : 402.2751, exp. : 402.2751 ; m/z calc. pour $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ : 407.2305, exp. : 407.2305.

(4-(6-(p-Tolyl)-1H-indène-3-yl)butyl)carbamate de *tert*-butyle **84** $C_{25}H_{31}NO_2$ MM = 377.52 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 90 mg (0.24 mmol) du composé **78** sont mis en solution dans 0.5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis 0.24 mL (solution à 4.0 M dans le dioxane, 0.96 mmol) d'acide chlorhydrique sont introduits. La solution est agitée une heures à température ambiante. Après concentration de la solution et ajout de 5 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide jaune.

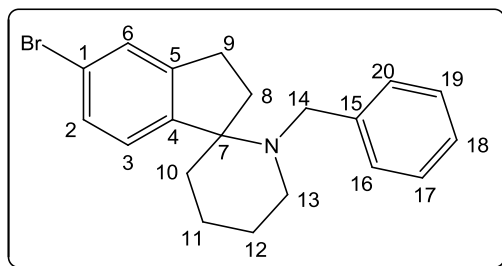
Rendement : 55%**Pf** : 100-102 °C.**Rf** : 0.89 (DCM/MeOH : 99/01).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.47 (m, 9H, H_{t-Bu}) ; 1.60-1.65 (m, 2H, H₁₂) ; 1.73-1.80 (m, 2H, H₁₁) ; 2.42 (s, 3H, H₂₂) ; 2.60-2.64 (m, 2H, H₁₀) ; 3.20-3.21 (m, 2H, H₁₃) ; 3.41 (s, 2H, H₉) ; 4.54 (s, 1H, H₁₆) ; 6.25 (s, 1H, H₈) ; 7.27 (d, J = 8.1Hz, 2H, H₁₈ et H₂₀) ; 7.42 (d, J = 7.8Hz, 1H, H₃) ; 7.37-7.41 (m, 3H, H₂, H₁₇ et H₂₁) ; 7.67 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.1 (C₂₂) ; 25.3 (C₁₁) ; 27.4 (C₁₀) ; 28.4 (3XCH₃, C_{t-Bu}) ; 30.0 (C₁₂) ; 37.8 (C₉) ; 40.5 (C₁₃) ; 79.2 (C₁₅) ; 119.1 (C₃) ; 122.5 (C₆) ; 125.1 (C₂) ; 127.0 (2C_{Ar}) ; 128.3 (C₈) ; 129.4 (2C_{Ar}) ; 136.6 (C₁₉) ; 138.9 (C₁) ; 139.6 (C₁₆) ; 144.0 (C₇) ; 144.4 (C₅) ; 145.2 (C₄) ; 156.0 (C₁₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3378, 2922, 1685, 1531, 1172, 810.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₅H₃₂NO₂ [M+H]⁺ : 378.2430, exp. : 378.2428; *m/z* calc. pour C₂₅H₃₁NNaO₂ [M+Na]⁺ : 400.2249, exp. : 400.2247.

1'-Benzyl-5-bromo-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **85**C₂₀H₂₂BrNMM = 356.30 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 107 mg (0.4 mmol) du composé **73** sont mis en solution dans 7.8 mL d'acétonitrile. A cette solution, 0.14 mL (1.1 mmol) de bromure de benzyle, 539 mg (3.98 mmol) de carbonate de potassium et 30 mg (0.15 mmol) d'iodure de sodium sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité à 80°C pendant 15 heures. Après retour à température ambiante et concentration du milieu réactionnel 5 mL d'eau distillée sont ajoutés puis le brut est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/02), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

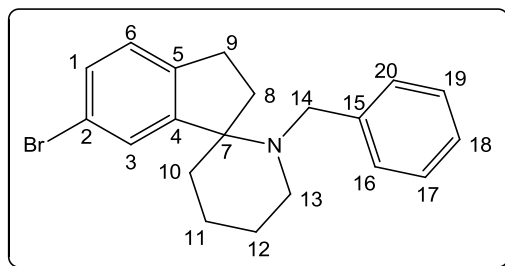
Rendement : 91%**Rf** : 0.68 (EP/AcOEt : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.59-1.76 (m, 6H, **H**₁₀, **H**₁₁ et **H**₁₂) ; 2.06-2.12 (m, 1H, **H**₈) ; 2.20-2.30 (m, 2H, **H**₈ et **H**₁₃) ; 2.73 (d, *J* = 12.1Hz, 1H, **H**₁₃) ; 2.92-2.98 (m, 3H, **H**₉ et **H**₁₄) ; 3.48 (d, *J* = 13.6Hz, 1H, **H**₁₄) ; 7.20 (d, *J* = 8.0Hz, 1H, **H**₃) ; 7.27-7.34 (m, 7H, **H**₂, **H**₆, **H**₁₆, **H**₁₇, **H**₁₈, **H**₁₉ et **H**₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.2 (**C**₁₁) ; 25.0 (**C**₈) ; 26.3 (**C**₁₂) ; 29.9 (**C**₉) ; 38.8 (**C**₁₀) ; 48.3 (**C**₁₃) ; 55.3 (**C**₁₄) ; 71.2 (**C**₇) ; 120.9 (**C**₁) ; 125.0 (**C**_{Ar}) ; 126.4 (**C**₃) ; 127.7 (**C**_{Ar}) ; 128.0 (2**C**_{Ar}) ; 128.1 (2**C**_{Ar}) ; 129.9 (**C**_{Ar}) ; 140.6 (**C**₁₅) ; 144.9 (**C**₅) ; 148.8 (**C**₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3024, 2925, 1593, 1470, 1135, 816, 732.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₃BrN [M+H]⁺ : 356.1010, exp. : 356.1008.

1'-Benzyl-6-bromo-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **86**C₂₀H₂₂BrNMM = 356.30 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 96 mg (0.36 mmol) du composé **74** sont mis en solution dans 7.6 mL d'acétonitrile. A cette solution, 0.13 mL (1.09 mmol) de bromure de benzyle, 520 mg (3.76 mmol) de carbonate de potassium et 28 mg (0.19 mmol) d'iodure de sodium sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité à 80°C pendant 15 heures. Après retour à température ambiante et concentration du milieu réactionnel 5 mL d'eau distillée sont ajoutés puis le brut est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 98/02), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

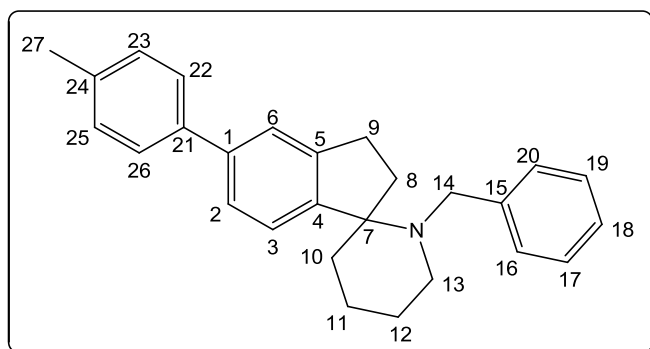
Rendement : 89%**Rf** : 0.77 (EP/AcOEt : 98/02).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.50-1.75 (m, 6H, **H**₁₀, **H**₁₁ et **H**₁₂) ; 2.02-2.09 (m, 1H, **H**₈) ; 2.14-2.30 (m, 2H, **H**₈ et **H**₁₃) ; 2.69 (d, *J* = 12.0Hz, 1H, **H**₁₃) ; 2.81-2.95 (m, 3H, **H**₉ et **H**₁₄) ; 3.45 (d, *J* = 13.6Hz, 1H, **H**₁₄) ; 7.03 (d, *J* = 8.0Hz, 1H, **H**₆) ; 7.15-7.34 (m, 6H, **H**₁, **H**₁₆, **H**₁₇, **H**₁₈, **H**₁₉ et **H**₂₀) ; 7.57 (d, *J* = 1.8Hz, 1H, **H**₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.2 (**C**₁₁) ; 25.2 (**C**₈) ; 26.2 (**C**₁₂) ; 29.6 (**C**₉) ; 38.9 (**C**₁₀) ; 48.2 (**C**₁₃) ; 55.4 (**C**₁₄) ; 71.6 (**C**₇) ; 120.4 (**C**₂) ; 126.2 (**C**₆) ; 126.5 (**C**₁₈) ; 126.8 (**C**₃) ; 128.1 (2**C**_{Ar}) ; 128.3 (2**C**_{Ar}) ; 130.4 (**C**₁) ; 140.5 (**C**₁₅) ; 141.5 (**C**₅) ; 152.1 (**C**₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2928, 2848, 2791, 1450, 1236, 1128, 1063, 733.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₃BrN [M+H]⁺ : 356.1008, exp. : 356.1009.

1'-Benzyl-5-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **87**C₂₇H₂₉NMM = 357.63 g.mol⁻¹

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 91 mg (0.65 mmol) de carbonate de potassium et 73 mg (0.52 mmol) de d'acide *p*-tolylboronique sont introduits et mis en solution dans 1.6 mL de toluène et 0.7 mL d'eau distillée. A cette solution, 117 mg (0.32 mmol) du composé **85**, préalablement dilué dans 1 mL de toluène, sont additionnés. Le milieu réactionnel est dégazé à l'aide d'un bullage d'argon puis 3 mg (2.6 µmol) de palladium(0) tétrakis(triphénylphosphine) sont ajoutés. Le tube est agité 15 heures à 110°C. Après ajout de 2 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 5 mL d'eau distillé, séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

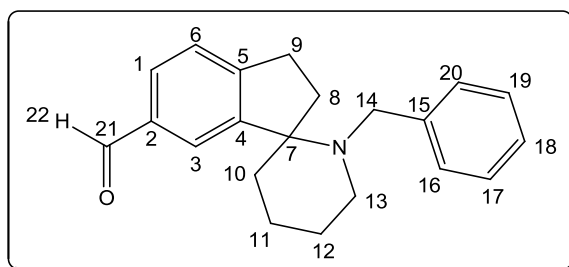
Rendement : 81%**Rf** : 0.50 (EP/AcOEt : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.55-1.78 (m, 6H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 2.07-2.13 (m, 1H, H₈) ; 2.21-2.30 (m, 2H, H₈ et H₁₃) ; 2.37 (s, 3H, H₂₇) ; 2.72 (d, J = 12.1Hz, 1H, H₁₃) ; 2.94-2.99 (m, 3H, H₉ et H₁₄) ; 3.57 (d, J = 13.9Hz, 1H, H₁₄) ; 7.16-7.50 (m, 12H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.1 (C₂₇) ; 22.4 (C₁₁) ; 25.3 (C₈) ; 26.4 (C₁₂) ; 30.1 (C₉) ; 38.9 (C₁₀) ; 48.3 (C₁₃) ; 55.3 (C₁₄) ; 71.3 (C₇) ; 123.1 (C_{Ar}) ; 123.7 (C_{Ar}) ; 125.8 (C_{Ar}) ; 126.3 (C_{Ar}) ; 127.0 (2C_{Ar}) ; 128.0 (2C_{Ar}) ; 128.3 (2C_{Ar}) ; 129.3 (2C_{Ar}) ; 136.6 (C₂₄) ; 138.7 (C₁) ; 140.6 (C₂₁) ; 141.0 (C₁₅) ; 143.2 (C₅) ; 148.5 (C₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3024, 2923, 1493, 1129, 809, 731.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₇H₃₀N [M+H]⁺ : 368.2371, exp. : 368.2373.

1'-Benzyl-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]-6-carbaldéhyde **88**C₂₁H₂₃NOMM = 305.41 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (0.28 mmol) du composé **86** sont mis en solution dans 1.2 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Le ballon de réaction est introduit dans un bain acétone/carboglacé à -78°C puis 0.42 mL (solution à 2.5 M dans l'hexane, 0.55 mmol) de n-butyllithium sont additionnés, goutte à goutte. Après 10 minutes d'agitation à -78°C, 50 µL (0.64 mmol) de diméthylformamide anhydre sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures de -78°C à -40°C. Après retour à température ambiante le brut réactionnel est dilué avec 5 mL d'acétate d'éthyle puis lavé avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10) le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

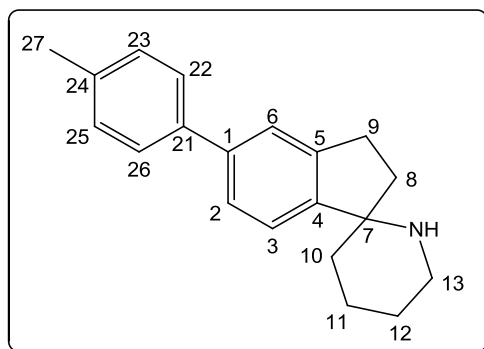
Rendement : 40%**Rf** : 0.33 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.56-1.82 (m, 6H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 2.09-2.17 (m, 1H, H₈) ; 2.20-2.37 (m, 2H, H₈ et H₁₃) ; 2.73 (d, J = 12.5Hz, 1H, H₁₃) ; 2.94-3.03 (m, 3H, H₉ et H₁₄) ; 3.42 (d, J = 13.8Hz, 1H, H₁₄) ; 7.18 (d, J = 7.1Hz, 1H, H₆) ; 7.15-7.34 (m, 5H, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉ et H₂₀) ; 7.72 (dd, J = 7.1Hz, J = 1.5Hz, 1H, H₁) ; 7.97 (dd, J = 1.5Hz, 1H, H₃) ; 10.0 (m, 1H, H₂₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.2 (C₁₁) ; 25.1 (C₈) ; 26.3 (C₁₂) ; 30.5 (C₉) ; 39.1 (C₁₀) ; 48.3 (C₁₃) ; 55.4 (C₁₄) ; 71.2 (C₇) ; 125.2 (C₃) ; 125.5 (C₁₈) ; 126.5 (C₆) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 129.2 (C₁) ; 136.0 (C₂) ; 140.4 (C₁₅) ; 150.3 (C₅) ; 150.9 (C₄) ; 192.2 (C₂₁).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2927, 2855, 2791, 1698, 1440, 1153, 730.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₂₁H₂₄NO [M+H]⁺ : 306.1852, exp. : 306.1851.

5-(*p*-Tolyl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine] **89** $C_{20}H_{23}N$ MM = 277.40 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 293 mg (1.05 mmol) du composé **87** et 68 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 6.8 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 16 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : quantitatif

Rf : 0.46 (EP/AcOEt : 90/10).

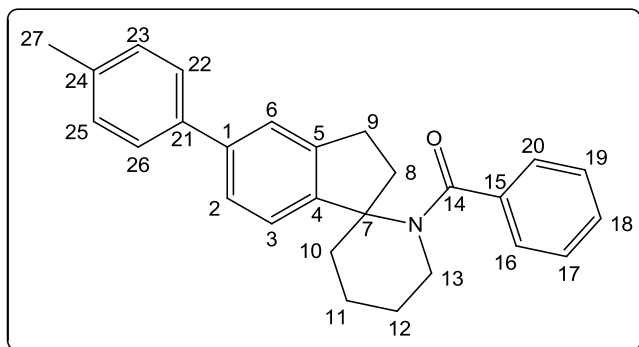
Pf : 119-121 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.61-1.82 (m, 6H, **H**₁₀, **H**₁₁ et **H**₁₂) ; 2.06-2.13 (m, 1H, **H**₈) ; 2.33-2.40 (s et m, 4H, **H**₈ et **H**₂₇) ; 2.85-3.05 (m, 4H, **H**₉ et **H**₁₃) ; 7.22 (d, *J* = 8.0Hz, 2H, **H**₂₃ et **H**₂₅) ; 7.41-7.47 (m, 5H, **H**₂, **H**₃, **H**₆, **H**₂₂ et **H**₂₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.1 (**C**₂₇) ; 22.2 (**C**₁₁) ; 25.9 (**C**₁₂) ; 29.6 (**C**₉) ; 35.8 (**C**₁₀) ; 36.0 (**C**₈) ; 43.1 (**C**₁₃) ; 65.7 (**C**₇) ; 123.3 (**C**_{Ar}) ; 123.5 (**C**_{Ar}) ; 125.6 (**C**_{Ar}) ; 127.0 (2**C**_{Ar}) ; 129.3 (2**C**_{Ar}) ; 136.7 (**C**₂₄) ; 138.6 (**C**_{Ar}) ; 140.9 (**C**_{Ar}) ; 143.3 (**C**₅) ; 148.7 (**C**₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3323, 3021, 2931, 1484, 1441, 1357, 1113, 809.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₄N [M+H]⁺ : 278.1903, exp. : 278.1903.

Phényl(5-(*p*-tolyl))-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]méthanone **90**C₂₇H₂₇NOMM = 381.51 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.18 mmol) du composé **89** sont mis en solution dans 1.6 mL de dichlorométhane. A cette solution, 22 mg (0.18 mmol) d'acide benzoïque, 2.4 mg (16 μmol) d'HOBt et 62 μL (0.35 mmol) d'EDCI sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

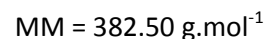
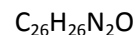
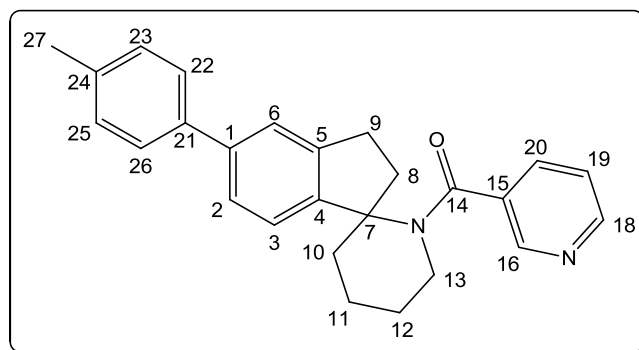
Rendement : 66%**Rf** : 0.54 (EP/AcOEt : 85/15).**Pf** : 168-170 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.72-1.88 (m, 6H, H₁₀, H₁₁ et H₁₂) ; 2.36 (s, 3H, H₂₇) ; 2.40-2.46 (m, 1H, H₈) ; 2.56-2.64 (m, 1H, H₈) ; 2.94-3.02 (m, 1H, H₉) ; 3.13-3.20 (m, 1H, H₁₃) ; 3.22-3.28 (m, 1H, H₉) ; 3.83-3.88 (m, 1H, H₁₃) ; 7.14 (d, J = 7.9Hz, 1H, H₃) ; 7.17-7.19 (m, 2H, H₂₃ et H₂₅) ; 7.31-7.40 (m, 5H, H₂, H₆, H₁₇, H₁₈ et H₁₉) ; 7.45 (d, J = 8.1Hz, 2H, H₂₂ et H₂₆) ; 7.22 (d, J = 8.1Hz, 2H, H₁₆ et H₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 20.6 (C₁₁) ; 21.1 (C₂₇) ; 24.8 (C₁₂) ; 29.7 (C₉) ; 33.2 (C₈) ; 37.7 (C₁₀) ; 47.1 (C₁₃) ; 68.8 (C₇) ; 121.6 (C₃) ; 123.4 (C_{Ar}) ; 125.4 (C_{Ar}) ; 127.0 (2C_{Ar}) ; 127.9 (2C_{Ar}) ; 128.3 (2C_{Ar}) ; 129.2 (2C_{Ar}) ; 130.1 (C₁₈) ; 136.3 (C₁₅) ; 137.5 (C₂₄) ; 139.0 (C_{Ar}) ; 139.8 (C_{Ar}) ; 141.2 (C₅) ; 147.9 (C₄) ; 173.0 (C₁₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3055, 2919, 1644, 1384, 1272, 812.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₇H₂₈NO [M+H]⁺ : 382.2164, exp. : 382.2165; *m/z* calc. pour C₂₇H₂₇NNaO [M+Na]⁺ : 404.1983, exp. : 404.1985.

Pyridin-2-yl(5-(*p*-tolyl))-2,3-dihydrospiro[indène-1,2'-pipéridine]méthanone **91**

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.18 mmol) du composé **89** sont mis en solution dans 1.6 mL de dichlorométhane. A cette solution, 22 mg (0.18 mmol) d'acide nicotinique, 2.6 mg (16 μmol) d'HOBt et 62 μL (0.35 mmol) d'EDCI sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100 puis cyclohexane/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 40/60), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 72%

Rf : 0.42 (EP/AcOEt : 30/70).

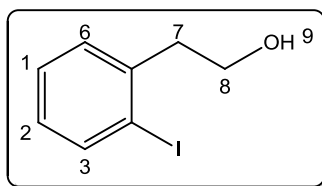
Pf : 147-149 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.71-1.88 (m, 6H, H_{10} , H_{11} et H_{12}) ; 2.36 (s, 3H, H_{27}) ; 2.41-2.47 (m, 1H, H_8) ; 2.55-2.62 (m, 1H, H_8) ; 2.94-3.03 (m, 1H, H_9) ; 3.18-3.29 (m, 2H, H_9 et H_{13}) ; 3.81-3.85 (m, 1H, H_{13}) ; 7.13 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, H_3) ; 7.18-7.20 (m, 2H, H_{23} et H_{25}) ; 7.28-7.34 (m, 2H, H_2 et H_{19}) ; 7.41-7.46 (m, 3H, H_6 , H_{22} et H_{26}) ; 7.79 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, H_{20}) ; 8.62 (d, $J = 3.8\text{Hz}$, 1H, H_{18}) ; 8.77 (s, 1H, H_{16}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 20.4 (C_{11}) ; 21.1 (C_{27}) ; 24.8 (C_{12}) ; 29.9 (C_9) ; 33.4 (C_8) ; 37.6 (C_{10}) ; 47.1 (C_{13}) ; 69.1 (C_7) ; 121.6 (C_3) ; 123.4 (C_6) ; 123.5 (C_{19}) ; 125.4 (C_2) ; 127.0 (2C_{Ar}) ; 129.3 (2C_{Ar}) ; 133.2 (C_{Ar}) ; 135.8 (C_{20}) ; 136.4 (C_{Ar}) ; 138.8 (C_{24}) ; 140.1 (C_{Ar}) ; 141.4 (C_5) ; 147.3 (C_4) ; 148.7 (C_{16}) ; 151.0 (C_{18}) ; 173.0 (C_{14}).

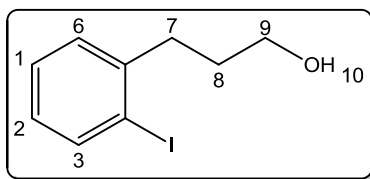
IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2938, 2244, 1640, 1374, 1263, 1112, 810, 727.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.2118, exp. : 383.2117; m/z calc. pour $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 405.1937, exp. : 405.1939.

2-(2-Iodophényl)éthanol **92** C_8H_9IO MM = 248,06 g.mol⁻¹

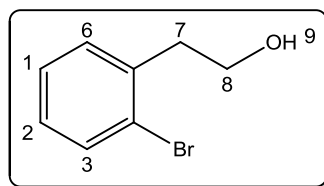
Sous atmosphère d'argon, 3.0 g (11.5 mmol) d'acide 2-iodophénylacétique sont mis en solution dans 29 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 22 mL (solution à 2M dans le THF) d'un complexe BH₃.SMe₂. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante. Après versement du milieu réactionnel dans de la glace et retour à température ambiante, le brut est extrait trois fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : quantitatif**Rf** : 0.73 (EP/AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz)** : δ = 3.02 (t, J = 6.7Hz, 2H, **H₇**) ; 3.87 (t, J = 6.7Hz, 1H, **H₈**) ; 6.89-6.93 (m, 1H, **H_{Ar}**) ; 7.25-7.33 (m, 2H, **H_{Ar}**) ; 7.83 (d, J = 8.4Hz, 2H, **H₃**).

3-(2-iodophényl)propan-1-ol **93** $C_9H_{11}IO$ MM = 262,09 g.mol⁻¹

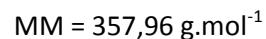
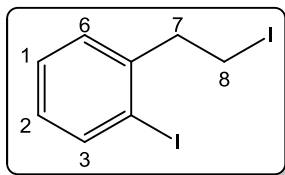
Sous atmosphère d'argon, 2.3 g (7.2 mmol) d'acide 3-(2-iodophényl)propanoïque sont mis en solution dans 18 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 22 mL (solution à 2M dans le THF) d'un complexe BH₃.SMe₂. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante. Après versement du milieu réactionnel dans de la glace et retour à température ambiante, le brut est extrait trois fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : quantitatif**Rf** : 0.60 (EP/AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz)** : δ = 2.12 (qt, J = 7.2Hz, 2H, **H₈**) ; 2.85 (t, J = 7.2Hz, 2H, **H₇**) ; 3.22 (t, J = 7.2Hz, 2H, **H₉**) ; 6.90 (td, J = 7.8Hz, J = 2.5Hz, 1H, **H_{A,r}**) ; 7.21-7.31 (m, 2H, **H_{A,r}**) ; 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H, **H₃**).

2-(2-Bromophényl)éthanol **94** C_8H_9BrO MM = 201.06 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 3.0 g (11.5 mmol) d'acide 2-iodophénylacétique sont mis en solution dans 29 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 22 mL (solution à 2M dans le THF) d'un complexe BH₃.SMe₂. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante. Après versement du milieu réactionnel dans de la glace et retour à température ambiante, le brut est extrait trois fois avec 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : quantitatif**Rf** : 0.1 (EP/AcOEt : 95/05).**RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz)** : δ = 3.03 (t, J = 6.6Hz, 2H, **H₇**) ; 3.88 (t, J = 6.6Hz, 1H, **H₈**) ; 7.04-7.15 (m, 1H, **H_{Ar}**) ; 7.19-7.30 (m, 2H, **H_{Ar}**) ; 7.52-7.58 (m, 1H, **H₃**).

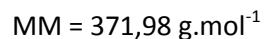
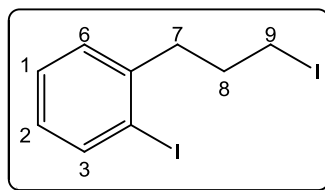
1-Iodo-2-(2-iodoéthyl)benzène **95**

Sous atmosphère d'argon, 2.9 g (11.6 mmol) du composé **92** sont mis en solution dans 39 mL de dichlorométhane. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 873 mg (12.8 mmol) d'imidazole, 3.36 g (12.8 mmol) de triphénylphosphine et 2.96 g (11.6 mmol) de diiode. Le milieu réactionnel est agité pendant 2h à 0°C. Après ajout de 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100%), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir du composé **92**) : 79%

Rf : 0.65 (EP : 100).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : $\delta = 3.26\text{-}3.36$ (m, 4H, H_7 et H_8) ; $6.91\text{-}6.98$ (m, 1H, H_{Ar}) ; $7.2\text{-}7.31$ (m, 2H, H_{Ar}) ; 7.80 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H, H_3).

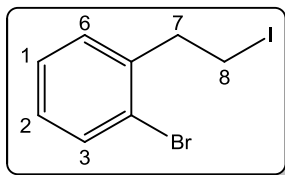
1-Iodo-2-(3-iodopropyl)benzène **96**

Sous atmosphère d'argon, 2.3 g (8.77 mmol) du composé **93** sont mis en solution dans 29 mL de dichlorométhane. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 657 mg (9.6 mmol) d'imidazole, 2.5 g (9.6 mmol) de triphénylphosphine et 2.22 g (8.77 mmol) de diiode. Le milieu réactionnel est agité pendant 2h à 0°C. Après ajout de 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100%), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir du composé **93**) : 78%

Rf : 0.82 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : $\delta = 2.13$ (qt, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H, H_8) ; 2.85 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, H_7) ; 3.22 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H, H_9) ; 6.90 (td, $J = 7.8\text{Hz}$, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 7.21-7.28 (m, 2H, H_1 et H_2) ; 7.81 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, H_3).

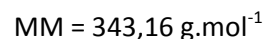
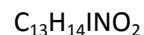
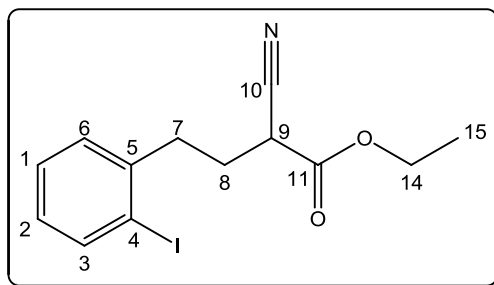
1-Iodo-2-(2-bromoéthyl)benzène **97** C_8H_8BrI MM = 310,96 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 2.99 g (14.9 mmol) du composé **94** sont mis en solution dans 50 mL de dichlorométhane. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 1.12 g (16.4 mmol) d'imidazole, 4.30 g (16.4 mmol) de triphénylphosphine et 3.78 g (14.9 mmol) de diiode. Le milieu réactionnel est agité pendant 2h à 0°C. Après ajout de 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100%), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir du composé **94**) : 89%

Rf : 0.82 (EP/AcOEt : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 3.26-3.41 (m, 4H, H₇ et H₈) ; 7.10-7.17 (m, 1H, H_{Ar}) ; 7.23-7.31 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7.55 (d, J = 8.4Hz, 1H, H₃).

2-Cyano-4-(2-iodophényl)butanoate d'éthyle **98****Procédure générale pour la synthèse des précurseurs 98 à 106 (C)**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 111 mg (0.34 mmol) de carbonate de césium sont mis en solution dans 3.6 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 0.036 mL (0.34 mmol) de cyanoacétate d'éthyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante puis 100 mg (0.28 mmol) du composé **95**, préalablement dilué dans 1 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés. Le tube est agité 12 heures à 70°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 75%

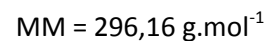
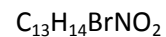
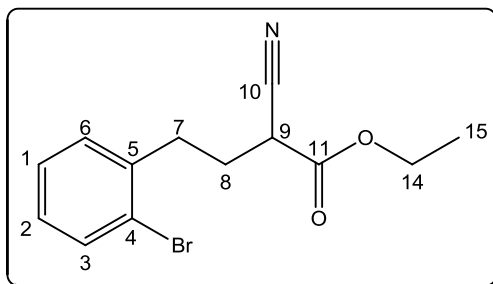
Rf : 0.29 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : δ = 1.33 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{15}) ; 2.22-2.26 (m, 2H, H_8) ; 2.93-2.97 (m, 2H, H_7) ; 3.51 (t, J = 6.1Hz, 1H, H_9) ; 4.26 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_{14}) ; 6.94 (td, J = 7.9Hz, J = 2.1Hz, 1H, H_2) ; 7.27-7.31 (m, 2H, H_1 , et H_6) ; 7.83 (d, J = 7.9Hz, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63MHz) : δ = 14.3 (C_{15}) ; 30.1 (C_8) ; 37.1 (C_7) ; 37.9 (C_9) ; 63.2 (C_{14}) ; 100.4 (C_4) ; 116.5 (C_{10}) ; 128.8 (C_{Ar}) ; 128.9 (C_{Ar}) ; 130.0 (C_{Ar}) ; 140.1 (C_3) ; 142.1 (C_5) ; 157.0 (C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2981, 2250, 1739, 1193, 1010, 750.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.0142, exp. : 344.0140; m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{IN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 361.0407, exp. : 361.0408; m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 365.9961, exp. : 365.9959.

4-(2-Bromophényl)-2-cyanobutanoate d'éthyle **99**

En suivant la procédure générale **C** au départ du composé dihalogéné **97** et du cyanoacétate d'éthyle et près purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 74%

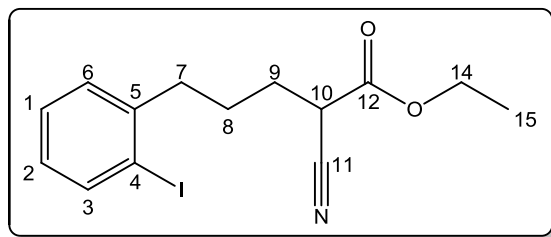
Rf : 0.39 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : δ = 1.33 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{15}) ; 2.26-2.29 (m, 2H, H_8) ; 2.87-3.07 (m, 2H, H_7) ; 3.47-3.53 (t, J = 7.3Hz, 1H, H_9) ; 4.26 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_{14}) ; 7.08-7.15 (m, 1H, H_2) ; 7.24-7.28 (m, 2H, H_1 et H_6) ; 7.56 (d, J = 8.0Hz, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63MHz) : δ = 14.1 (C_{15}) ; 29.7 (C_8) ; 33.4 (C_7) ; 37.1 (C_9) ; 63.1 (C_{14}) ; 116.4 (C_{10}) ; 124.5 (C_{Ar}) ; 127.9 (C_{Ar}) ; 128.7 (C_{Ar}) ; 130.8 (C_{Ar}) ; 133.3 (C_3) ; 138.7 (C_5) ; 165.9 (C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2982, 2250, 1740, 1471, 1021, 750.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.0281, exp. : 296.0280; m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 318.0100, exp. : 318.099.

2-Cyano-5-(2-iodophényl)pentanoate d'éthyle **100** $C_{14}H_{16}INO_2$ MM = 357,19 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **C** au départ du composé dihalogéné **96** et du cyanoacétate d'éthyle et près purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

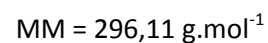
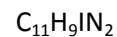
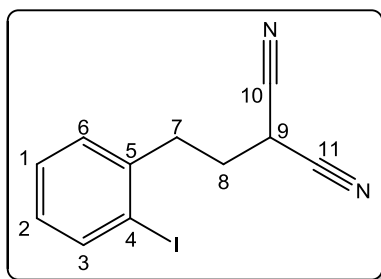
Rendement : 78%**Rf** : 0.25 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 1.32 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H₁₅**) ; 1.78-1.88 (m, 2H, **H₈**) ; 1.99-2.09 (m, 2H, **H₉**) ; 2.75-2.78 (m, 2H, **H₇**) ; 3.53 (t, J = 7.3Hz, 1H, **H₁₀**) ; 4.27 (q, J = 7.1Hz, 2H, **H₁₄**) ; 6.90 (td, J = 7.8Hz, J = 1.9Hz, 1H, **H₂**) ; 7.18-7.32 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63MHz) : δ = 14.2 (**C₁₅**) ; 27.5 (**C₈**) ; 29.4 (**C₉**) ; 37.6 (**C₇**) ; 39.9 (**C₁₀**) ; 63.0 (**C₁₄**) ; 100.5 (**C₄**) ; 116.5 (**C₁₁**) ; 128.3 (**C_{Ar}**) ; 128.6 (**C_{Ar}**) ; 129.5 (**C_{Ar}**) ; 139.8 (**C₃**) ; 143.6 (**C₅**) ; 166.1 (**C₁₂**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2936, 1740, 1620, 1247, 1189, 1008, 750.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{14}H_{17}INO_2$ $[M+H]^+$: 358.0298, exp. : 358.0297; m/z calc. pour $C_{14}H_{20}IN_2O_2$ $[M+NH_4]^+$: 375.0564, exp. : 375.0563; m/z calc. pour $C_{14}H_{16}INNaO_2$ $[M+Na]^+$: 380.0118, exp. : 380.0117.

2-(2-Iodophényl)malononitrile **101**

En suivant la procédure générale **C** au départ du composé dihalogéné **95** et du malononitrile et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 65%

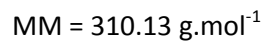
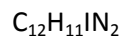
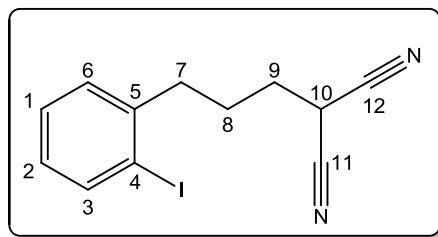
Rf : 0.23 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : δ = 2.31-2.40 (m, 2H, **H₈**) ; 3.02-3.08 (m, 2H, **H₇**) ; 3.69 (t, J = 7.1Hz, 1H, **H₉**) ; 6.99 (td, J = 7.9Hz, J = 1.9Hz, 1H, **H₂**) ; 7.23-7.37 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.86 (d, J = 7.9Hz, 1H, **H₂**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63MHz) : δ = 22.0 (**C₉**) ; 30.9 (**C₈**) ; 37.4 (**C₇**) ; 100.1 (**C₄**) ; 112.4 (**C₁₀** et **C₁₁**) ; 129.1 (**C_{Ar}**) ; 129.4 (**C_{Ar}**) ; 130.0 (**C_{Ar}**) ; 140.3 (**C₃**) ; 140.4 (**C₅**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2911, 2256, 1466, 1009, 748.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_2$ [M]⁺⁺ : 295.9805, exp. : 295.9808.

2-(3-(2-Iodophényl)propyl)malononitrile **102**

En suivant la procédure générale **C** au départ du composé dihalogéné **96** et du malononitrile et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 46%

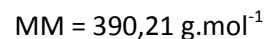
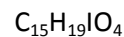
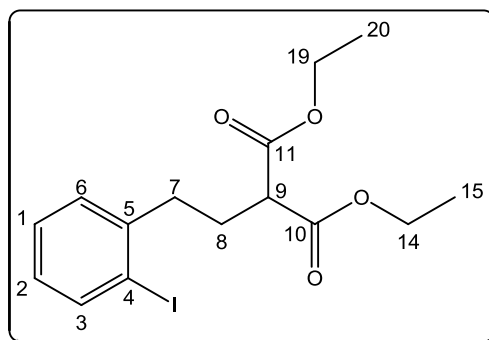
Rf : 0.54 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.91-1.99 (m, 2H, H_8) ; 2.09-2.17 (m, 2H, H_9) ; 2.84 (t, J = 7.3Hz, 2H, H_7) ; 3.74 (t, J = 7.3Hz, 1H, H_{10}) ; 6.93 (t-, J = 7.8Hz, 1H, H_2) ; 7.19-7.32 (m, 2H, H_1 et H_6) ; 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 22.6 (C_{10}) ; 27.1 (C_8) ; 30.2 (C_9) ; 39.2 (C_7) ; 100.4 (C_4) ; 112.4 (C_{11} et C_{12}) ; 128.5 (C_2) ; 128.8 (C_{Ar}) ; 129.4 (C_{Ar}) ; 139.8 (C_3) ; 142.6 (C_5).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2917, 2255, 1464, 1009, 749.

HRMS: (ESI): non ionisable

2-(2-Iodophénéthyl)malonate de diéthyle **103**

En suivant la procédure générale **C** au départ du composé dihalogéné **95** et du malonate de diéthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 85%

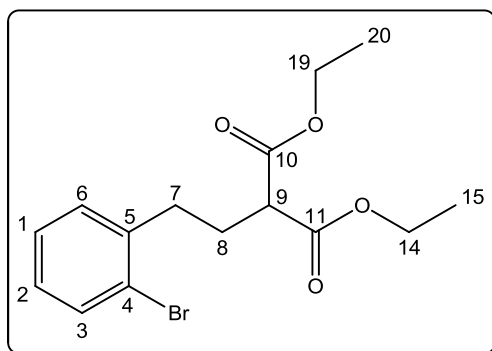
R_f : 0.45 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 1.29 (t, J = 7.1Hz, 6H, **H₁₅** et **H₂₀**) ; 2.18-2.24 (m, 2H, **H₈**) ; 2.75-2.81 (m, 2H, **H₇**) ; 3.39 (t, J = 7.4Hz, 1H, **H₉**) ; 4.22 (q, J = 7.1Hz, 4H, **H₁₄** et **H₁₉**) ; 6.90 (td, J = 7.9Hz et J = 2.2Hz, 1H, **H₂**) ; 7.20-7.31 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.81 (d, J = 7.9Hz, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63MHz) : δ = 14.3 (**C₁₅** et **C₂₀**) ; 29.1 (**C₈**) ; 38.4 (**C₇**) ; 51.5 (**C₉**) ; 61.6 (**C₁₄** et **C₁₉**) ; 100.5 (**C₄**) ; 128.2 (**C_{Ar}**) ; 128.6 (**C_{Ar}**) ; 129.7 (**C_{Ar}**) ; 139.7 (**C₃**) ; 143.5 (**C₅**) ; 169.3 (**C₁₀** et **C₁₁**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2979, 1727, 1147, 1010, 750.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{IO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 391.0400, exp. : 391.0402; m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{INO}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 408.0666, exp. : 408.0664; m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{I}^+\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 413.0220, exp. : 413.0219.

2-(2-Bromophénéthyl)malonate de diéthyle **104**
 $C_{15}H_{19}BrO_4$
 $MM = 343,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

En suivant la procédure générale **C** au départ du composé dihalogéné **97** et du malonate de diéthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 73%

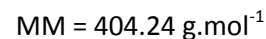
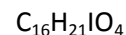
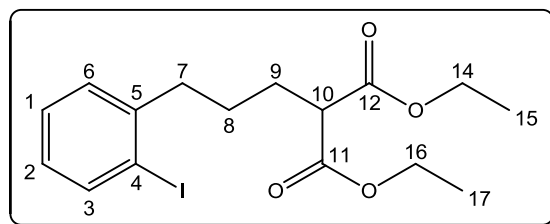
Rf : 0.62 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.28$ (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 6H, H_{15} et H_{20}) ; 2.19-2.25 (m, 2H, H_8) ; 2.78-2.82 (m, 2H, H_7) ; 3.38 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H, H_9) ; 4.21 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 4H, H_{14} et H_{19}) ; 7.05-7.09 (m, 1H, H_2) ; 7.23-7.26 (m, 2H, H_1 et H_6) ; 7.53 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : $\delta = 14.1$ (C_{15} et C_{20}) ; 28.7 (C_8) ; 33.6 (C_7) ; 51.4 (C_9) ; 61.4 (C_{14} et C_{19}) ; 124.4 (C_4) ; 127.5 (C_{Ar}) ; 128.0 (C_2) ; 130.5 (C_{Ar}) ; 132.9 (C_3) ; 140.1 (C_5) ; 169.2 (C_{10} et C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 2980, 1727, 1148, 751$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.0539, exp. : 343.0539; m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 360.0805, exp. : 360.0807; m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 365.0359, exp. : 365.0359.

2-(3-(2-Iodophényl)propyl)malonate de diéthyle **105**

En suivant la procédure générale **C** au départ du composé dihalogéné **96** et du malonate de diéthyle et près purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 80%

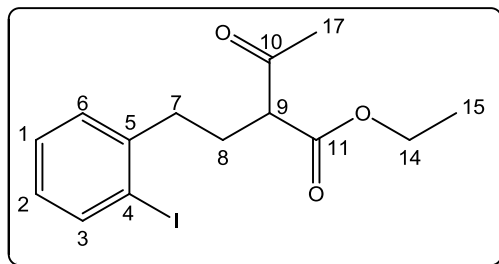
Rf : 0.65 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.25 (t, J = 7.1Hz, 6H, **H₁₅** et **H₁₇**) ; 1.60-1.68 (m, 2H, **H₈**) ; 1.97-2.02 (m, 2H, **H₉**) ; 2.72-2.76 (m, 2H, **H₇**) ; 1.25 (t, J = 7.5Hz, 1H, **H₁₀**) ; 4.20 (q, J = 7.1Hz, 4H, **H₁₄** et **H₁₆**) ; 6.87 (t, J = 7.9Hz, 1H, **H₂**) ; 7.18-7.28 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.80 (d, J = 7.9Hz, 1H, **H₂**).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.1 (**C₁₅** et **C₁₇**) ; 27.9 (**C₈**) ; 28.4 (**C₉**) ; 40.4 (**C₇**) ; 51.9 (**C₁₀**) ; 61.4 (**C₁₄** et **C₁₆**) ; 100.4 (**C₄**) ; 127.8 (**C₂**) ; 128.3 (**C_{Ar}**) ; 129.3 (**C_{Ar}**) ; 139.5 (**C₃**) ; 144.2 (**C₅**) ; 169.3 (**C₁₁** et **C₁₂**).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2935, 1729, 1446, 1146, 1009, 758.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{16}H_{22}IO_4$ $[M+H]^+$: 405.0557, exp. : 405.0553; m/z calc. pour $C_{16}H_{21}INaO_4$ $[M+Na]^+$: 427.0377, exp. : 427.0374.

2-Acétyl-4-(2-iodophényl)butanoate d'éthyle **106** $C_{14}H_{17}IO_3$ MM = 360,19 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **C** au départ du composé dihalogéné **95** et d'acétoacétate d'éthyle et près purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

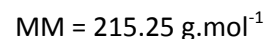
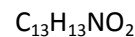
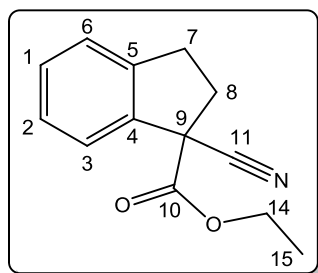
Rendement : 43%**Rf** : 0.39 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 1.30 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H₁₅**) ; 2.10-2.19 (m, 2H, **H₈**) ; 2.25 (s, 3H, **H₁₇**) ; 2.69-2.78 (m, 2H, **H₇**) ; 3.47 (t, J = 7.2Hz, 1H, **H₉**) ; 4.22 (q, J = 7.1Hz, 2H, **H₁₄**) ; 6.89 (td, J = 7.7Hz, J = 1.9Hz, 1H, **H₂**) ; 7.19-7.31 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.81(d, J = 7.7Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63MHz) : δ = 14.3 (**C₁₅**) ; 28.4 (**C₁₇**) ; 29.0 (**C₇**) ; 38.4 (**C₈**) ; 59.3 (**C₉**) ; 61.7 (**C₁₄**) ; 100.5 (**C₄**) ; 128.3 (**C_{Ar}**) ; 128.6 (**C_{Ar}**) ; 129.7 (**C_{Ar}**) ; 139.8 (**C₃**) ; 143.6 (**C₅**) ; 169.7 (**C₁₁**) ; 203.4 (**C₁₀**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2978, 1736, 1712, 1144, 1009, 750.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{14}H_{18}IO_3$ [M+H]⁺ : 361.0295, exp. : 361.0292; m/z calc. pour $C_{14}H_{17}INaO_3$ [M+Na]⁺ : 383.0114, exp. : 383.0113.

1-Cyano-2,3-dihydro-1*H*-indène-1-carboxylate d'éthyle **107****Procédure générale pour la synthèse des intermédiaires 107 à 112 (D)**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 6 mg (0.03 mmol) d'iodure de cuivre (I), 14 mg (0.12 mmol) de *L*-proline et 285 mg (0.87 mmol) de carbonate de césium sont mis en solution dans 3.8 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 100 mg (0.29 mmol) du composé **98**, préalablement dilué dans 1 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés. Le tube est scellé agité 18 heures à 70°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 75%

Procédure générale pour la réaction "one-pot" (E)

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 111 mg (0.34 mmol) de carbonate de césium sont mis en solution dans 3.6 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 0.036 mL (0.34 mmol) de cyanoacétate d'éthyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante puis 100 mg (0.28 mmol) du composé **95**, préalablement dilué dans 1 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés. Le tube est scellé et agité 12 heures à 70°C puis 6 mg (0.03 mmol) d'iodure de cuivre (I), 14 mg (0.12 mmol) de *L*-proline et 285 mg (0.87 mmol) de carbonate de césium sont ajoutés. Le tube est scellé et agité 18 heures à 70°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir du composé dihalogéné **95**) : 82%

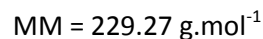
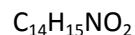
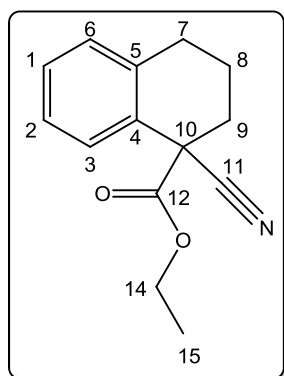
Rf : 0.46 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : δ = 1.41 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{15}) ; 2.60-2.71 (m, 1H, H_8) ; 2.90-3.01 (m, 1H, H_8) ; 3.12-3.23 (m, 2H, H_7) ; 4.26 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_{14}) ; 7.26-7.34 (m, 3H, H_1 , H_2 et H_6) ; 7.49-7.53 (m, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63MHz) : δ = 14.1 (C_{15}) ; 31.3 (C_7) ; 36.5 (C_8) ; 52.9 (C_9) ; 63.3 (C_{14}) ; 119.5 (C_{10}) ; 124.5 (C_{Ar}) ; 125.4 (C_{Ar}) ; 127.7 (C_{Ar}) ; 129.8 (C_{Ar}) ; 138.1 (C_4) ; 143.5 (C_5) ; 167.7 (C_{10}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2982, 2244, 1739, 1235, 754 ;

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 216.1019, exp. : 216.1018; m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 238.0838, exp. : 238.0839.

1-Cyano-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylate d'éthyle **108**

En suivant la procédure générale **D** au départ du composé **98** ou la procédure générale **E** au départ du composé dihalogéné **96** et du cyanoacétate d'éthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 78% (procédure **D**)

69% (procédure **E**, déterminé sur deux étapes au départ du composé **96**)

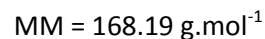
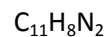
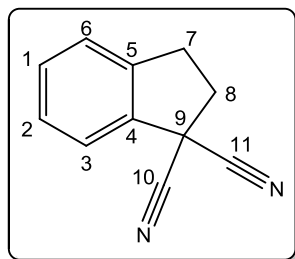
Rf : 0.38 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : δ = 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H, H_{15}) ; 2.02-2.06 (m, 2H, H_8) ; 2.40-2.50 (m, 2H, H_9) ; 2.87 (t, J = 6.4Hz, 3H, H_7) ; 4.31 (q, J = 7.2Hz, 2H, H_{14}) ; 7.14-7.28 (m, 3H, H_1 , H_2 et H_6) ; 7.37-7.41 (m, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63MHz) : δ = 14.1 (C_{15}) ; 19.4 (C_8) ; 28.6 (C_7) ; 32.9 (C_9) ; 47.8 (C_{10}) ; 63.3 (C_{14}) ; 120.3 (C_{11}) ; 127.0 (C_{Ar}) ; 128.8 (C_{Ar}) ; 129.0 (C_{Ar}) ; 130.0 (C_{Ar}) ; 130.2 (C_4) ; 136.7 (C_5) ; 169.0 (C_{12}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2938, 2244, 1736, 1232, 753.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{14}H_{16}NO_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1175, exp. : 230.1175; m/z calc. pour $C_{14}H_{19}N_2O_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 247.1444, exp. : 247.1440; m/z calc. pour $C_{14}H_{15}NNaO_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 252.0995, exp. : 252.0994.

2,3-Dihydro-1*H*-indène-1,1-dicarbonitrile **109**

En suivant la procédure générale **D** au départ du composé **101** ou la procédure générale **E** au départ du composé dihalogéné **95** et du malonnitrile et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 79% (procédure **D**)

51% (procédure **E**, déterminé sur deux étapes au départ du composé **95**)

Pf : 69-71 °C.

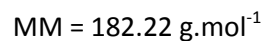
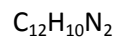
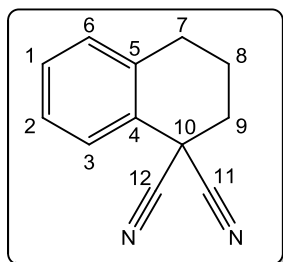
Rf : 0.34 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 2.91 (t, J = 7.0Hz, 2H, **H₈**) ; 3.23 (t, J = 7.0Hz, 2H, **H₇**) ; 7.34-7.44 (m, 3H, **H₁**, **H₂** et **H₆**) ; 7.59-7.63 (m, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63MHz) : δ = 30.6 (**C₇**) ; 39.1 (**C₉**) ; 39.8 (**C₈**) ; 115.3 (**C₁₀** et **C₁₁**) ; 124.5 (**C_{Ar}**) ; 125.9 (**C_{Ar}**) ; 128.7 (**C_{Ar}**) ; 131.0 (**C_{Ar}**) ; 135.1 (**C₄**) ; 142.4 (**C₅**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2922, 2246, 1456, 767.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2$ [M+H]⁺ : 169.0760, exp. : 169.0753.

3,4-Dihydronaphthalène-1,1(2H)-dicarbonitrile **110**

En suivant la procédure générale **D** au départ du composé **102** ou la procédure générale **E** au départ du composé dihalogéné **96** et du malononitrile et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide jaune.

Rendement : 78% (procédure **D**)

38% (procédure **E**, déterminé sur deux étapes au départ du composé **95**)

Pf : 80-82 °C

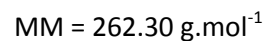
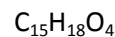
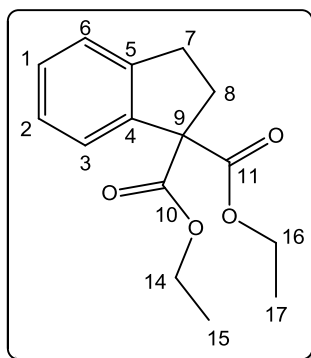
Rf : 0.61 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.11-2.19 (m, 2H, **H₈**) ; 2.56-2.59 (m, 2H, **H₉**) ; 2.94 (t, J = 6.5Hz, 2H, **H₇**) ; 7.22 (d, J = 7.8Hz, 1H, **H₆**) ; 7.34-7.41 (m, 2H, **H₁** et **H₂**) ; 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 19.1 (**C₈**) ; 27.7 (**C₇**) ; 33.4 (**C₉**) ; 35.3 (**C₁₀**) ; 116.2 (**C₁₁** et **C₁₂**) ; 126.7 (**C_{Ar}**) ; 127.8 (**C_{Ar}**) ; 128.8 (**C₃**) ; 130.2 (**C_{Ar}**) ; 130.5 (**C₆**) ; 135.7 (**C_{Ar}**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2964, 2245, 1446, 1210, 762.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 205.0736, exp. : 205.0741.

2,3-Dihydro-1*H*-indène-1,1-dicarboxylate de diéthyle **111**

En suivant la procédure générale **D** au départ du composé **103** ou la procédure générale **E** au départ du composé dihalogéné **95** et du malonate de diéthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 68% (procédure **D**)

79% (procédure **E**, déterminé sur deux étapes au départ du composé **95**)

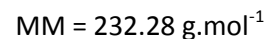
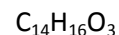
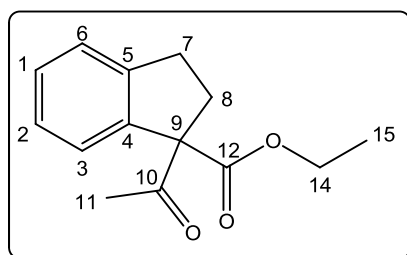
Rf : 0.55 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : $\delta = 1.23\text{-}1.29$ (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 6H, H_{15} et H_{17}) ; $2.67\text{-}2.73$ (m, 2H, H_8) ; $3.00\text{-}3.03$ (m, 2H, H_7) ; $4.16\text{-}4.25$ (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 4H, H_{14} et H_{16}) ; $7.21\text{-}7.28$ (m, 3H, H_1 , H_2 et H_6) ; $7.55\text{-}7.59$ (m, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63MHz) : $\delta = 14.2$ (C_{15} et C_{17}) ; 31.0 (C_7) ; 34.2 (C_8) ; 61.7 (C_{14} et C_{16}) ; 65.8 (C_9) ; 124.7 (C_{Ar}) ; 126.7 (C_{Ar}) ; 126.8 (C_{Ar}) ; 128.6 (C_{Ar}) ; 139.3 (C_4) ; 144.5 (C_5) ; 170.8 (C_{10} et C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 2981, 1728, 1221, 741$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 263.1277, exp. : 263.1278; m/z calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 285.1097, exp. : 285.1098.

1-Acétyl-2,3-dihydro-1*H*-indène-1-dicarboxylate d'éthyle **112**

En suivant la procédure générale **D** au départ du composé **106** ou la procédure générale **E** au départ du composé dihalogéné **95** et du malonate de diéthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 69% (procédure **D**)

8% (procédure **E**, déterminé sur deux étapes au départ du composé **95**)

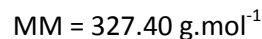
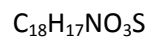
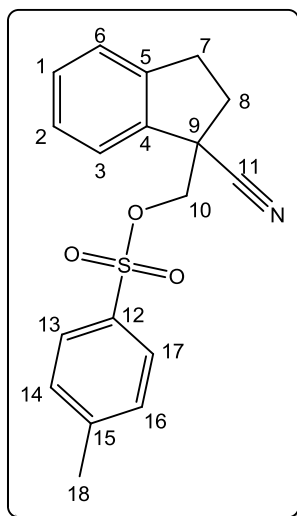
Rf : 0.48 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H₁₅**) ; 2.19 (s, 3H, **H₁₁**) ; 2.54-2.59 (m, 1H, **H₈**) ; 2.70-2.77 (m, 1H, **H₈**) ; 2.94-3.07 (m, 2H, **H₇**) ; 4.23 (q, J = 7.1Hz, 2H, **H₁₄**) ; 7.24-7.30 (m, 3H, **H₁**, **H₂** et **H₆**) ; 7.52-7.54 (m, 1H, **H₃**).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.0 (**C₁₅**) ; 26.4 (**C₁₁**) ; 30.8 (**C₇**) ; 33.1 (**C₈**) ; 61.7 (**C₁₄**) ; 72.4 (**C₉**) ; 124.8 (**C_{Ar}**) ; 126.5 (**C_{Ar}**) ; 126.6 (**C_{Ar}**) ; 128.5 (**C_{Ar}**) ; 139.2 (**C₄**) ; 144.7 (**C₅**) ; 171.1 (**C₁₂**) ; 203.1 (**C₁₀**).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2981, 1709, 1219, 750.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.1172, exp. : 233.1168; m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 255.0991, exp. : 255.0990.

(1-Cyano-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate **113**

Sous atmosphère d'argon, 240 mg (1.11 mmol) du composé **107** sont mis en solution dans 12.2 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 105 mg (2.78 mmol) de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante puis versé dans de la glace. Le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Le produit est directement engagé sans étape de purification.

Sous atmosphère d'argon, le brut réactionnel est mis en solution dans 5.3 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 0.6 mL (3.66 mmol) de triéthylamine, 13 mg (0.10 mmol) de *N,N*-diméthylaminopyridine et 314 mg (1.66 mmol) de chlorure de tosylate sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Après ajout de 5 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'aide de 5 mL d'une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement (déterminé sur deux étapes à partir du composé **107**) : 64%

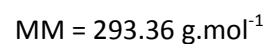
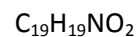
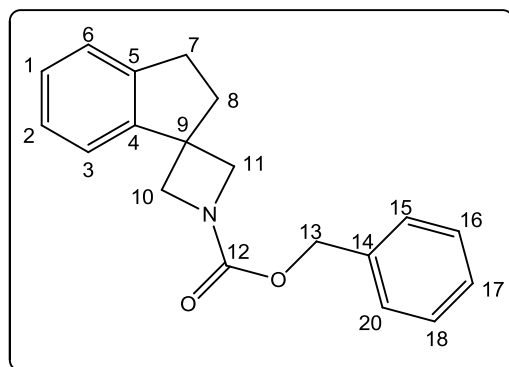
Pf : 89-91 °C. **Rf** : 0.88 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.42-2.49 (s et m, 4H, H_8 et H_9) ; 2.53-2.61 (m, 1H, H_8) ; 2.94-3.10 (m, 2H, H_7) ; 4.05 (d, J = 9.7Hz, 1H, H_{10}) ; 4.14 (d, J = 9.7Hz, 1H, H_{10}) ; 7.22-7.36 (m, 6H, H_1 , H_2 , H_3 , H_6 , H_{14} et H_{16}) ; 7.77 (d, J = 8.3Hz, 2H, H_{13} et H_{17}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 21.7 (C_{18}) ; 29.9 (C_7) ; 34.4 (C_8) ; 47.1 (C_9) ; 70.6 (C_{10}) ; 120.4 (C_{11}) ; 124.3 (C_{Ar}) ; 125.4 (C_{Ar}) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 128.0 (C_{13} et C_{15}) ; 129.7 (C_{Ar}) ; 130.0 (C_{14} et C_{16}) ; 132.2 (C_{12}) ; 137.5 (C_{15}) ; 143.0 (C_5) ; 145.4 (C_4).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3072, 2943, 2241, 1356, 1176, 994, 669.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 345.1267, exp. : 345.1266; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 350.0821, exp. : 350.0820.

2',3'-Dihydrospiro[azetidine-3,1'-indène]-1-carboxylate de benzyle **114**

Sous atmosphère d'argon, 124 mg (0.38 mmol) du composé **113** sont mis en solution dans 2.5 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés goutte à goutte 0.57 mL (0.57 mmol, solution à 1M dans le tétrahydrofurane) d'hydruce d'aluminium et de lithium. Le milieu réactionnel est agité 4 heures à température ambiante. Le mélange est refroidi à 0°C avant les ajouts successifs de 1 mL d'eau distillée, de 0.1 mL d'une solution de NaOH 2M et 0.5 mL d'eau distillée. Les sels de lithium ainsi formés sont filtrés sur célite et lavés avec du dichlorométhane. Le filtrat est récupéré, séché sur MgSO₄ anhydre et concentré.

Le brut réactionnel obtenu est directement engagé dans 2.5 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 0.08 mL (3.5 mmol) de triéthylamine et 0.08 mL (3.5 mmol) de chloroformiate de benzyle sont additionnés. La réaction est agitée 1 heure à température ambiante. Après ajout de 5 mL d'eau distillé et 2.5 mL de dichlorométhane, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 51%

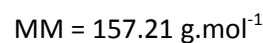
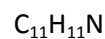
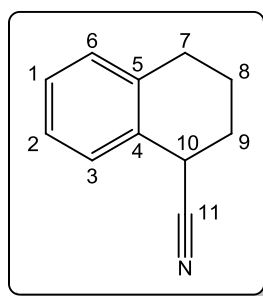
HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₉H₂₀NO₂ [M+NH₄]⁺ : 294.1488, exp. : 294.1486; m/z calc. pour C₁₉H₁₉NNaO₂ [M+Na]⁺ : 316.1308, exp. : 316.1305.

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3032, 2947, 2872, 1704, 1409, 1109, 754.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.39 (t, J = 7.2Hz, 2H, H₈) ; 2.94 (t, J = 7.2Hz, 2H, H₇) ; 4.17 (2d, J = 8.5Hz, 4H, H₁₀ et H₁₁) ; 5.18 (s, 2H, H₁₃) ; 4.27-7.47 (m, 9H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.4 (C₇) ; 38.8 (C₈) ; 45.5 (C₉) ; 63.0 (C₁₀ et C₁₁) ; 66.7 (C₁₃) ; 122.3 (C_{Ar}) ; 124.4 (C_{Ar}) ; 127.2 (C_{Ar}) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 128.0 (2 C_{Ar}) ; 128.0 (C_{Ar}) ; 128.5 (2 C_{Ar}) ; 136.7 (C₁₄) ; 143.3 (C₅) ; 145.4 (C₄) ; 156.6 (C₁₂).

Rf : 0.61 (EP/AcOEt : 80/20).

1,2,3,4-Tétrahydronaphtalène-1-carbonitrile **115**

Sous atmosphère d'argon, 310 mg (1.35 mmol) du composé **108** sont mis en solution dans 15 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 128 mg (3.38 mmol) de borohydure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à température ambiante puis versé dans de la glace. Le brut réactionnel est extrait trois fois avec 20 mL de dichlorométhane. La phase organique est récupérée, séchée sur $MgSO_4$ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 68%

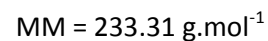
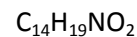
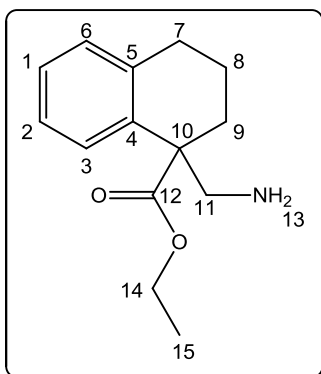
Rf : 0.45 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN 1H ($CDCl_3$, 250MHz) : δ = 1.76-1.92 (m, 1H, H_9) ; 1.96-2.19 (m, 3H, H_8 et H_9) ; 2.72-2.93 (m, 2H, H_7) ; 3.98 (t, J = 6.2Hz, 1H, H_{10}) ; 7.10-7.38 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63MHz) : δ = 21.0 (C_8) ; 27.5 (C_9) ; 28.5 (C_7) ; 31.0 (C_{10}) ; 112.9 (C_{11}) ; 126.7 (C_{Ar}) ; 128.1 (C_{Ar}) ; 128.9 (C_{Ar}) ; 129.9 (C_{Ar}) ; 130.0 (C_4) ; 136.5 (C_5).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2963, 2244, 1445, 760.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{11}H_{12}N$ $[M+H]^+$: 158.0964, exp. : 158.0965.

1-(Aminométhyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalène-1-carboxylate d'éthyle **116**

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.22 mmol) du composé **108** et une quantité catalytique de Nickel de Raney sont mis en solution dans 2.2 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 2 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : quantitatif

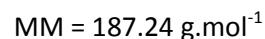
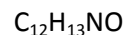
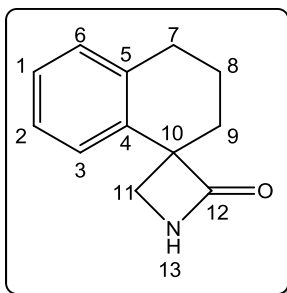
Rf : 0.50 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.20 (t, J = 7.0Hz, 3H, **H₁₅**) ; 1.52 (s, 2H, **H₁₃**) ; 1.77-1.97 (m, 2H, **H₈**) ; 1.99-2.06 (m, 1H, **H₉**) ; 2.23-2.31 (m, 1H, **H₉**) ; 2.73-2.88 (m, 2H, **H₇**) ; 2.95 (d, J = 13.5Hz, 1H, **H₁₁**) ; 3.25 (d, J = 13.5Hz, 1H, **H₁₁**) ; 4.08-4.21 (m, 2H, **H₁₄**) ; 7.09-7.17 (m, 3H, **H₁**, **H₂** et **H₆**) ; 7.22-7.25 (m, 1H, **H₃**).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.1 (**C₁₅**) ; 19.4 (**C₈**) ; 29.1 (**C₉**) ; 29.9 (**C₇**) ; 50.2 (**C₁₁**) ; 51.9 (**C₁₀**) ; 60.8 (**C₁₄**) ; 125.9 (**C_{Ar}**) ; 126.7 (**C_{Ar}**) ; 127.7 (**C_{Ar}**) ; 129.6 (**C_{Ar}**) ; 136.0 (**C₅**) ; 137.4 (**C₄**) ; 175.9 (**C₁₂**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3201, 2936, 1715, 1243, 1095, 757.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₄H₂₀NO₂ [M+H]⁺ : 234.1488, exp. : 234.1489.

3',4'-Dihydro-2'H-spiro[azétidine-3,1'-naphtalen]-2-one **117**

Sous atmosphère d'argon, 78 mg (0.33 mmol) du composé **20** sont mis en solution dans 4 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 128 mg (0.50 mmol) de triethylenediamine bis(trimethylaluminum) sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité 15 heures à 70°C. Après retour à température ambiante et traitement du milieu réactionnel à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1 M, les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est basifiée à l'aide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 puis extraite trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. Cette deuxième phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 40/60), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **108**) : 55%

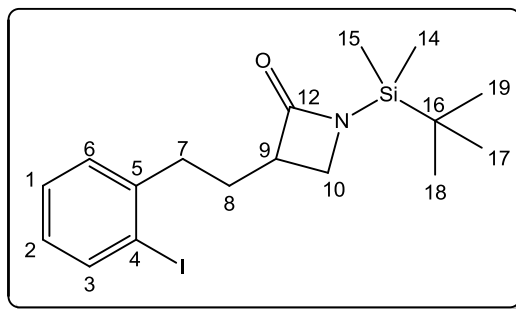
Rf : 0.28 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.70-1.83 (m, 1H, H_8) ; 2.03-2.12 (m, 2H, H_8 et H_9) ; 2.18-2.26 (m, 1H, H_9) ; 2.76-2.87 (m, 2H, H_7) ; 3.36 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H, H_{11}) ; 3.42 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H, H_{11}) ; 6.28 (s, 1H, H_{13}) ; 7.09-7.32 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 20.5 (C_8) ; 29.5 (C_7) ; 30.6 (C_9) ; 54.1 (C_{11}) ; 60.2 (C_{10}) ; 126.0 (C_{Ar}) ; 126.6 (C_{Ar}) ; 127.3 (C_{Ar}) ; 129.4 (C_{Ar}) ; 133.7 (C_5) ; 137.4 (C_4) ; 173.8 (C_{12}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 3254, 2931, 1744, 1173, 750$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.1070, exp. : 188.1068.

1-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-3-(2-iodophényl)azétidin-2-one **118**C₁₇H₂₆INOSiMM = 415.38 g.mol⁻¹**Procédure générale pour la synthèse des intermédiaires 118 à 29 (F)**

Sous atmosphère d'argon, 0.17 mL (1.2 mmol) de diisopropylamine sont mis en solution dans 1.5 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Le ballon de réaction est introduit dans un bain acétone/carboglacé à -10°C puis 0.5 mL (solution à 2.5 M dans l'hexane, 1.2 mmol) de *n*-butyllithium sont additionnés, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -10°C puis le bain est mis à -78°C. A cette température, 180 mg (1.1 mmol) de 1-[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]-2-azétidinone sont ajoutés. Après 1 heure d'agitation à -78°C, 200 mg (0.56 mmol) du diiodé **95**, préalablement synthétisé en 2 étapes et mis en solution dans 0.4 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés. Le ballon de réaction est introduit dans un bain de glace et le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 0°C. Le brut réactionnel est dilué avec 10 mL d'acétate d'éthyle puis lavé avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

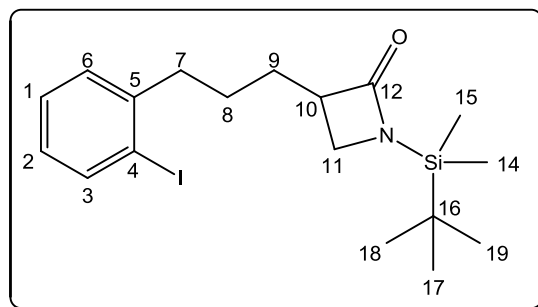
Rendement : 33%**R_f** : 0.66 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.21 (s, 3H, H₁₄) ; 0.24 (s, 3H, H₁₅) ; 0.95 (s, 9H, H_{t-Bu}) ; 1.89-1.98 (m, 1H, H₈) ; 2.02-2.11 (m, 1H, H₈) ; 2.78-2.91 (m, 2H, H₇) ; 2.93-2.97 (m, 1H, H₁₀) ; 3.27-3.34 (m, 2H, H₉ et H₁₀) ; 6.89 (t, J = 7.4Hz, 1H, H₂) ; 7.23-7.29 (m, 2H, H₁ et H₆) ; 7.80 (d, J = 7.4Hz, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = -6.2 (C₁₄) ; -6.1 (C₁₅) ; 18.5 (C₁₆) ; 26.1 (3CH₃, C_{t-Bu}) ; 29.9 (C₈) ; 38.0 (C₇) ; 43.5 (C₁₀) ; 51.1 (C₉) ; 100.4 (C₄) ; 128.0 (C₂) ; 128.4 (C_{Ar}) ; 129.6 (C_{Ar}) ; 139.5 (C₃) ; 143.9 (C₅) ; 175.5 (C₁₂).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2927, 2855, 1733, 1464, 1321, 1193, 822, 748.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₇H₂₇INOSi [M+H]⁺ : 416.0901, exp. : 416.0902; *m/z* calc. pour C₁₇H₂₆INNaOSi [M+Na]⁺ : 438.0720, exp. : 438.0723.

1-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-3-(3-(2-iodophenéthyl)propyl)azétidin-2-one **119**C₁₈H₂₈INOSiMM = 429.41 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la 1-[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]-2-azétidinone et du composé **96** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 78%

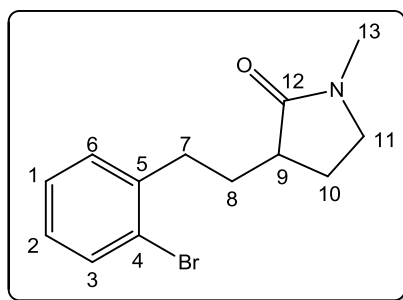
Rf : 0.70 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.21 (s, 3H, **H₁₄**) ; 0.23 (s, 3H, **H₁₅**) ; 0.94 (s, 9H, **H_{t-Bu}**) ; 1.64-1.76 (m, 3H, **H₈** et **H₉**) ; 1.84-1.93 (m, 1H, **H₉**) ; 2.69-2.76 (m, 2H, **H₇**) ; 2.88-2.90 (m, 1H, **H₁₁**) ; 3.27-3.35 (m, 2H, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 6.87 (t, *J* = 7.6Hz, 1H, **H₂**) ; 7.19-7.27 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.80 (d, *J* = 7.6Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = -6.1 (**C₁₄**) ; -6.2 (**C₁₅**) ; 18.5 (**C₁₆**) ; 26.1 (3CH₃, **C_{t-Bu}**) ; 27.6 (**C₈**) ; 29.0 (**C₉**) ; 40.5 (**C₇**) ; 43.6 (**C₁₁**) ; 51.7 (**C₁₀**) ; 100.5 (**C₄**) ; 127.7 (**C₂**) ; 128.3 (**C_{Ar}**) ; 129.4 (**C_{Ar}**) ; 139.5 (**C₃**) ; 144.5 (**C₅**) ; 175.8 (**C₁₂**).

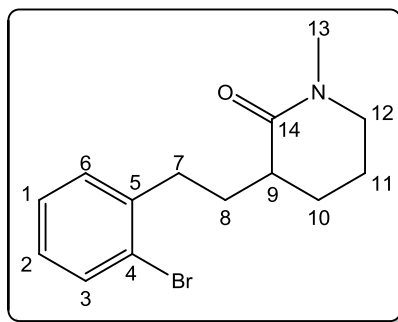
IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2927, 2855, 1732, 1464, 1321, 1192, 822, 748.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₈H₂₉INOSi [M+H]⁺ : 430.1057, exp. : 430.1058.

3-(2-Bromophénéthyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one **120** $C_{13}H_{16}BrNO$ MM = 282.18 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Méthyl-2-pyrrolidone et du composé **97** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement : 71%**Rf** : 0.14 (EP / AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz)** : δ = 1.60-1.86 (m, 2H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.09-2.32 (m, 2H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.38-2.47 (m, 1H, **H₉**) ; 2.77-2.87 (s et m, 5H, **H₁₁** et **H₁₂**) ; 3.28-3.34 (m, 2H, **H₇**) ; 7.04 (td, *J* = 7.9Hz, *J* = 2.2Hz, 1H, **H₂**) ; 7.19-7.29 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.51 (d, *J* = 7.9Hz, 1H, **H₃**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 24.9 (**C₁₀**) ; 29.7 (**C₁₃**) ; 31.7 (**C₈**) ; 33.7 (**C₁₁**) ; 41.2 (**C₉**) ; 47.6 (**C₇**) ; 124.4 (**C₄**) ; 127.5 (**C₂**) ; 127.7 (**C_{Ar}**) ; 130.5 (**C_{Ar}**) ; 132.7 (**C₃**) ; 141.0 (**C₅**) ; 176.3 (**C₁₂**).**IR (ATR-D)^{cm-1}** : ν = 2929, 2864, 1675, 1434, 1021, 750.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₃H₁₇BrNO [M+H]⁺ : 282.0488, exp. : 282.0489; *m/z* calc. pour C₁₃H₁₆BrNNaO [M+Na]⁺ : 304.0306, exp. : 304.0307.

3-(2-Bromophénéthyl)-1-méthylpipéridin-2-one **121**C₁₄H₁₈BrNOMM = 296.20 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Méthyl-2-pipéridone et du composé **97** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide beige.

Rendement : 78%

Pf : 77-79 °C.

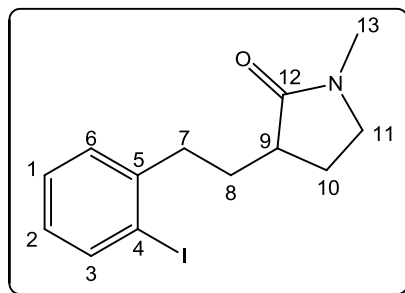
Rf : 0.22 (EP / AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.63-1.83 (m, 3H, **H₈**, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 1.89-2.06 (m, 2H, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 2.18-2.27 (m, 1H, **H₈**) ; 2.31-2.37 (m, 1H, **H₉**) ; 2.75-2.90 (m, 2H, **H₁₂**) ; 2.93 (s, 3H, **H₁₃**) ; 3.23-3.35 (m, 2H, **H₇**) ; 7.03 (td, *J* = 8.0Hz, *J* = 1.7Hz, 1H, **H₂**) ; 7.20-7.31 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.50 (d, *J* = 8.0Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.6 (**C₁₁**) ; 26.7 (**C₁₀**) ; 32.2 (**C₈**) ; 33.8 (**C₁₂**) ; 34.9 (**C₁₃**) ; 41.2 (**C₉**) ; 50.1 (**C₇**) ; 124.4 (**C₄**) ; 127.5 (**C₂**) ; 127.5 (**C_{Ar}**) ; 130.5 (**C_{Ar}**) ; 132.6 (**C₃**) ; 141.5 (**C₅**) ; 172.4 (**C₁₄**).

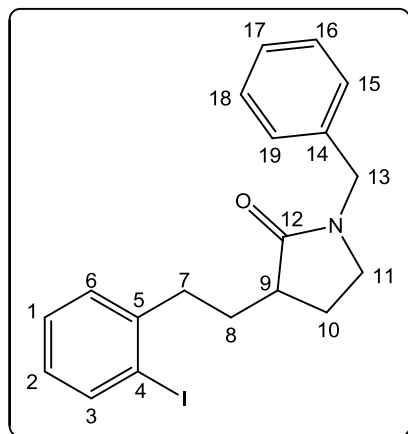
IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2924, 2861, 1628, 1456, 768.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₄H₁₉BrNO [M+H]⁺ : 296.0646, exp. : 296.0644; *m/z* calc. pour C₁₄H₁₈BrNNaO [M+Na]⁺ : 318.0462, exp. : 318.0464.

3-(2-Iodophényl)-1-méthylpyrrolidin-2-one **122** $C_{13}H_{16}INO$ MM = 329.18 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Méthyl-2-pyrrolidone et du composé **95** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50 jusqu'à 70/30), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement : 72%**Rf** : 0.18 (EP/AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.61-1.71 (m, 1H, **H₈**) ; 1.77-1.87 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.08-2.17 (m, 1H, **H₈**) ; 2.22-2.30 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.42-2.50 (m, 1H, **H₉**) ; 2.79-2.85 (m et s, 5H, **H₇** et **H₁₃**) ; 3.30-3.34 (m, 2H, **H₁₁**) ; 6.85-6.88 (m, 1H, **H₂**) ; 7.26-7.27 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.79 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, **H₃**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 24.9 (**C₁₀**) ; 29.7 (**C₁₃**) ; 32.0 (**C₈**) ; 38.4 (**C₇**) ; 41.2 (**C₉**) ; 47.7 (**C₁₁**) ; 100.5 (**C₄**) ; 127.8 (**C₂**) ; 128.4 (**C_{Ar}**) ; 129.5 (**C_{Ar}**) ; 139.4 (**C₃**) ; 144.3 (**C₅**) ; 176.3 (**C₁₂**).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 2927, 2860, 1670, 1433, 750.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour $C_{13}H_{17}INO$ [M+H]⁺ : 330.0349, exp. : 330.0349; m/z calc. pour $C_{13}H_{16}INNaO$ [M+Na]⁺ : 352.0169, exp. : 352.0168.

1-Benzyl-3-(2-iodophényl)pyrrolidin-2-one **123**C₁₉H₂₀I_{NO}MM = 405.28 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Benzyl-2-pyrrolidone et du composé **95** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement : 76%

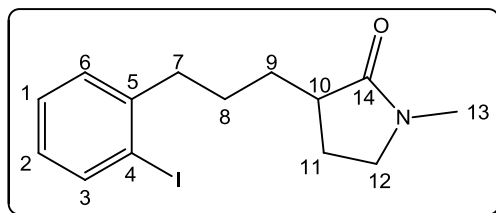
Rf : 0.55 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.68-1.83 (m, 2H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.14-2.26 (m, 2H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.49-2.56 (m, 1H, **H₉**) ; 2.81-2.85 (m, 2H, **H₇**) ; 3.16-3.23 (m, 2H, **H₁₁**) ; 4.42-4.51 (m, 2H, **H₁₃**) ; 6.86-6.90 (m, 1H, **H₂**) ; 7.24-7.32 (m, 7H, **H₁**, **H₆**, **H₁₅**, **H₁₆**, **H₁₇**, **H₁₈** et **H₁₉**) ; 7.80 (d, *J* = 7.9Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 24.9 (**C₁₀**) ; 31.9(**C₈**) ; 38.3 (**C₇**) ; 41.4 (**C₉**) ; 44.9 (**C₁₁**) ; 46.7 (**C₁₃**) ; 100.5 (**C₄**) ; 127.5 (**C_{Ar}**) ; 127.9 (**C₂**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.4 (**C_{Ar}**) ; 128.7 (2**C_{Ar}**) ; 129.5 (**C_{Ar}**) ; 136.6 (**C_{Ar}**) ; 139.5 (**C₃**) ; 144.2 (**C₅**) ; 176.2 (**C₁₂**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2935, 2858, 1677, 1433, 747.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₉H₂₁I_{NO} [M+H]⁺ : 406.0662, exp. : 406.0664; *m/z* calc. pour C₁₉H₂₀INNaO [M+Na]⁺ : 428.0481, exp. : 428.0481.

3-(3-(2-Iodophényl)propyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one **124** $C_{14}H_{18}INO$ MM = 343.2 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Méthyl-2-pyrrolidone et du composé **96** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50 jusqu'à 70/30), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

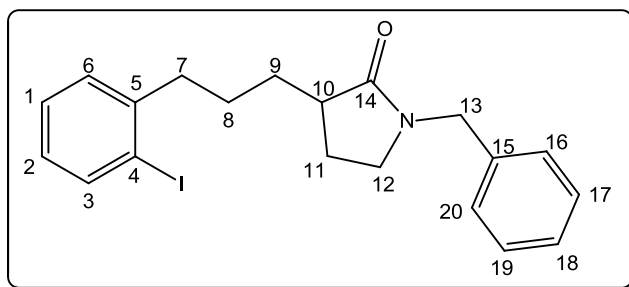
Rendement : 95%**Rf** : 0.15 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.39-1.50 (m, 1H, **H₉**) ; 1.62-1.74 (m, 3H, **H₈** et **H₁₁**) ; 1.93-2.01 (m, 1H, **H₉**) ; 2.17-2.26 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.39-2.44 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.67-2.78 (m, 2H, **H₇**) ; 2.84 (s, 3H, **H₁₃**) ; 3.27-3.31 (m, 2H, **H₁₂**) ; 6.86 (td, *J* = 7.8Hz, *J* = 1.8Hz, 1H, **H₂**) ; 7.19-7.27 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.79 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 24.8 (**C₁₁**) ; 27.9 (**C₈**) ; 29.7 (**C₁₃**) ; 31.1 (**C₉**) ; 40.7 (**C₇**) ; 41.6 (**C₁₀**) ; 47.7 (**C₁₂**) ; 100.4 (**C₄**) ; 127.8 (**C₂**) ; 128.3 (**C_{Ar}**) ; 129.5 (**C_{Ar}**) ; 139.4 (**C₃**) ; 144.8 (**C₅**) ; 176.6 (**C₁₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2930, 2858, 1671, 1296, 750.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₄H₁₉INO [M+H]⁺ : 344.0504, exp. : 344.0506; *m/z* calc. pour C₁₄H₁₈INNaO [M+Na]⁺ : 366.0322, exp. : 366.0325.

1-Benzyl-3-(3-(2-Iodophényl)propyl)pyrrolidin-2-one **125**C₂₀H₂₂I_{NO}MM = 419.30 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Benzyl-2-pyrrolidone et du composé **96** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement : 96%

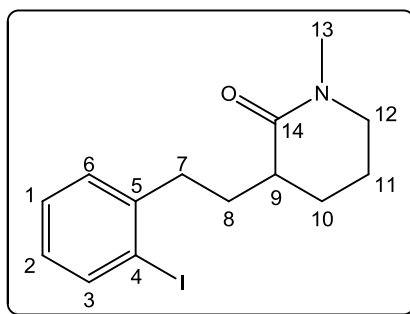
Rf : 0.64 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.43-1.53 (m, 1H, **H₉**) ; 1.61-1.72 (m, 3H, **H₈** et **H₁₁**) ; 1.98-2.08 (m, 1H, **H₉**) ; 2.15-2.24 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.46-2.54 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.68-2.79 (m, 2H, **H₇**) ; 3.16-3.19 (m, 2H, **H₁₂**) ; 4.42 (d, *J* = 14.7Hz, 1H, **H₁₃**) ; 4.48 (d, *J* = 14.7Hz, 1H, **H₁₃**) ; 6.87 (td, *J* = 7.9Hz, *J* = 1.4Hz, 1H, **H₂**) ; 7.21-7.33 (m, 7H, **H₁**, **H₆**, **H₁₆**, **H₁₇**, **H₁₈**, **H₁₉** et **H₂₀**) ; 7.80 (d, *J* = 7.9Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 24.8 (**C₁₁**) ; 27.9 (**C₈**) ; 31.1 (**C₉**) ; 40.7 (**C₇**) ; 41.8 (**C₁₀**) ; 44.8 (**C₁₂**) ; 46.7 (**C₁₃**) ; 100.5 (**C₄**) ; 127.5 (**C_{Ar}**) ; 127.7 (**C₂**) ; 128.1 (**C_{Ar}**) ; 128.3 (**C_{Ar}**) ; 128.6 (**C_{Ar}**) ; 129.4 (**C_{Ar}**) ; 136.7 (**C_{Ar}**) ; 139.4 (**C₃**) ; 144.8 (**C₅**) ; 176.5 (**C₁₄**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2935, 2858, 1677, 1431, 1259, 748.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₃I_{NO} [M+H]⁺ : 420.0817, exp. : 420.0819; *m/z* calc. pour C₂₀H₂₂INNaO [M+Na]⁺ : 442.0636, exp. : 442.0638.

3-(2-Iodophényl)-1-méthylpipéridin-2-one **126**C₁₄H₁₈INOMM = 343.20 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Méthyl-2-pipéridone et du composé **95** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50 jusqu'à 70/30), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 78%

Rf : 0.26 (EP/AcOEt : 50/50).

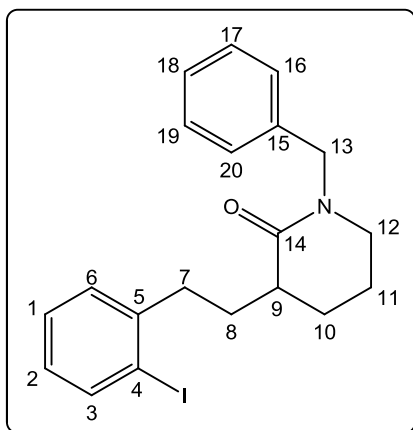
Pf : 93-95 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.65-1.84 (m, 3H, **H₈**, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 1.91-2.07 (m, 2H, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 2.15-2.24 (m, 1H, **H₈**) ; 2.33-2.40 (m, 1H, **H₉**) ; 2.73-2.86 (m, 2H, **H₇**) ; 2.93 (s, 3H, **H₁₃**) ; 3.23-3.35 (m, 2H, **H₁₂**) ; 6.86 (td, *J* = 7.8Hz, *J* = 1.9Hz, 1H, **H₂**) ; 7.23-7.31 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.78 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.6 (**C₁₁**) ; 26.7 (**C₁₀**) ; 32.5 (**C₈**) ; 34.9 (**C₁₃**) ; 38.5 (**C₇**) ; 41.2 (**C₉**) ; 50.1 (**C₁₂**) ; 100.5 (**C₄**) ; 127.7 (**C₂**) ; 128.4 (**C_{Ar}**) ; 129.6 (**C_{Ar}**) ; 139.3 (**C₃**) ; 144.7 (**C₅**) ; 172.3 (**C₁₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2914, 2848, 1618, 1447, 754.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₄H₁₉INO [M+H]⁺ : 344.0503, exp. : 344.0505.

1-Benzyl-3-(2-iodophénéthyl)pipéridin-2-one **127** $C_{20}H_{22}INO$ MM = 419.30 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Benzyl-2-pipéridone et du composé **95** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

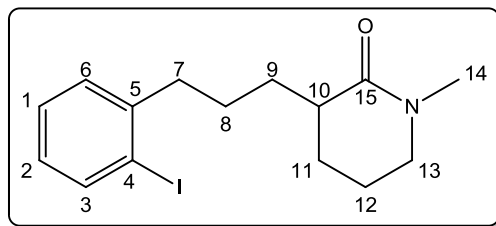
Rendement : 83%**Rf** : 0.65 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.70-1.94 (m, 4H, **H₈**, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 2.03-2.08 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.20-2.29 (m, 1H, **H₈**) ; 2.44-2.51 (m, 1H, **H₉**) ; 2.76-2.89 (m, 2H, **H₇**) ; 3.21-3.23 (m, 2H, **H₁₂**) ; 4.56-4.64 (m, 2H, **H₁₃**) ; 6.88 (td, *J* = 7.8Hz, *J* = 1.9Hz, 1H, **H₂**) ; 7.24-7.33 (m, 7H, **H₁**, **H₆**, **H₁₆**, **H₁₇**, **H₁₈**, **H₁₉** et **H₂₀**) ; 7.80 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.7 (**C₁₁**) ; 26.6(**C₁₀**) ; 32.7 (**C₈**) ; 38.5 (**C₇**) ; 41.4(**C₉**) ; 47.4 (**C₁₂**) ; 50.4 (**C₁₃**) ; 100.6 (**C₄**) ; 127.3 (**C_{Ar}**) ; 127.7 (**C₂**) ; 128.0 (2**C_{Ar}**) ; 128.4 (**C_{Ar}**) ; 128.6 (2**C_{Ar}**) ; 129.6 (**C_{Ar}**) ; 137.5 (**C_{Ar}**) ; 139.4 (**C₃**) ; 144.7 (**C₅**) ; 172.2 (**C₁₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2928, 2861, 1629, 1433, 1009, 748.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₃INO [M+H]⁺ : 420.0819, exp. : 420.0818; *m/z* calc. pour C₂₀H₂₂INNaO [M+Na]⁺ : 442.0638, exp. : 442.0638.

1-Benzyl-3-(3-(2-Iodophényl)propyl)1-méthylpipéridin-2-one **128** $C_{15}H_{20}INO$ MM = 357.23 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Méthyl-2-pipéridone et du composé **96** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50 jusqu'à 70/30), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

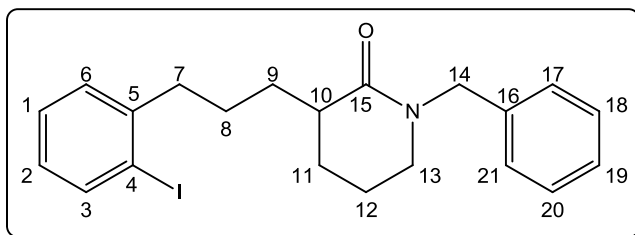
Rendement : 93%**Rf** : 0.15 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 149-1.79 (m, 5H, **H₈**, **H₉**, **H₁₁** et **H₁₂**) ; 1.85-1.99 (m, 2H, **H₉** et **H₁₂**) ; 2.01-2.09 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.27-2.34 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.66-2.79 (m, 2H, **H₇**) ; 2.92 (s, 3H, **H₁₄**) ; 3.22-3.32 (m, 2H, **H₁₃**) ; 6.86 (td, *J* = 7.9Hz, *J* = 1.5Hz, 1H, **H₂**) ; 7.21-7.27 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.79 (d, *J* = 7.9Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.6 (**C₁₂**) ; 26.5 (**C₉**) ; 27.9 (**C₈**) ; 31.6 (**C₁₁**) ; 34.9(**C₁₄**) ; 40.9 (**C₇**) ; 41.4 (**C₁₀**) ; 50.1 (**C₁₃**) ; 100.5 (**C₄**) ; 127.6 (**C₂**) ; 128.3 (**C_{Ar}**) ; 129.5 (**C_{Ar}**) ; 139.43 (**C_{Ar}**) ; 145.0 (**C₃**) ; 172.6 (**C₁₅**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2930, 2859, 1628, 1463, 1008, 748.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₅H₂₁INO [M+H]⁺ : 358.0661, exp. : 358.0662; *m/z* calc. pour C₁₅H₂₀INNaO [M+Na]⁺ : 380.0480, exp. : 380.0482.

1-Benzyl-3-(3-(2-Iodophényl)propyl)pipéridin-2-one **129** $C_{21}H_{24}INO$ MM = 433.33 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **F** au départ de la *N*-Benzyl-2-pipéridone et du composé **96** et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50 jusqu'à 70/30), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

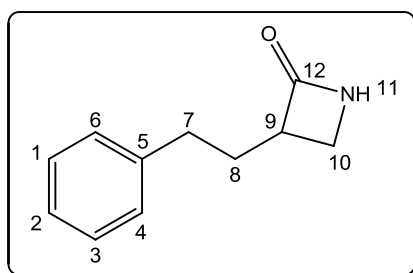
Rendement : 92%**Rf** : 0.62 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.52-1.75 (m, 5H, **H₈**, **H₉**, **H₁₁** et **H₁₂**) ; 1.80-1.87 (m, 1H, **H₁₂**) ; 1.94-2.00 (m, 1H, **H₉**) ; 2.07-2.14 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.38-2.43 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.68-2.79 (m, 2H, **H₇**) ; 3.19-3.20 (m, 2H, **H₁₃**) ; 4.54 (d, *J* = 14.7Hz, 1H, **H₁₄**) ; 4.62 (d, *J* = 14.7Hz, 1H, **H₁₄**) ; 6.87 (td, *J* = 7.9Hz, *J* = 1.4Hz, 1H, **H₂**) ; 7.23-7.32 (m, 7H, **H₁**, **H₆**, **H₁₇**, **H₁₈**, **H₁₉**, **H₂₀** et **H₂₁**) ; 7.80 (d, *J* = 7.9Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.7 (**C₁₂**) ; 26.4 (**C₉**) ; 27.8 (**C₈**) ; 31.7 (**C₁₁**) ; 40.9 (**C₁₀**) ; 41.5 (**C₇**) ; 47.4 (**C₁₃**) ; 50.3 (**C₁₄**) ; 100.5 (**C₄**) ; 127.2 (**C_{Ar}**) ; 127.6 (**C₂**) ; 128.0 (2**C_{Ar}**) ; 128.3 (**C_{Ar}**) ; 128.5 (2**C_{Ar}**) ; 129.4 (**C_{Ar}**) ; 137.5 (**C_{Ar}**) ; 139.4 (**C₃**) ; 145.0 (**C₅**) ; 172.5 (**C₁₄**).

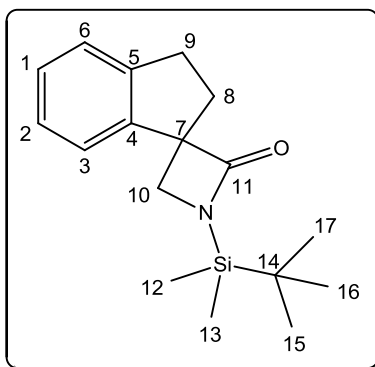
IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2930, 2859, 1632, 1433, 747.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₁H₂₅INO [M+H]⁺ : 434.0976, exp. : 434.0975; *m/z* calc. pour C₂₁H₂₄INNaO [M+Na]⁺ : 456.0792, exp. : 456.0795.

3-Phénéthylazetidin-2-one **146** $C_{11}H_{13}NO$ MM = 175.23 g.mol⁻¹

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 4 mg (0.02 mmol) d'iodure de cuivre(I), 8 mg (0.07 mmol) de *L*-proline et 216 mg (1 mmol) de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium sont mis en solution dans 2 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 75 mg (0.18 mmol) de composé **118**, préalablement dilué dans 1 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés. Le tube est agité 18 heures à 70°C. Après retour à température ambiante et ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. . Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : quantitatif**Rf** : 0.23 (EP/AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.90-2.00 (m, 1H, **H₈**) ; 2.12-2.20 (m, 1H, **H₈**) ; 2.69-2.84 (m, 2H, **H₇**) ; 2.92-2.93 (m, 1H, **H₁₀**) ; 3.21-3.28 (m, 1H, **H₉**) ; 3.35-3.37 (m, 1H, **H₁₀**) ; 5.82 (m, 1H, **H₁₁**) ; 7.18-7.30 (m, 5H, **H_{Ar}**).

1-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-2',3'-dihydrospiro[azétidine-3,1'-indèn]-2-one **147**C₁₇H₂₅NOSiMM = 287.47 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 0.05 mL (0.34 mmol) de diisopropylamine sont mis en solution dans 1.7 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Le ballon de réaction est introduit dans un bain acétone/carboglacé à -10°C puis 0.14 mL (solution à 2.5 M dans l'hexane, 0.34 mmol) de *n*-butyllithium sont additionnés, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -10°C puis le bain est mis à -78°C. A cette température, 70 mg (0.17 mmol) du composé **118**, préalablement dilué dans 0.3 mL de tétrahydrofurane, sont additionnés. Après 1 heure d'agitation à -78°C, 4 mg (0.02 mmol) d'iodure de cuivre et 8 mg (0.07 mmol) de *L*-proline sont ajoutés puis le ballon de réaction est introduit dans un bain de glace et le milieu réactionnel est agité pendant 1 heures à 0°C. Le brut réactionnel est dilué avec 10 mL d'acétate d'éthyle puis lavé avec 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

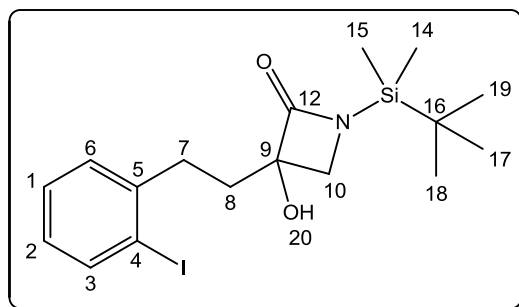
Rendement : 52%**Rf** : 0.78 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.28 (s, 3H, H₁₂) ; 0.32 (s, 3H, H₁₃) ; 1.02 (s, 9H, H_{t-Bu}) ; 2.25-2.32 (m, 1H, H₈) ; 2.62-2.69 (m, 1H, H₈) ; 2.93-3.00 (m, 1H, H₉) ; 3.04-3.12 (m, 1H, H₉) ; 3.42 (s, 2H, H₁₀) ; 7.17-7.30 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = -5.8 (C₁₂) ; -6.0 (C₁₃) ; 18.5 (C₁₄) ; 26.1 (3CH₃, C_{t-Bu}) ; 31.2 (C₉) ; 32.7 (C₈) ; 53.1 (C₁₀) ; 67.4 (C₇) ; 122.2 (C_{Ar}) ; 124.8 (C_{Ar}) ; 126.9 (C_{Ar}) ; 127.9 (C_{Ar}) ; 141.9 (C₅) ; 144.4 (C₄) ; 176.8 (C₁₁).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2927, 2855, 1738, 1464, 1312, 1195, 824, 760.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₇H₂₆NOSi [M+H]⁺ : 288.1778, exp. : 288.1778.

1-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-3-hydroxy-3-(2-iodophényl)azétidin-2-one **148**
 $C_{17}H_{26}INO_2Si$
 $MM = 431.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune

Rendement : 19%

Pf : 76-78 °C

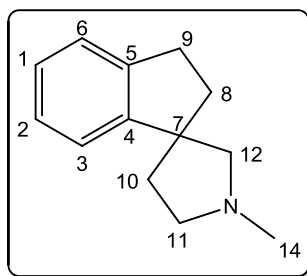
Rf : 0.31 (EP/AcOEt : 80/20).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : $\nu = 3270, 2924, 2854, 1707, 1468, 1236, 824$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{17}H_{27}INO_2Si$ $[M+H]^+$: 432.0850, exp. : 432.0849.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : $\delta = 0.24$ (s, 3H, **H₁₄**) ; 0.27 (s, 3H, **H₁₅**) ; 0.96 (s, 9H, **H_{t-Bu}**) ; 2.05 - 2.10 (m, 2H, **H₈**) ; 2.80 - 2.87 (m, 1H, **H₇**) ; 2.94 - 3.02 (m, 1H, **H₇**) ; 3.27 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H, **H₁₀**) ; 3.36 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H, **H₁₀**) ; 6.87 - 6.91 (m, 1H, **H₂**) ; 7.24 - 7.27 (m, 2H, **H₁** et **H₆**) ; 7.80 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : $\delta = -6.1$ (**C₁₄**) ; -6.0 (**C₁₅**) ; 18.5 (**C₁₆**) ; 26.0 (**3CH₃, C_{t-Bu}**) ; 35.2 (**C₇**) ; 35.6 (**C₈**) ; 52.7 (**C₁₀**) ; 85.4 (**C₉**) ; 100.3 (**C₄**) ; 128.0 (**C₂**) ; 128.6 (**C_{Ar}**) ; 129.6 (**C_{Ar}**) ; 139.5 (**C₃**) ; 143.8 (**C₅**) ; 176.5 (**C₁₂**).

1'-Méthyl-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pyrrolidine] **149** $C_{13}H_{17}N$ MM = 187.28 g.mol⁻¹**Procédure générale pour la synthèse des produits cyclisés réduits 149 à 156 (G)**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, 17 mg (0.09 mmol) d'iodure de cuivre(I), 42 mg (0.36 mmol) de *L*-proline et 1.09 g (5.4 mmol) de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium sont mis en solution dans 13 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 300 mg (0.91 mmol) de l'intermédiaire **122**, préalablement dilué dans 2 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés. Le tube est agité 18 heures à 70°C. Après retour à température ambiante et ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape suivante sans étape de purification.

Sous atmosphère d'argon, 2.2 mL (solution à 1.0 M dans le THF, 2.2 mmol) d'hydrure d'aluminium et de lithium sont mis en solution dans 13 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, le brut réactionnel, préalablement dilué dans 2 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. Le ballon de réaction est introduit dans un bain de glace et après ajout d'1 mL d'eau distillé, 2 mL d'une solution de NaOH à 1M puis de 1 mL d'eau distillée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **122**) : 51%

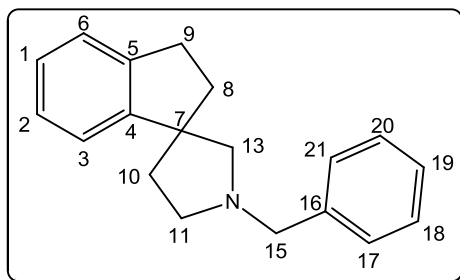
Rf : 0.19 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.98-2.12 (m, 3H, H₈ et H₁₀) ; 2.18-2.25 (m, 1H, H₈) ; 2.40 (s, 3H, H₁₄) ; 2.590 (d, *J* = 9.4Hz, 1H, H₁₂) ; 2.63-2.69 (m, 1H, H₁₁) ; 2.73 (d, *J* = 9.4Hz, 1H, H₁₂) ; 2.80-2.89 (m, 3H, H₉ et H₁₁) ; 7.12-7.21 (m, 3H, H₁, H₂ et H₆) ; 7.27-7.29 (m, 1H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.7 (C₉) ; 40.3 (C₁₀) ; 41.9 (C₈) ; 42.6 (C₁₄) ; 54.4 (C₇) ; 56.9 (C₁₁) ; 69.9 (C₁₂) ; 122.6 (C_{Ar}) ; 124.2 (C_{Ar}) ; 126.5 (C_{Ar}) ; 126.6 (C_{Ar}) ; 143.3 (C₅) ; 150.5 (C₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2937, 2768, 1455, 754.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₃H₁₈N [M+H]⁺ : 188.1435, exp. : 188.1434.

1'-Benzyl-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pyrrolidine] **150** $C_{19}H_{21}N$ MM = 263.38 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **G** au départ du composé **123** (réduction à 70 °C pendant 30 minutes) et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **123**) : 59%

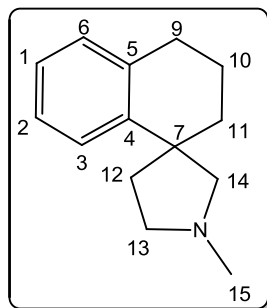
Rf : 0.47 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.96-2.13 (m, 3H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.16-2.22 (m, 1H, **H₈**) ; 2.62 (d, *J* = 9.2Hz, 1H, **H₁₃**) ; 2.68 (d, *J* = 9.2Hz, 1H, **H₁₃**) ; 2.73-2.91 (m, 4H, **H₉** et **H₁₁**) ; 3.63 (d, *J* = 13.0Hz, 1H, **H₁₅**) ; 3.71 (d, *J* = 13.0Hz, 1H, **H₁₅**) ; 7.11-7.37 (m, 9H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.7 (**C₉**) ; 39.5 (**C₁₀**) ; 41.4 (**C₈**) ; 53.8 (**C₁₁**) ; 54.6 (**C₁₅**) ; 60.5 (**C₁₃**) ; 67.0 (**C₇**) ; 122.8 (**C₂**) ; 124.1 (**C_{Ar}**) ; 126.4 (**C_{Ar}**) ; 126.6 (**C_{Ar}**) ; 126.8 (**C_{Ar}**) ; 128.2 (2**C_{Ar}**) ; 128.6 (2**C_{Ar}**) ; 139.5 (**C₁₆**) ; 143.2 (**C₅**) ; 150.9 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2943, 2783, 1453, 754.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₉H₂₂N [M+H]⁺ : 264.1750, exp. : 264.1747.

1'-Méthyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalène-1,3'-pyrrolidine] **151** $C_{14}H_{19}N$ MM = 201.31 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **G** au départ du composé **124** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **124**) : 31%

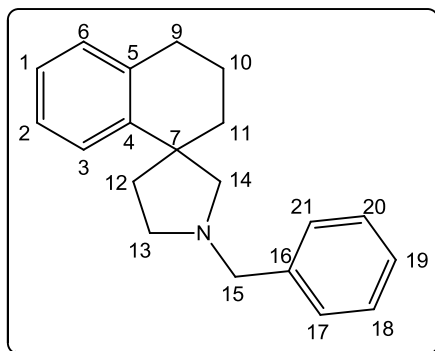
Rf : 0.14 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.69-1.88 (m, 4H, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 1.91-2.02 (m, 1H, **H₁₂**) ; 2.07-2.16 (m, 1H, **H₁₂**) ; 2.39 (s, 3H, **H₁₅**) ; 2.57 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H, **H₁₄**) ; 2.66-2.83 (m, 5H, **H₉**, **H₁₃** et **H₁₄**) ; 7.03 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H, **H₆**) ; 7.06 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H, **H₁**) ; 7.17 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H, **H₂**) ; 7.52 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.0 (**C₁₀**) ; 30.1 (**C₉**) ; 38.1 (**C₁₁**) ; 42.5 (**C₁₅**) ; 44.1 (**C₁₂**) ; 45.5 (**C₇**) ; 57.3 (**C₁₃**) ; 73.2 (**C₁₄**) ; 125.3 (**C₁**) ; 126.3 (**C₂**) ; 127.9 (**C₃**) ; 128.6 (**C₆**) ; 136.4 (**C₅**) ; 145.6 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2929, 2768, 1445, 755.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{14}H_{20}N$ [M+H]⁺ : 202.1587, exp. : 202.1590.

1'-Benzyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalène-1,3'-pyrrolidine] **152** $C_{20}H_{23}N$ MM = 277.40 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **G** au départ du composé **124** (réduction à 70 °C pendant 30 minutes) et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **125**) : 48%

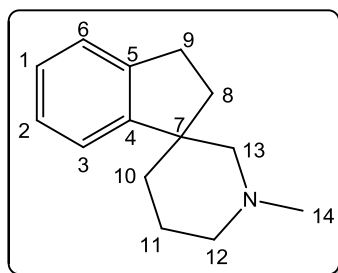
Rf : 0.66 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.72-1.85 (m, 4H, **H**₁₀ et **H**₁₁) ; 1.92-1.98 (m, 1H, **H**₁₂) ; 2.07-2.14 (m, 1H, **H**₁₂) ; 2.49 (d, *J* = 9.6Hz, 1H, **H**₁₄) ; 2.60-2.66 (m, 1H, **H**₁₃) ; 2.71-2.75 (m, 2H, **H**₉) ; 2.85 (d, *J* = 9.6Hz, 1H, **H**₁₄) ; 2.86-2.92 (m, 1H, **H**₁₃) ; 3.63 (d, *J* = 13.4Hz, 1H, **H**₁₅) ; 3.67 (d, *J* = 13.4Hz, 1H, **H**₁₅) ; 6.98 (d, *J* = 7.4Hz, 1H, **H**₆) ; 7.05 (t, *J* = 7.4Hz, 1H, **H**₁) ; 7.17 (t, *J* = 7.4Hz, 1H, **H**₂) ; 7.22 (d, *J* = 7.7Hz, 1H, **H**_{Ar}) ; 7.30 (t, *J* = 7.7Hz, 2H, **H**_{Ar}) ; 7.37 (d, *J* = 7.7Hz, 2H, **H**_{Ar}) ; 7.63 (d, *J* = 7.4Hz, 1H, **H**₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 21.0 (**C**₁₀) ; 30.1 (**C**₉) ; 38.0 (**C**₁₁) ; 43.4 (**C**₁₂) ; 44.7 (**C**₇) ; 54.8 (**C**₁₃) ; 60.5 (**C**₁₅) ; 70.8 (**C**₁₄) ; 125.3 (**C**₁) ; 126.2 (**C**₂) ; 126.7 (**C**_{Ar}) ; 128.0 (**C**₃) ; 128.2 (2**C**_{Ar}) ; 128.5 (**C**₆) ; 128.6 (2**C**_{Ar}) ; 136.2 (**C**₁₆) ; 139.6 (**C**₅) ; 146.1 (**C**₄).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2930, 2792, 1452, 755.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₄N [M+H]⁺ : 278.1903, exp. : 278.1904.

1'-Méthyl-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine] **153** $C_{14}H_{19}N$ MM = 201.31 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **G** au départ du composé **126** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **126**) : 48%

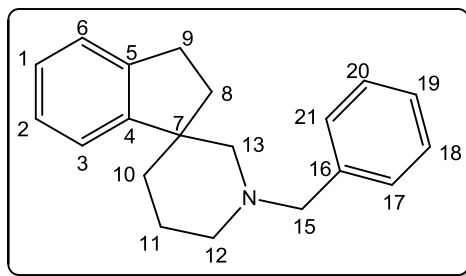
Rf : 0.10 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.55-1.61 (m, 2H, **H₁₀**) ; 1.67-1.74 (m, 1H, **H₁₁**) ; 1.77-1.87 (m, 1H, **H₁₁**) ; 1.93-1.98 (m, 1H, **H₈**) ; 2.03-2.11 (m, 2H, **H₁₂** et **H₁₃**) ; 2.25-2.40 (s et m, 4H, **H₈** et **H₁₄**) ; 2.58 (d, $J = 11.1\text{Hz}$, 1H, **H₁₃**) ; 2.87-2.93 (m, 3H, **H₉** et **H₁₂**) ; 7.15-7.24 (m, 4H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.9 (**C₁₁**) ; 30.0 (**C₉**) ; 34.7 (**C₁₀**) ; 35.9 (**C₈**) ; 46.8 (**C₁₄**) ; 48.2 (**C₁₂**) ; 56.1 (**C₁₃**) ; 65.4 (**C₇**) ; 122.9 (**C_{Ar}**) ; 124.7 (**C_{Ar}**) ; 126.1 (**C_{Ar}**) ; 127.0 (**C_{Ar}**) ; 143.9 (**C₅**) ; 150.3 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : $\nu = 2929, 2774, 1453, 753$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{14}H_{20}N$ [M+H]⁺ : 202.1589, exp. : 202.1590.

1'-Benzyl-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine] **154** $C_{20}H_{23}N$ MM = 277.40 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **G** au départ du composé **125** (réduction à 70 °C pendant 30 minutes) et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **125**) : 61%

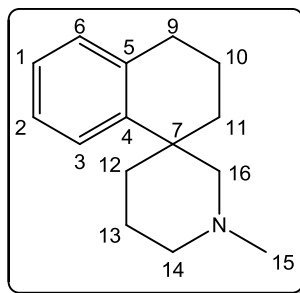
Rf : 0.47 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.53-1.61 (m, 1H, **H₁₀**) ; 1.63-1.80 (m, 3H, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 1.86-1.93 (m, 1H, **H₈**) ; 2.03-2.06 (d, *J* = 11.0Hz, 1H, **H₁₃**) ; 2.15-2.20 (m, 1H, **H₁₂**) ; 2.34-2.41 (m, 1H, **H₈**) ; 2.48 (d, *J* = 11.0Hz, 1H, **H₁₃**) ; 2.75-2.90 (m, 3H, **H₉** et **H₁₂**) ; 3.39 (d, *J* = 13.4Hz, 1H, **H₁₅**) ; 3.59 (d, *J* = 13.4Hz, 1H, **H₁₅**) ; 7.11-7.34 (m, 9H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 23.1 (**C₁₁**) ; 29.9 (**C₉**) ; 35.5 (**C₁₀**) ; 36.1 (**C₈**) ; 48.4 (**C₇**) ; 54.3 (**C₁₂**) ; 62.9 (**C₁₃**) ; 63.3 (**C₁₅**) ; 123.3(**C_{Ar}**) ; 124.6 (**C_{Ar}**) ; 126.0 (**C_{Ar}**) ; 126.7 (2**C_{Ar}**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.7 (2**C_{Ar}**) ; 139.1 (**C₁₆**) ; 144.0 (**C₅**) ; 149.8 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2928, 2790, 1454, 754.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₄N [M+H]⁺ : 278.1906, exp. : 278.1903.

1'-Méthyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalène-1,3'-pipéridine] **155** $C_{15}H_{21}N$ MM = 215.33 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **G** au départ du composé **128** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **128**) : 9%

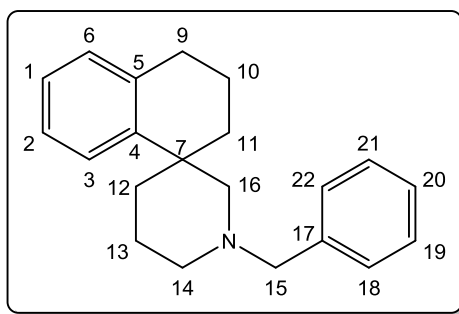
Rf : 0.2 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.55-1.78 (m, 6H, **H**₁₀, **H**₁₁, **H**₁₂ et **H**₁₃) ; 1.84-1.99 (m, 2H, **H**₁₃ et **H**₁₄) ; 2.08 (d, J = 11.5Hz, 1H, **H**₁₆) ; 2.17-2.23 (m, 1H, **H**₁₁) ; 2.23 (s, 3H, **H**₁₅) ; 2.64 (d, J = 11.5Hz, 1H, **H**₁₆) ; 2.75-2.78 (m, 2H, **H**₉) ; 2.86-2.91 (m, 1H, **H**₁₄) ; 7.05-7.12 (m, 2H, **H**₁ et **H**₆) ; 7.15 (t, J = 11.5Hz, 1H, **H**₂) ; 7.45 (d, J = 11.5Hz, 1H, **H**₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 19.3 (**C**₁₀) ; 22.0 (**C**₁₃) ; 30.8 (**C**₉) ; 32.0 (**C**₁₁) ; 36.4 (**C**₁₂) ; 37.5 (**C**₇) ; 47.0 (**C**₁₅) ; 56.6 (**C**₁₄) ; 67.1 (**C**₁₆) ; 125.6 (**C**₁ et **C**₂) ; 127.0 (**C**₃) ; 129.2 (**C**₆) ; 137.8 (**C**₅) ; 143.3 (**C**₄).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2928, 2767, 1450, 755.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{15}H_{22}N$ [M+H]⁺ : 216.1747, exp. : 216.1746.

1'-Benzyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalène-1,3'-pipéridine] **156** $C_{21}H_{25}N$ MM = 291.43 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **G** au départ du composé **129** (réduction à 70 °C pendant 30 minutes) et après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement (déterminé sur deux étapes au départ du composé **129**) : 18%

Rf : 0.83 (EP/AcOEt : 50/50).

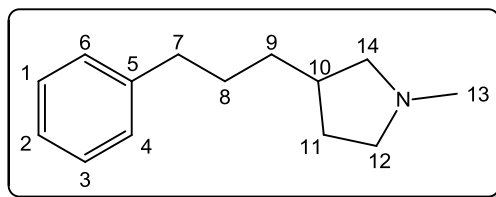
RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) : δ = 1.53-1.93 (m, 7H, **H₁₀**, **H₁₁**, **H₁₂** et **H₁₃**) ; 2.05-2.17 (m, 2H, **H₁₄** et **H₁₃**) ; 2.30-2.42 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.59-2.77 (m, 3H, **H₉** et **H₁₃**) ; 2.88-2.96 (m, 1H, **H₁₄**) ; 3.33 (d, *J* = 13.4Hz, 1H, **H₁₅**) ; 3.59 (d, *J* = 13.4Hz, 1H, **H₁₅**) ; 7.04-7.34 (m, 8H, **H₁**, **H₂**, **H₆**, **H₁₈**, **H₁₉**, **H₂₀**, **H₂₁** et **H₂₂**) ; 7.46 (d, *J* = 7.9Hz, 1H, **H₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 63MHz) : δ = 19.2 (**C₁₀**) ; 22.2 (**C₁₃**) ; 30.8 (**C₉**) ; 31.9 (**C₁₁**) ; 37.2 (**C₁₂**) ; 37.6 (**C₇**) ; 54.8 (**C₁₄**) ; 63.3 (**C₁₅**) ; 64.1 (**C₁₆**) ; 125.5 (**C_{Ar}**) ; 125.5 (**C_{Ar}**) ; 126.7 (**C_{Ar}**) ; 127.0 (**C_{Ar}**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.7 (2**C_{Ar}**) ; 129.1 (**C_{Ar}**) ; 137.8 (**C₁₇**) ; 139.3 (**C₅**) ; 143.5 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2933, 2777, 1454, 756.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₁H₂₆N [M+H]⁺ : 292.2060, exp. : 292.2058.

1-Méthyl-3-(3-phénylpropyl)pyrrolidine **159**



$C_{14}H_{21}N$

MM = 203.32 g.mol⁻¹

Aspect : huile jaune

Rendement : 12%

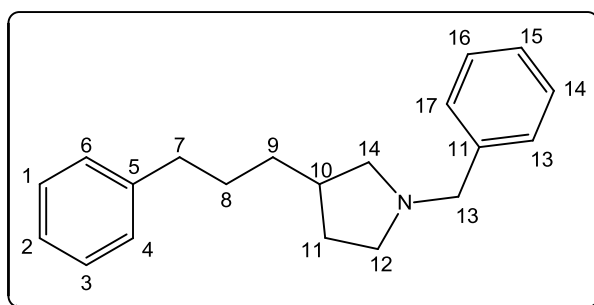
Rf : 0.11 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.37-1.48 (m, 3H, **H₉** et **H₁₁**) ; 1.53-1.67 (m, 2H, **H₈**) ; 1.98-2.07 (m, 1H, **H₁₁**) ; 2.11-2.25 (m, 2H, **H₁₀** et **H₁₄**) ; 2.37 (s, 3H, **H₁₃**) ; 2.46-2.52 (m, 1H, **H₁₂**) ; 2.60 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H, **H₇**) ; 2.67-2.73 (m, 1H, **H₁₂**) ; 2.81-2.85 (m, 1H, **H₁₄**) ; 7.14-7.20 (m, 3H, **H_{Ar}**) ; 7.25-7.29 (m, 2H, **H_{Ar}**).

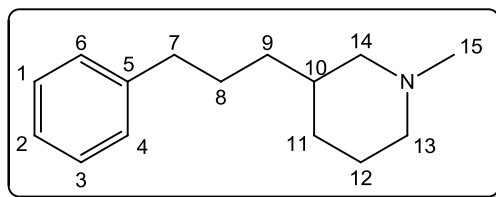
RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 30.2 (**C₈**) ; 31.3 (**C₁₁**) ; 35.1 (**C₉**) ; 36.0 (**C₇**) ; 38.0 (**C₁₀**) ; 42.2 (**C₁₃**) ; 55.9 (**C₁₂**) ; 62.4 (**C₁₄**) ; 125.7 (**C₂**) ; 128.3 (2**C_{Ar}**) ; 128.4 (2**C_{Ar}**) ; 142.5 (**C₅**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2928, 2785, 1450, 750.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{14}H_{22}N$ [M+H]⁺ : 204.1533, exp. : 204.1534.

1-Benzyl-3-(3-phénylpropyl)pyrrolidine **160** $C_{20}H_{25}N$ MM = 279.42 g.mol⁻¹**Aspect** : huile jaune**Rendement** : 31%**Rf** : 0.37 (EP/AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.34-1.42 (m, 3H, **H₉** et **H₁₁**) ; 1.54-1.64 (m, 2H, **H₈**) ; 1.95-2.06 (m, 2H, **H₁₁** et **H₁₄**) ; 2.13-2.21 (m, 1H, **H₁₀**) ; 2.40-2.46 (m, 1H, **H₁₂**) ; 2.58 (t, J = 7.7Hz, 2H, **H₇**) ; 2.69-2.74 (m, 1H, **H₁₂**) ; 2.82-2.86 (m, 1H, **H₁₄**) ; 3.57-3.64 (m, 2H, **H₁₃**) ; 7.12-7.33 (m, 10H, **H_{Ar}**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 30.2 (**C₈**) ; 30.7 (**C₁₁**) ; 35.2 (**C₉**) ; 36.0 (**C₇**) ; 37.5 (**C₁₀**) ; 53.9 (**C₁₂**) ; 60.4 (**C₁₄**) ; 60.7 (**C₁₃**) ; 125.6 (**C₂**) ; 126.9 (**C₁₉**) ; 128.2 (2**C_{Ar}**) ; 128.2 (2**C_{Ar}**) ; 128.4 (2**C_{Ar}**) ; 128.9 (2**C_{Ar}**) ; 138.9 (**C₁₁**) 142.6 (**C₅**).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 2933, 2778, 1452, 754**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₂₀H₂₆N [M+H]⁺ : 280.2059, exp. : 280.2060.

1-Méthyl-3-(3-phénylpropyl)pipéridine **163**



$C_{15}H_{23}N$

MM = 217.35 g.mol⁻¹

Aspect : huile légèrement jaune

Rendement : 40%

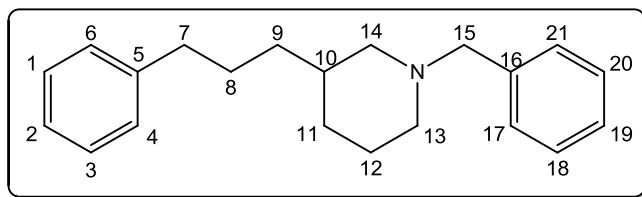
Rf : 0.10 (DCM/MeOH : 90/10).

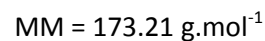
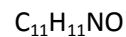
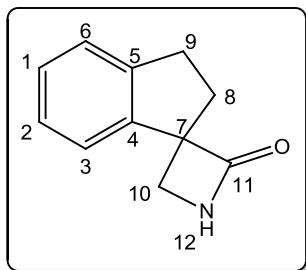
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.76-0.93 (m, 1H, **H₁₁**) ; 1.20-1.26 (m, 2H, **H₉**) ; 1.49-1.67 (m, 6H, **H₈**, **H₁₀**, **H₁₂** et **H₁₄**) ; 1.71-1.84 (m, 2H, **H₂**, **H₁₁** et **H₁₃**) ; 2.23 (s, 3H, **H₁₅**) ; 2.59 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H, **H₇**) ; 2.75-2.80 (m, 2H, **H₁₃** et **H₁₄**) ; 7.15-7.19 (m, 3H, **H_{Ar}**) ; 7.24-7.29 (m, 2H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 25.5 (**C₁₂**) ; 28.7 (**C₈**) ; 30.5 (**C₁₁**) ; 34.2 (**C₉**) ; 36.1 (**C₁₀**) ; 36.1 (**C₇**) ; 46.7 (**C₁₅**) ; 56.3 (**C₁₃**) ; 62.9 (**C₁₄**) ; 125.6 (**C_{Ar}**) ; 128.4 (2**C_{Ar}**) ; 128.4 (2**C_{Ar}**) ; 142.6 (**C₅**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2927, 2786, 1445, 758.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{15}H_{23}N$ [M+H]⁺ : 218.1903, exp. : 218.1902.

1-Benzyl-3-(3-phénylpropyl)pipéridine **164** $C_{21}H_{27}N$ MM = 293.45 g.mol⁻¹**Aspect** : huile incolore**Rendement** : 54%**Rf** : 0.40 (EP/AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 0.79-0.88 (m, 1H, **H₁₁**) ; 1.16-1.30 (m, 2H, **H₉**) ; 1.49-1.64 (m, 6H, **H₈**, **H₁₀**, **H₁₂** et **H₁₄**) ; 1.74 (d, J = 12.8Hz, 1H, **H₁₁**) ; 1.87 (t, J = 11.2Hz, 1H, **H₁₃**) ; 2.56 (t, J = 7.7Hz, 2H, **H₇**) ; 2.76-2.83 (m, 2H, **H₁₃** et **H₁₄**) ; 3.46 (t, J = 13.1Hz, 2H, **H₁₅**) ; 7.13-7.31 (m, 10H, **H_{Ar}**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 25.4 (**C₁₂**) ; 28.7(**C₈**) ; 31.0 (**C₁₁**) ; 34.2 (**C₉**) ; 36.0 (**C₁₀**) ; 36.2 (**C₇**) ; 54.2 (**C₁₃**) ; 60.4 (**C₁₄**) ; 63.7 (**C₁₅**) ; 125.6 (**C₂**) ; 126.8 (**C₂₀**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.2 (2**C_{Ar}**) ; 128.4 (2**C_{Ar}**) ; 129.2 (2**C_{Ar}**) ; 138.6 (**C₁₆**) ; 142.7 (**C₅**).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 2930, 2780, 1453, 754.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₂₁H₂₈N [M+H]⁺ : 294.2216, exp. : 294.2216.

2',3'-Dihydrospiro[azétidine-3,1'-indèn]-2-one **165**

Sous atmosphère d'argon, 30 mg (0.1 mmol) du composé **147** sont mis en solution dans 1.5 mL de méthanol. A cette solution, 32 mg (0.2 mmol) de fluorure de césium sont ajoutés puis le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. Après concentration de la solution, le résidu est dilué dans 5 mL d'acétate d'éthyle et lavé avec 5 mL d'une solution aqueuse de NaCl saturée. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : quantitatif

Pf : 106-108 °C.

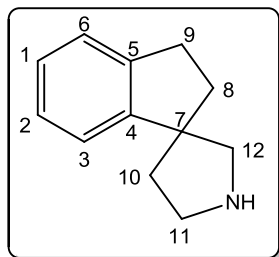
Rf : 0.12 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.31-2.38 (m, 1H, H_8) ; 2.64-2.71 (m, 1H, H_8) ; 2.96-3.14 (m, 2H, H_9) ; 3.53 (s, 2H, H_{10}) ; 5.90 (s, 1H, H_{12}) ; 7.22-7.30 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 31.2 (C_9) ; 32.1 (C_8) ; 51.5 (C_{10}) ; 67.4 (C_7) ; 122.4 (C_{Ar}) ; 124.8 (C_{Ar}) ; 127.0 (C_{Ar}) ; 128.1 (C_{Ar}) ; 140.9 (C_5) ; 144.4 (C_4) ; 172. (C_{11}).

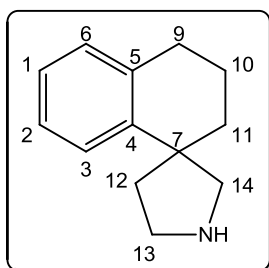
IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3205, 2919, 1713, 1468, 1306, 1191, 740.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174.0913, exp. : 174.0911.

2,3-Dihydrospiro[indène-1,3'-pyrrolidine] **166** $C_{12}H_{15}N$ MM = 173.25 g.mol⁻¹

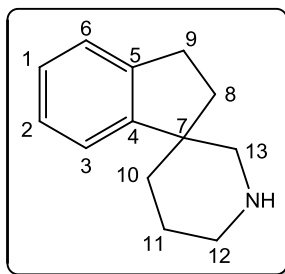
Sous atmosphère d'argon, 71 mg (0.27 mmol) du composé **150** et 15 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 2.7 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 16 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec une pureté de 96% déterminée par HPLC (conditions : Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2.1*150mm; 1.8 μ m ; H₂O + 0.1% HCOOH/CH₃CN + 0.1% HCOOH ; t = 40 °C ; Vi = 5 μ L, d = 0.25 mL/min).

Rf : 0.11 (EP/AcOEt : 50/50).**Rendement** : quantitatif**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.89-1.96 (m, 1H, H₁₀) ; 2.01-2.14 (m, 3H, H₈ et H₁₀) ; 2.90-3.03 (m, 4H, H₉ et H₁₂) ; 3.10-3.25 (m, 2H, H₁₁) ; 7.14-7.27 (m, 4H, H_{Ar}).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 30.8 (C₉) ; 39.9 (C₈) ; 40.3 (C₁₀) ; 47.0 (C₁₁) ; 55.4 (C₇) ; 59.6 (C₁₂) ; 122.1 (C_{Ar}) ; 124.5 (C_{Ar}) ; 126.6 (C_{Ar}) ; 126.6 (C_{Ar}) ; 143.6 (C₅) ; 148.9 (C₄).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 2941, 2848, 1405, 750.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₁₂H₁₆N [M+H]⁺ : 174.1279, exp. : 174.1277.

3,4-Dihydro-2H-spiro[naphthalène-1,3'-pyrrolidine] **167** $C_{13}H_{17}N$ MM = 187.28 g.mol⁻¹

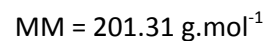
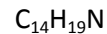
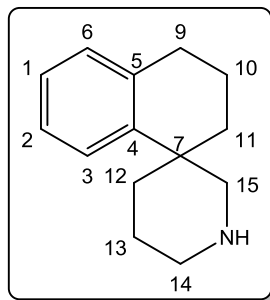
Sous atmosphère d'argon, 89 mg (0.30 mmol) du composé **152** et 17 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 3.2 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 16 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : quantitatif**Rf** : 0.07 (EP/AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.70-1.94 (m, 5H, **H**₁₀, **H**₁₁ et **H**₁₂) ; 2.07-2.15 (m, 1H, **H**₁₂) ; 2.74-2.84 (m, 2H, **H**₉) ; 2.97-3.08 (m, 2H, **H**₁₄) ; 3.13-3.24 (m, 2H, **H**₁₃) ; 7.03-7.11 (m, 2H, **H**₁, et **H**₆) ; 7.16 (t, *J* = 7.8Hz, 1H, **H**₂) ; 7.30 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, **H**₃).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 21.0 (**C**₁₀) ; 30.3 (**C**₉) ; 36.7 (**C**₁₁) ; 44.2 (**C**₁₂) ; 46.4 (**C**₇) ; 47.7 (**C**₁₃) ; 63.5 (**C**₁₄) ; 125.4 (**C**₁) ; 126.2 (**C**₂) ; 126.8 (**C**₃) ; 128.9 (**C**₆) ; 137.4 (**C**₅) ; 144.3 (**C**₄).**IR (ATR-D)^{cm-1}** : ν = 2927, 2863, 1416, 753.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₃H₁₈N [M+H]⁺ : 188.1434, exp. : 188.1435.

2,3-Dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine] **168** $C_{13}H_{17}N$ MM = 187.28 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 90 mg (0.36 mmol) du composé **154** et 19 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 3.6 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 16 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec une pureté de 98% déterminée par HPLC (conditions : Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2.1*150mm; 1.8 μ m ; H₂O + 0.1% HCOOH/CH₃CN + 0.1% HCOOH ; t = 40 °C ; V_i = 5 μ L, d = 0.25 mL/min).

Rendement : quantitatif**Rf** : 0.1 (EP/AcOEt : 50/50).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.52-1.68 (m, 3H, **H**₁₀ et **H**₁₁) ; 1.77-1.83 (m, 1H, **H**₁₀) ; 1.92-2.03 (m, 1H, **H**₈) ; 2.22-2.28 (m, 1H, **H**₈) ; 2.66-2.76 (m, 3H, **H**₁₂ et **H**₁₃) ; 2.90 (t, J = 7.0Hz, 2H, **H**₉) ; 3.06 (d, J = 12.1Hz, 1H, **H**₁₂) ; 7.14-7.22 (m, 4H, **H**_{Ar}).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 24.0 (**C**₁₁) ; 29.8 (**C**₉) ; 34.9 (**C**₈) ; 35.9 (**C**₁₀) ; 46.7 (**C**₁₂) ; 48.0 (**C**₇) ; 56.0 (**C**₁₃) ; 122.8 (**C**_{Ar}) ; 124.7 (**C**_{Ar}) ; 126.2 (**C**_{Ar}) ; 126.8 (**C**_{Ar}) ; 143.7 (**C**₅) ; 149.8 (**C**₄).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 2926, 2859, 1410, 754.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₁₃H₁₈N [M+H]⁺ : 188.1434, exp. : 188.1435.

3,4-Dihydro-2H-spiro[naphthalène-1,3'-pipéridine] **169**

Sous atmosphère d'argon, 11 mg (0.04 mmol) du composé **156** et 2 mg (10% massique) de palladium sur charbon sont mis en solution dans 0.5 mL d'éthanol absolu. Le mélange est hydrogéné pendant 16 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : quantitatif

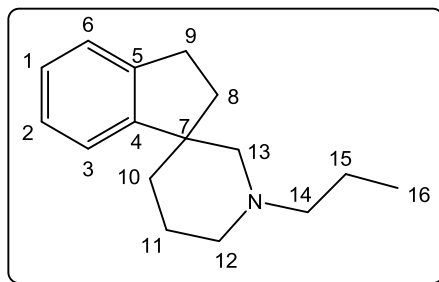
Rf : 0.09 (EP/AcOEt : 50/50).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.42-1.80 (m, 6H, H_{10} , H_{11} , H_{12} et H_{13}) ; 1.98-2.00 (m, 1H, H_{12}) ; 2.08-2.18 (m, 1H, H_{11}) ; 2.62-2.78 (m, 3H, H_9 et H_{14}) ; 2.82-2.93 (m, 2H, H_{15}) ; 3.08-3.14 (m, 1H, H_{14}) ; 7.04-7.11 (m, 2H, H_1 et H_6) ; 7.16 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, H_2) ; 7.42 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 19.2 (C_{10}) ; 22.6 (C_{13}) ; 30.6 (C_{11}) ; 31.0 (C_9) ; 37.1 (C_7) ; 37.4 (C_{12}) ; 46.8 (C_{14}) ; 57.1 (C_{15}) ; 125.5 (C_1) ; 125.7 (C_2) ; 126.8 (C_3) ; 129.1 (C_6) ; 137.7 (C_5) ; 143.6 (C_4).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2925, 2854, 1446, 752.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 202.1590, exp. : 202.1589.

1'-Propyl-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine] **170** $C_{16}H_{23}N$ MM = 229.36 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.26 mmol) du composé **168** sont mis en solution dans 5.3 mL d'acétonitrile. A cette solution, 369 mg (2.6 mmol) de carbonate de sodium et 19 mg (0.13 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 70 μ L (0.78 mmol) de bromopropane goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 60/40), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

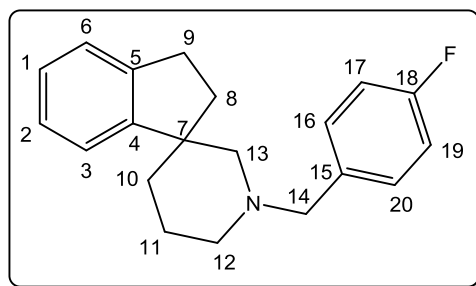
Rendement : 82%**Rf** : 0.13 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.88 (t, J = 7.3Hz, 3H, **H₁₆**) ; 1.47-1.71 (m, 5H, **H₁₀**, **H₁₁** et **H₁₅**) ; 1.75-1.84 (m, 1H, **H₁₁**) ; 1.89-1.96 (m, 1H, **H₈**) ; 2.06 (d, J = 11.1Hz, 1H, **H₁₃**) ; 2.12 (t, J = 10.6Hz, 1H, **H₁₂**) ; 2.22-2.29 (m, 1H, **H₁₄**) ; 2.33-2.41 (m, 2H, **H₈** et **H₁₄**) ; 2.60 (d, J = 11.1Hz, 1H, **H₁₃**) ; 2.80-2.91 (m, 3H, **H₉** et **H₁₂**) ; 7.15-7.29 (m, 4H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 11.9 (**C₁₆**) ; 19.8 (**C₁₅**) ; 23.0 (**C₁₁**) ; 30.0 (**C₉**) ; 35.5 (**C₁₀**) ; 36.2 (**C₈**) ; 48.2 (**C₇**) ; 54.6 (**C₁₂**) ; 60.9 (**C₁₄**) ; 62.8 (**C₁₃**) ; 123.2 (**C_{Ar}**) ; 124.7 (**C_{Ar}**) ; 126.1 (**C_{Ar}**) ; 126.9 (**C_{Ar}**) ; 143.9 (**C₅**) ; 149.6 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2929, 2757, 1456, 753.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₆H₂₄N [M+H]⁺ : 230.1903, exp. : 230.1902.

1'-(4-Fluorobenzyl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine] **171** $C_{20}H_{22}FN$ MM = 295.39 g.mol⁻¹

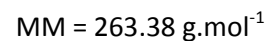
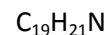
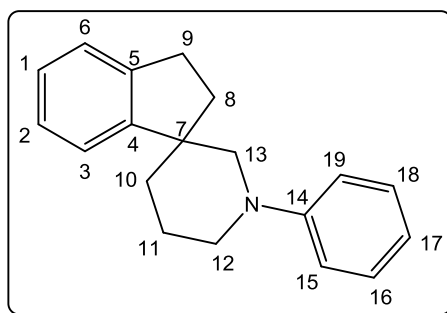
Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.26 mmol) du composé **168** sont mis en solution dans 5.3 mL d'acétonitrile. A cette solution, 369 mg (2.6 mmol) de carbonate de sodium et 19 mg (0.13 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés suivi de 0.10 mL (0.78 mmol) de bromopropane goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à 80°C. Le brut est filtré puis concentré. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 80/20), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 64%**Rf** : 0.53 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.43-1.72 (m, 4H, **H**₁₀ et **H**₁₁) ; 1.78-1.85 (m, 1H, **H**₈) ; 1.95 (d, J= 11.0Hz, 1H, **H**₁₃) ; 2.03-2.11 (m, 1H, **H**₁₂) ; 2.20-2.30 (m, 1H, **H**₈) ; 2.37 (d, J= 11.0Hz, 1H, **H**₁₃) ; 2.63-2.81 (m, 3H, **H**₁₂ et **H**₉) ; 3.27 (d, J= 13.3Hz, 1H, **H**₁₄) ; 3.46 (d, J= 13.3Hz, 1H, **H**₁₄) ; 6.88 (t, J= 8.6Hz, 2H, **H**₁₇ et **H**₁₉) ; 7.01-7.22 (m, 6H, **H**₁, **H**₂, **H**₃, **H**₆, **H**₁₆ et **H**₂₀).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 23.1 (**C**₁₁) ; 29.7 (**C**₉) ; 35.5 (**C**₁₀) ; 36.2 (**C**₈) ; 48.4 (**C**₇) ; 54.3 (**C**₁₂) ; 62.5 (**C**₁₄) ; 62.8 (**C**₁₃) ; 114.8 (**C**₁₇) ; 115.0 (**C**₁₉) ; 123.2 (**C**_{Ar}) ; 124.7 (**C**_{Ar}) ; 126.0 (**C**_{Ar}) ; 126.8 (**C**_{Ar}) ; 130.1 (**C**_{Ar}) ; 130.1 (**C**_{Ar}) ; 134.7 (**C**₁₅) ; 143.9 (**C**₅) ; 149.7 (**C**₄) ; 162.0 (**C**₁₈).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2928, 2850, 1507, 1219, 753.**HRMS**: (ESI): m/z calc. pour C₂₀H₂₃FN [M+H]⁺ : 296.1809, exp. : 296.1805.

1'-Phényl-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine] **172**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, sont introduits 52 mg (0.28 mmol) du composé **168** et mis en solution dans 1.5 mL de toluène distillé. A cette solution, 94 mg (0.84 mmol) de tert-butanolate de potassium et 58 μL (0.56 mmol) de bromobenzène sont ajoutés. Le tube est agité 15 heures à 135°C. Après ajout de 1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 79%

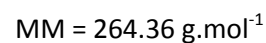
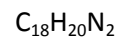
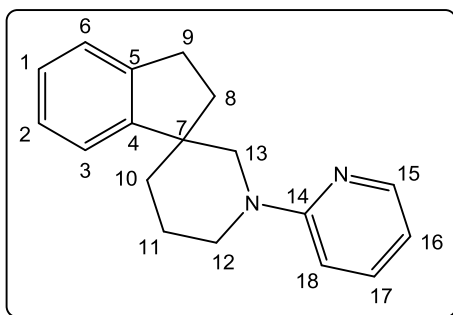
Rf : 0.81 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.63-1.73 (m, 1H, H_{10}) ; 1.78-1.96 (m, 4H, H_8 , H_{10} et H_{11}) ; 2.34-2.41 (m, 1H, H_8) ; 2.80-2.96 (m, 4H, H_9 , H_{12} et H_{13}) ; 3.30 (d, J = 11.9Hz, 1H, H_{13}) ; 3.57 (d, J = 11.1Hz, 1H, H_{12}) ; 6.80 (t, J = 7.6Hz, 1H, H_{17}) ; 6.91 (d, J = 7.6Hz, 2H, H_{15} et H_{19}) ; 7.16-7.33 (m, 6H, H_1 , H_2 , H_3 , H_6 , H_{16} et H_{18}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 23.0 (C_{11}) ; 29.9 (C_9) ; 35.3 (C_{10}) ; 35.8 (C_8) ; 48.4 (C_7) ; 49.8 (C_{12}) ; 59.5 (C_{13}) ; 116.6 (C_{15} et C_{17}) ; 119.2 (C_{17}) ; 123.3 (C_{Ar}) ; 124.8 (C_{Ar}) ; 126.2 (C_{Ar}) ; 127.1 (C_{Ar}) ; 129.0 (C_{16} et C_{18}) ; 143.9 (C_5) ; 149.1 (C_4) ; 152.4 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2928, 2849, 1596, 1499, 1245, 754.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.1747, exp. : 264.1746.

1'-(Pyridin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine] **173**

Dans un tube scellé, sous atmosphère d'argon, sont introduits 50 mg (0.19 mmol) de composé **168** et mis en solution dans 1 mL d'acétonitrile. A cette solution, 0.02 mL (0.23 mmol) de 2-fluoropyridine et 48 mg (0.45 mmol) de carbonate de sodium sont ajoutés. Le tube est agité 18 heures à 150°C. Après retour à température ambiante et ajout d'1 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait 3 fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 83%

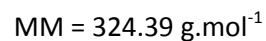
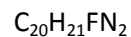
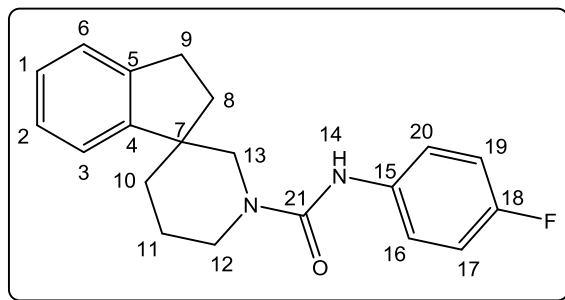
Rf : 0.66 (EP/AcOEt : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.69-1.86 (m, 4H, H_8 , H_{10} et H_{11}) ; 1.92-1.99 (m, 1H, H_{10}) ; 2.16-2.25 (m, 1H, H_8) ; 2.83-3.10 (m, 4H, H_9 , H_{12} et H_{13}) ; 3.88 (d, J = 12.8Hz, 1H, H_{13}) ; 4.28 (d, J = 12.9Hz, 1H, H_{12}) ; 6.55 (t, J = 5.6Hz, 1H, H_{16}) ; 6.62 (d, J = 8.6Hz, 1H, H_{18}) ; 7.14-7.27 (m, 4H, H_1 , H_2 , H_3 , H_6) ; 7.42 (t, J = 8.6Hz, 1H, H_{17}) ; 8.14 (d, J = 4.0Hz, 1H, H_{15}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 22.5 (C_{11}) ; 29.9 (C_9) ; 35.3 (C_8) ; 35.8 (C_{10}) ; 43.3 (C_{12}) ; 48.6 (C_7) ; 54.2 (C_{13}) ; 107.0 (C_{18}) ; 112.37 (C_{16}) ; 123.0 (C_{Ar}) ; 124.8 (C_{Ar}) ; 126.3 (C_{Ar}) ; 127.1 (C_{Ar}) ; 137.4 (C_{17}) ; 143.9 (C_5) ; 147.7 (C_{15}) ; 148.7 (C_4) ; 159.7 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2925, 2848, 1590, 1476, 1434, 1254, 764.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 265.1699, exp. : 265.1698.

N-(4-Fluorophényl)-2,3-dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine]-1'-carboxamide **174**

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.26 mmol) du composé **168** sont mis en solution dans 2.8 mL de dichlorométhane anhydre. A cette solution, 50 μ L (0.44 mmol) de 4-fluorophényl isocyanate et 60 μ L (0.43 mmol) de triéthylamine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 18 heures à température ambiante. Après ajout de 5 mL d'une solution aqueuse de NH₄Cl saturée, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 78%

Pf : 142-144 °C.

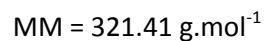
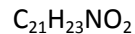
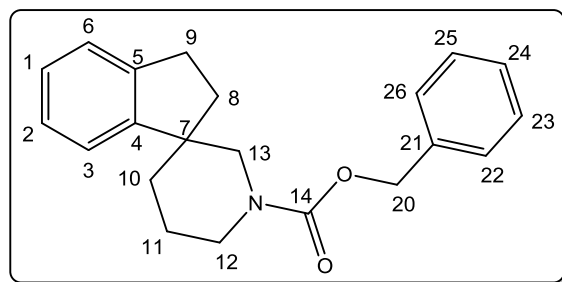
Rf : 0.64 (EP/AcOEt : 60/40).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.72-1.99 (m, 5H, **H₈**, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 2.19-2.25 (m, 1H, **H₈**) ; 2.89-3.02 (m, 3H, **H₉** et **H₁₃**) ; 3.07-3.14 (m, 1H, **H₁₂**) ; 3.67 (d, *J* = 13.1Hz, 1H, **H₁₃**) ; 4.02 (d, *J* = 13.6Hz, 1H, **H₁₂**) ; 6.23 (s, 1H, **H₁₄**) ; 6.96 (t, *J* = 8.5Hz, 2H, **H₁₇** et **H₁₉**) ; 7.19-7.28 (m, 6H, **H₁**, **H₂**, **H₃**, **H₆**, **H₁₆** et **H₂₀**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 22.5 (**C₁₁**) ; 29.8 (**C₉**) ; 35.0 (**C₈**) ; 35.5 (**C₁₀**) ; 44.4 (**C₁₂**) ; 48.4 (**C₇**) ; 53.2 (**C₁₃**) ; 115.3 (**C₁₇**) ; 115.5 (**C₁₉**) ; 121.8 (**C₁₆**) ; 121.9 (**C₂₀**) ; 122.8 (**C_{Ar}**) ; 125.0 (**C_{Ar}**) ; 126.5 (**C_{Ar}**) ; 127.5 (**C_{Ar}**) ; 135.0 (**C₁₅**) ; 143.8 (**C₅**) ; 147.8 (**C₄**) ; 155.1 (**C₂₁**) ; 159.0 (**C₁₈**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2931, 2852, 1632, 1507, 1209, 823, 755.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₂₀H₂₂FN₂O [M+H]⁺ : 325.1710, exp. : 325.1711.

2,3-Dihydrospiro[indène-1,3'-pipéridine]-1'-carboxylate de benzyle **175**

Sous atmosphère d'argon, 50 mg (0.26 mmol) du composé **168** sont mis en solution dans 1.7 mL de dichlorométhane distillé. A cette solution, 54 μL (0.39 mmol) de triéthylamine et 0.11 mL (0.78 mmol) de chloroformiate de benzyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après ajout de 10 mL d'eau distillé, le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole 100 puis éther de pétrole/acétate d'éthyle : 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 61%

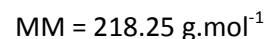
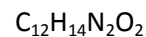
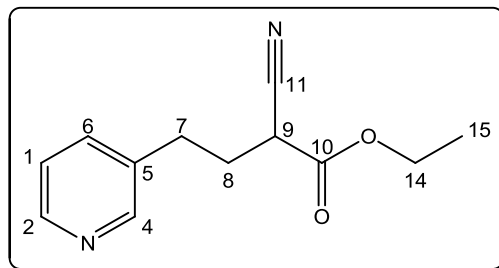
Rf : 0.73 (EP/AcOEt : 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.62-1.80 (m, 4H, H_8 , H_{10} et H_{11}) ; 1.84-1.94 (m, 1H, H_{10}) ; 2.06-2.24 (m, 1H, H_8) ; 2.76-3.06 (m, 4H, H_9 , H_{12} et H_{13}) ; 3.77-3.99 (m, 1H, H_{13}) ; 4.09-4.26 (m, 1H, H_{12}) ; 5.03-5.20 (m, 2H, H_{20}) ; 7.13-7.42 (m, 9H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 22.3 (C_{11}) ; 29.7 (C_9) ; 34.6 (C_8) ; 35.5 (C_{10}) ; 44.3 (C_{12}) ; 48.3 (C_7) ; 52.3 (C_{13}) ; 67.0 (C_{20}) ; 122.6 (C_{Ar}) ; 124.9 (2C_{Ar}) ; 126.3 (C_{Ar}) ; 127.2 (C_{Ar}) ; 127.8 (C_{24}) ; 127.9 (C_{Ar}) ; 128.5 (2C_{Ar}) ; 136.6 (C_{21}) ; 143.9 (C_5) ; 147.9 (C_4) ; 156.8 (C_{14}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2930, 2851, 1693, 1427, 1249, 754.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 322.1801, exp. : 322.1802.

2-Cyano-4-(pyridin-3-yl)butanoate d'éthyle **176****Procédure générale pour la synthèse des pyridine de départ 176 à 184 (H) :**

Sous atmosphère d'argon, 17 mg (0.7 mmol, 60% dispersé dans l'huile) d'hydrure de sodium sont mis en solution dans 0.5 mL de diméthylformamide fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 0.07 mL (0.66 mmol) d'éthylcyanoacétate. Le milieu réactionnel est agité une heure à température ambiante. Parallèlement, 17 mg (0.7 mmol) d'hydrure de sodium sont introduits dans un second ballon et mis en suspension dans 0.5 mL de diméthylformamide distillé. Cette seconde solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 200 mg (0.55 mmol) d'iodhydrate de 3-(2-iodoéthyl)pyridine. Le milieu réactionnel est agité également une heure à température ambiante puis remis dans un bain de glace.

Après une heure d'agitation, le contenu du premier ballon est ajouté goutte à goutte à celui du second. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Après l'ajout de 20 mL d'une solution aqueuse de NaCl saturée, le brut est extrait trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 20 mL d'eau distillée puis séchée sur MgSO_4 anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 97/03), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 59%

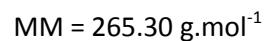
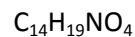
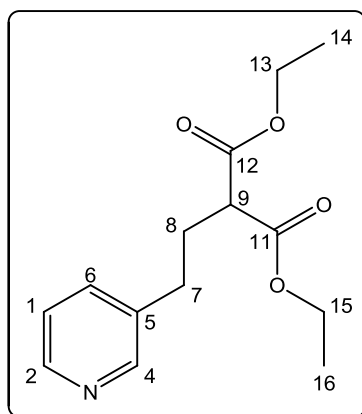
Rf : 0.71 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) : δ = 1.32 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{15}) ; 2.26 (q, J = 7.4Hz, 2H, H_8) ; 2.76-2.96 (m, 2H, H_7) ; 3.48 (t, J = 7.4Hz, 1H, H_9) ; 4.26 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_{14}) ; 7.26 (dd, J = 7.8Hz, J = 4.8Hz, 1H, H_1) ; 7.55 (dt, J = 7.8Hz, J = 1.9Hz, 1H, H_6) ; 8.50-8.52 (m, 2H, H_2 et H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 63MHz) : δ = 14.0 (C_{15}) ; 29.9 (C_7) ; 30.9 (C_8) ; 36.8 (C_9) ; 63.1(C_{14}), 116.0 (C_{11}) ; 123.6 (C_1) ; 134.5 (C_6) ; 136.0 (C_5) ; 148.3 (C_2) ; 149.9 (C_4) ; 165.6 (C_{10}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2983, 2250, 1739, 1196, 1025, 713.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.1128, exp. : 219.1129; m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 241.0947, exp. : 241.0950.

2-(2-(Pyridin-3-yl)éthyl)malonate de diéthyle **177**

En suivant la procédure générale **H** au départ de la 3-(2-iodoéthyl)pyridine **HI** et du malonate de diéthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 97/03), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 71%

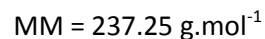
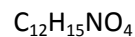
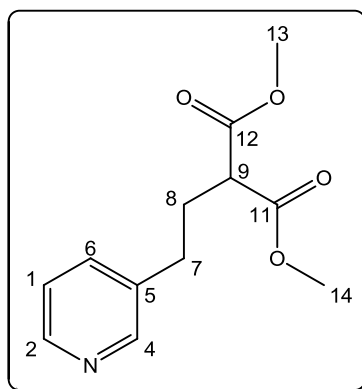
Rf : 0.50 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.28 (t, J = 7.1Hz, 6H, **H₁₄** et **H₁₆**) ; 2.22 (q, J = 7.7Hz, 2H, **H₈**) ; 2.68 (t, J = 7.7Hz, 2H, **H₇**) ; 3.34 (t, J = 7.7Hz, 1H, **H₉**) ; 4.21 (q, J = 7.1Hz, 4H, **H₁₃** et **H₁₅**) ; 7.21-7.24 (m, 1H, **H₁**) ; 7.53 (d, J = 7.6Hz, 1H, **H₆**) ; 8.42-8.49 (m, 2H, **H₂** et **H₄**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.1 (**C₁₄** et **H₁₆**) ; 30.0 (**C₈**) ; 30.5 (**C₇**) ; 51.1 (**C₉**) ; 61.5 (**C₁₃** et **H₁₅**) ; 123.4 (**C₁**) ; 135.9 (**C₆**) ; 136.0 (**C₅**) ; 147.8 (**C₂**) ; 150.0 (**C₄**) ; 169.0 (**C₁₁** et **H₁₂**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2981, 1726, 1145, 1025, 714.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.1387, exp. : 266.1386.

2-(2-(Pyridin-3-yl)éthyl)malonate de diméthyle **178**

En suivant la procédure générale **H** au départ de la 3-(2-iodoéthyl)pyridine **HI** et du malonate de diméthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 97/03), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 67%

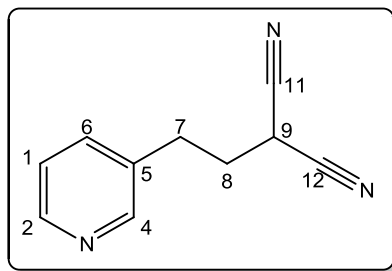
Rf : 0.48 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.24 (q, J = 7.4Hz, 2H, **H₈**) ; 2.67 (t, J = 7.4Hz, 2H, **H₇**) ; 3.38 (t, J = 7.4Hz, 1H, **H₉**) ; 3.75 (s, 6H, **H₁₃** et **H₁₄**) ; 7.21-7.27 (m, 1H, **H₁**) ; 7.52 (d, J = 7.8Hz, 1H, **H₆**) ; 8.42-8.50 (m, 2H, **H₂** et **H₄**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 30.0 (**C₈**) ; 30.5 (**C₇**) ; 50.8 (**C₉**) ; 52.6 (**C₁₃** et **H₁₄**) ; 123.4 (**C₁**) ; 135.8 (**C₅**) ; 135.9 (**C₆**) ; 147.9 (**C₂**) ; 149.9 (**C₄**) ; 169.4 (**C₁₁** et **H₁₂**).

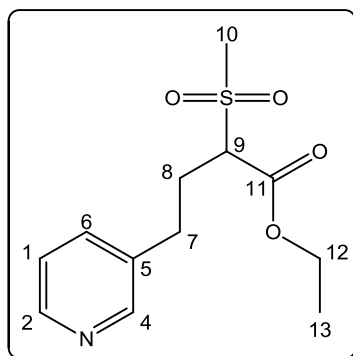
IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2954, 1730, 1435, 1146, 713.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{12}H_{16}NO_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238.1074, exp. : 238.1074.

2-(2-Pyridin-3-yl)malononitrile **179** $C_{10}H_9N_3$ MM = 171.20 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **H** au départ de la 3-(2-iodoéthyl)pyridine **HI** et du malononitrile et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 97/03), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

Rendement : 64%**R_f** : 0.41 (DCM/MeOH : 90/10).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 2.37 (q, *J* = 6.8Hz, 2H, **H₈**) ; 2.98 (t, *J* = 6.8Hz, 2H, **H₇**) ; 3.70 (t, *J* = 6.8Hz, 1H, **H₉**) ; 7.27-7.32 (m, 1H, **H₁**) ; 7.56 (d, *J* = 7.9Hz, 1H, **H₆**) ; 8.52-8.56 (m, 2H, **H₂** et **H₄**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 21.9 (**C₉**) ; 29.6 (**C₇**) ; 32.0 (**C₈**) ; 112.0 (**C₁₁** et **C₁₂**) ; 123.9 (**C₁**) ; 133.9 (**C₅**) ; 136.0 (**C₆**) ; 148.9 (**C₂**) ; 149.7 (**C₄**).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 2912, 1425, 712.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₀H₁₀N₃ [M+H]⁺ : 172.0869, exp. : 172.0872.

2-(Méthylsulfonyl)-4-(pyridin-3-yl)butanoate de méthyle **180**
 $C_{12}H_{17}NO_4S$
 $MM = 271.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

En suivant la procédure générale **H** au départ de la 3-(2-iodoéthyl)pyridine **HI** et du (méthylsulfonyl)acétate d'éthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 97/03), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 68%

Pf: 41-43 °C.

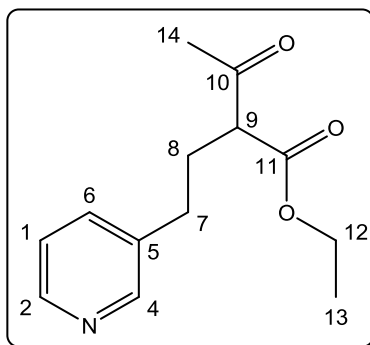
Rf : 0.38 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H₁₃**) ; 2.37-2.49 (m, 2H, **H₈**) ; 2.69-2.83 (m, 2H, **H₇**) ; 3.01 (s, 3H, **H₁₀**) ; 3.75 (dd, J = 10.0Hz, J = 4.5Hz, 1H, **H₉**) ; 4.23-4.36 (m, 2H, **H₁₂**) ; 7.24-7.27 (m, 1H, **H₁**) ; 7.54 (dt, J = 7.8Hz, J = 1.9Hz, 1H, **H₆**) ; 8.45 (d, J = 1.9Hz, 1H, **H₄**) ; 8.50 (dd, J = 4.8Hz, J = 1.9Hz, 1H, **H₂**).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.0 (**C₁₃**) ; 28.0 (**C₈**) ; 30.2 (**C₇**) ; 38.8 (**C₁₀**) ; 62.9 (**C₁₂**) ; 68.7 (**C₉**) ; 123.6 (**C₁**) ; 134.6 (**C₅**) ; 135.9 (**C₆**) ; 148.3 (**C₂**) ; 149.9 (**C₄**) ; 166.3 (**C₁₁**).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3034, 2940, 1721, 1302, 1120, 713.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{12}H_{18}NO_4S$ $[M+H]^+$: 272.0951, exp. : 272.0953.

2-Acétyl-4-(pyridin-3-yl)butanoate d'éthyle **181** $C_{13}H_{17}NO_3$ MM = 235.28 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **H** au départ de la 3-(2-iodoéthyl)pyridine **HI** et du acétoacétate d'éthyle et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur jusqu'à dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

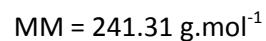
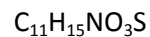
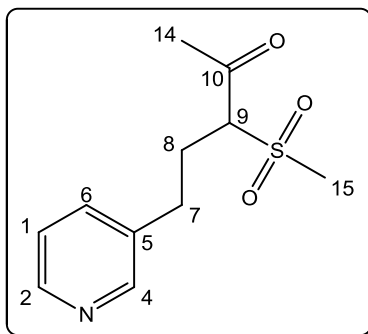
Rendement : 74%**Rf** : 0.30 (DCM/MeOH : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.29 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H₁₃**) ; 2.12-2.19 (m, 2H, **H₈**) ; 2.23 (s, 3H, **H₁₄**) ; 2.57-2.69 (m, 2H, **H₇**) ; 3.42 (t, J = 7.2Hz, 1H, **H₉**) ; 4.22 (q, J = 7.1Hz, 2H, **H₁₂**) ; 7.21-7.29 (m, 1H, **H₁**) ; 7.52 (d, J = 7.8Hz, 1H, **H₆**) ; 8.43-8.52 (m, 2H, **H₂** et **H₄**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.1 (**C₁₃**) ; 29.0 (**C₁₄**) ; 29.2 (**C₈**) ; 30.5 (**C₇**) ; 58.8 (**C₉**) ; 61.6 (**C₁₂**) ; 123.5 (**C₁**) ; 135.9 (**C₆**) ; 136.0 (**C₅**) ; 147.8 (**C₂**) ; 149.8 (**C₄**) ; 169.4 (**C₁₁**) ; 202.4 (**C₁₀**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2928, 2778, 1681, 1445, 1062, 752.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{13}H_{18}NO_3$ [M+H]⁺ : 236.1281, exp. : 236.1284.

3-(Méthylsulfonyl)-5-(pyridin-3-yl)pentan-2-one **182**

En suivant la procédure générale **H** au départ de la 3-(2-iodoéthyl)pyridine **HI** et du méthanesulfonylacétone (12 heures de réaction) et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 97/03), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 30%

Pf: 85-87 °C.

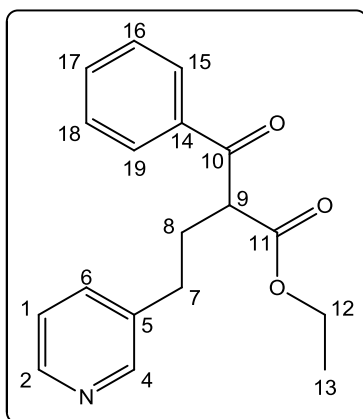
Rf : 0.38 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.35-2.46 (s et m, 5H, **H₈** et **H₁₄**) ; 2.64-2.73 (m, 2H, **H₇**) ; 2.83 (s, 3H, **H₁₅**) ; 3.92 (dd, $J = 10.1\text{Hz}$, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H, **H₉**) ; 7.25-7.28 (m, 1H, **H₁**) ; 7.52 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H, **H₆**) ; 8.45 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H, **H₄**) ; 8.51 (dd, $J = 4.8\text{Hz}$, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 28.4 (**C₈**) ; 30.3 (**C₇**) ; 32.4 (**C₁₄**) ; 37.3 (**C₁₅**) ; 73.6 (**C₉**) ; 123.7 (**C₁**) ; 134.5 (**C₅**) ; 135.8 (**C₆**) ; 148.5 (**C₂**) ; 149.8 (**C₄**) ; 201.5 (**C₁₀**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3015, 2948, 1715, 1297, 1129, 965.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.0845, exp. : 242.0847.

2-Benzoyl-4-(pyridin-3-yl)butanoate d'éthyle **183**C₁₈H₁₉NO₃MM = 297.35 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale **H** au départ de la 3-(2-iodoéthyl)pyridine **HI** et du benzoylacétate d'éthyle (12 heures de réaction) et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un huile jaune.

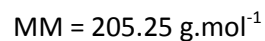
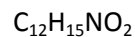
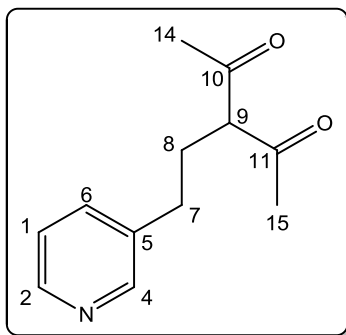
Rendement : 39%**R_f** : 0.40 (DCM/MeOH : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.18 (t, J = 7.3Hz, 3H, **H₁₃**) ; 2.31-2.36 (m, 2H, **H₈**) ; 2.68-2.71 (m, 2H, **H₇**) ; 4.15 (q, J = 7.3Hz, 2H, **H₁₂**) ; 4.30 (t, J = 7.1Hz, 1H, **H₉**) ; 7.20-7.24 (m, 1H, **H₁**) ; 7.46-7.61 (m, 4H, **H₆**, **H₁₆**, **H₁₇** et **H₁₈**) ; 7.92-7.91 (m, 2H, **H₁₅** et **H₁₉**) ; 8.44 (d, J = 1.8Hz, 1H, **H₄**) ; 8.46 (dd, J = 4.8Hz, J = 1.8Hz, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.0 (**C₁₃**) ; 30.1 (**C₈**) ; 30.6 (**C₇**) ; 53.2 (**C₉**) ; 62.0 (**C₁₂**) ; 123.4 (**C₁**) ; 128.5 (**C₁₅** et **C₁₉**) ; 128.8 (**C₁₆** et **C₁₈**) ; 133.6 (**C₁₇**) ; 135.9 (**C₆**) ; 136.0 (**C₅**) ; 136.1 (**C₁₄**) ; 147.8 (**C₂**) ; 150.0 (**C₄**) ; 169.6 (**C₁₁**) ; 194.6 (**C₁₀**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2981, 1726, 1682, 1227, 1182, 712.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₈H₂₀NO₃ [M+H]⁺ : 298.1438, exp. : 298.1439.

3-(2-(Pyridin-3-yl)éthyl)pentane-2,4-dione **184**

En suivant la procédure générale **H** au départ de la 3-(2-iodoéthyl)pyridine **HI** et de l'acétylacétone (36 heures de réaction) et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol : 97/03), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 28%

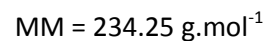
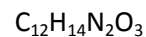
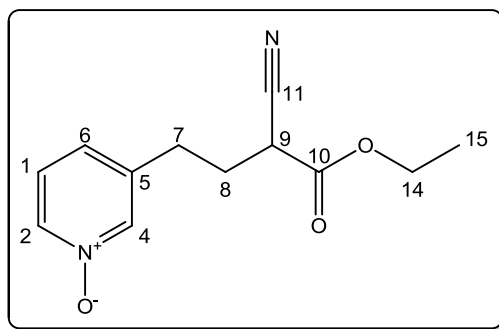
Rf : 0.34 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.13-2.19 (s et m, 8H, **H₈**, **H₁₄** et **H₁₅**) ; 2.52-2.59 (m, 2H, **H₇**) ; 3.65 (t, J = 7.1Hz, 1H, **H₉**) ; 7.22-7.25 (m, 1H, **H₁**) ; 7.50 (d, J = 7.8Hz, 1H, **H₆**) ; 8.44 (d, J = 1.9Hz, 1H, **H₄**) ; 8.49-8.50 (m, 1H, **H₂**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 29.1 (**C₁₄** et **C₁₅**) ; 29.3 (**C₈**) ; 30.6 (**C₇**) ; 67.9 (**C₉**) ; 123.5 (**C₁**) ; 135.8 (**C₅**) ; 135.9 (**C₆**) ; 148.0 (**C₂**) ; 149.8 (**C₄**) ; 203.6 (**C₁₀** et **C₁₁**).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2953, 1730, 1434, 1195, 1146, 713.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 206.1177, exp. : 206.1176.

3-(3-Cyano-4-éthoxy-4-oxobutyl)pyridine 1-oxide **185****Procédure générale pour la synthèse des N-oxydes de pyridines 185 à 193 (I) :**

Sous atmosphère d'argon, 1.53 g (7.0 mmol) du composé **176** sont mis en solution dans 58 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 1.7 g (7.7 mmol, pureté $\leq 77\%$) d'acide métachloroperbenzoïque. Le milieu réactionnel est agité 2 à 4 heures à 0°C. Après l'ajout de 20 mL d'eau distillée, la phase organique est récupérée puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies et séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 95%

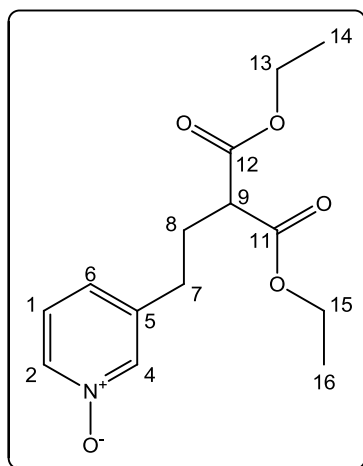
Rf : 0.45 (DCM/MeOH : 95/05).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{15}) ; 2.27 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_8) ; 2.76-2.90 (m, 2H, H_7) ; 3.53 (t, J = 7.1Hz, 1H, H_9) ; 4.28 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_{14}) ; 7.16 (t, J = 7.8Hz, 1H, H_6) ; 7.25 (d, J = 7.2Hz, 1H, H_1) ; 8.13-8.15 (m, 2H, H_2 et H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.0 (C_{15}) ; 29.6 (C_7) ; 30.1 (C_8) ; 36.6 (C_9) ; 63.3 (C_{14}), 115.7 (C_{11}) ; 126.0 (C_1) ; 126.2 (C_6) ; 137.8 (C_5) ; 138.4 (C_2) ; 139.1 (C_4) ; 165.2 (C_{10}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3368, 2977, 2250, 1737, 1440, 1256, 1158, 1017, 800.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.1077, exp. : 235.1078; m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 257.0896, exp. : 257.0897.

3-(4-Ethoxy-3-(éthoxycarbonyl)-4-oxobutyl)pyridine 1-oxide **186**C₁₄H₁₉NO₅MM = 281.30 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale I au départ du composé **177** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 89%

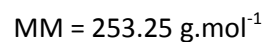
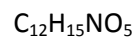
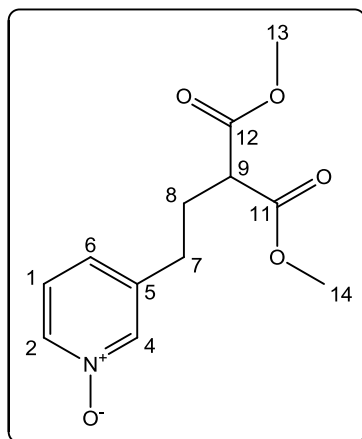
Rf : 0.35 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.29 (t, J= 7.1Hz, 6H, H₁₄ et H₁₆) ; 2.20 (q, J= 7.4Hz, 2H, H₈) ; 2.64 (t, J= 7.4Hz, 2H, H₇) ; 3.34 (t, J= 7.4Hz, 1H, H₉) ; 4.23 (q, J= 7.1Hz, 4H, H₁₃ et H₁₅) ; 7.13 (d, J= 7.7Hz, 1H, H₆) ; 7.22 (t, J= 7.0Hz, 1H, H₁) ; 8.08-8.13 (m, 2H, H₂ et H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.1 (C₁₄ et H₁₆) ; 29.2 (C₈) ; 30.2 (C₇) ; 50.9 (C₉) ; 61.7 (C₁₃ et H₁₅) ; 125.7 (C₁) ; 126.4 (C₆) ; 137.3 (C₂) ; 139.1 (C₄) ; 139.9 (C₅) ; 168.7 (C₁₁ et H₁₂).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3412, 2981, 1723, 1438, 1156, 1015.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₄H₂₀NO₅ [M+H]⁺ : 282.1336, exp. : 282.1340.

3-(4-Méthoxy-3-(méthoxycarbonyl)-4-oxobutyl)pyridine 1-oxide **187**

En suivant la procédure générale I au départ du composé **178** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 91%

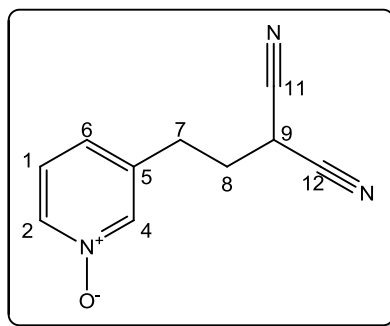
Rf : 0.25 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.24 (q, J = 7.5Hz, 2H, H_8) ; 2.66 (t, J = 7.5Hz, 2H, H_7) ; 3.40 (t, J = 7.5Hz, 1H, H_9) ; 3.78 (s, 6H, H_{13} et H_{14}) ; 7.15 (d, J = 7.9Hz, 1H, H_6) ; 7.24 (t, J = 6.9Hz, 1H, H_1) ; 8.10-8.15 (m, 2H, H_2 et H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 29.2 (C_8) ; 30.1 (C_7) ; 50.5 (C_9) ; 52.8 (C_{13} et H_{14}) ; 125.7 (C_1) ; 126.4 (C_6) ; 137.3 (C_2) ; 139.1 (C_4) ; 139.8 (C_5) ; 169.1 (C_{11} et H_{12}).

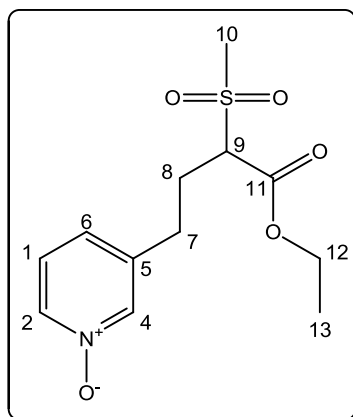
IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3370, 2954, 1727, 1435, 1258, 1155.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254.1023, exp. : 254.1026; m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.0842, exp. : 276.0843.

3-(3,3-Dicyanopropyl)pyridine 1-oxide **188** $C_{10}H_9N_3O$ MM = 187.20 g.mol⁻¹

En suivant la procédure générale I au départ du composé **179** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide beige.

Rendement : 76%**Pf** : 117-119 °C.**Rf** : 0.26 (DCM/MeOH : 90/10).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 2.35-2.40 (m, 2H, **H₈**) ; 2.94 (t, *J* = 6.8Hz, 2H, **H₇**) ; 3.85 (t, *J* = 6.8Hz, 1H, **H₉**) ; 7.18 (d, *J* = 7.8Hz, 1H, **H₆**) ; 7.26-7.31 (m, 1H, **H₁**) ; 8.15-8.17 (m, 2H, **H₂** et **H₄**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 21.9 (**C₉**) ; 29.3 (**C₇**) ; 31.2 (**C₈**) ; 111.8 (**C₁₁** et **C₁₂**) ; 126.1 (**C₆**) ; 126.3 (**C₁**) ; 137.0 (**C₅**) ; 138.2 (**C₂**) ; 139.1 (**C₄**).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 3358, 2912, 2256, 1703, 1435, 1158.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₀H₁₀N₃O [M+H]⁺ : 188.0818, exp. : 188.0816; *m/z* calc. pour C₁₀H₁₀N₃NaO [M+Na]⁺ : 210.0638, exp. : 210.0637.

3-(4-Ethoxy-3-(méthylsulfonyl)-4-oxobutyl)pyridine 1-oxide **189**
 $C_{12}H_{17}NO_5S$
 $MM = 287.33 \text{ g.mol}^{-1}$

En suivant la procédure générale **I** au départ du composé **180** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 95%

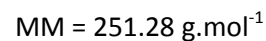
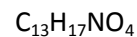
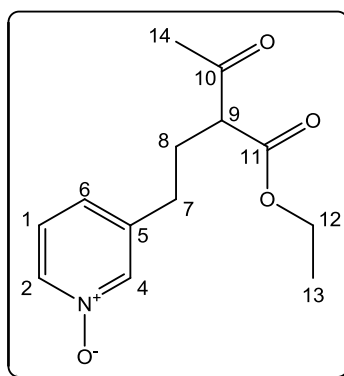
Rf : 0.32 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN 1H (CDCl₃, 400MHz) : $\delta = 1.36$ (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H, **H₁₃**) ; 2.35-2.47 (m, 2H, **H₈**) ; 2.66-2.81 (m, 2H, **H₇**) ; 3.04 (s, 3H, **H₁₀**) ; 3.76 (dd, $J = 9.8\text{Hz}$, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H, **H₉**) ; 4.26-4.39 (m, 2H, **H₁₂**) ; 7.14 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, **H₆**) ; 7.25 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H, **H₁**) ; 8.09-8.13 (m, 2H, **H₂** et **H₄**).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : $\delta = 14.0$ (**C₁₃**) ; 27.0 (**C₈**) ; 29.9 (**C₇**) ; 39.3 (**C₁₀**) ; 63.1 (**C₁₂**) ; 68.1 (**C₉**) ; 125.9 (**C₁**) ; 126.0 (**C₆**) ; 137.7 (**C₂**) ; 138.6 (**C₅**) ; 139.1 (**C₄**) ; 165.9 (**C₁₁**).

IR (ATR-D) $^{cm-1}$: $\nu = 3412, 2933, 1731, 1439, 1306, 1134$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{12}H_{18}NO_5S$ [M+H]⁺ : 288.0900, exp. : 288.0899.

3-(3-(Ethoxycarbonyl)-4-oxopentyl)pyridine 1-oxide **190**

En suivant la procédure générale I au départ du composé **181** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 84%

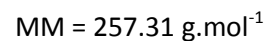
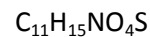
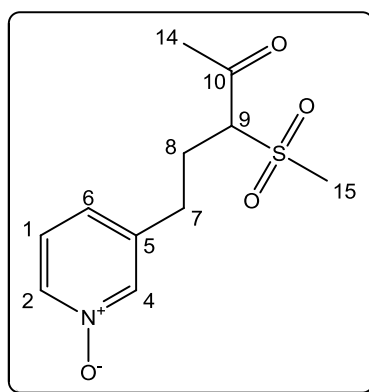
Rf : 0.34 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.30$ (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H, H_{13}) ; 2.12-2.18 (m, 2H, H_8) ; 2.25 (s, 3H, H_{14}) ; 2.54-2.63 (m, 2H, H_7) ; 3.42 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, H_9) ; 4.23 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H, H_{12}) ; 7.13 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 7.22 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, H_1) ; 8.08-8.11 (m, 2H, H_2 et H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : $\delta = 14.1$ (C_{13}) ; 28.3 (C_8) ; 29.1 (C_{14}) ; 30.1 (C_7) ; 58.4 (C_9) ; 61.8 (C_{12}) ; 125.7 (C_1) ; 126.3 (C_6) ; 137.3 (C_2) ; 139.1 (C_4) ; 140.0 (C_5) ; 169.1 (C_{11}) ; 201.9 (C_{10}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 3387, 2980, 1732, 1708, 1436, 1157, 1016$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.1230, exp. : 252.1228.

3-(3-(Méthylsulfonyl)-4-oxopentyl)pyridine 1-oxide **191**

En suivant la procédure générale I au départ du composé **182** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 50%

Pf: 55-57 °C.

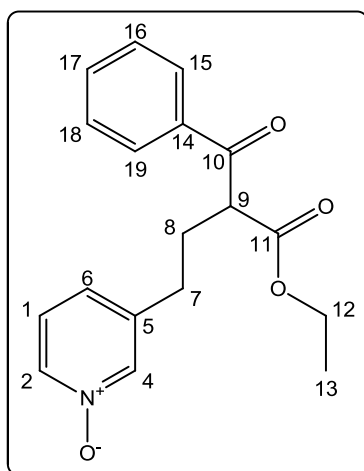
Rf : 0.21 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.33-2.42 (m, 2H, **H₈**) ; 2.46 (s, 3H, **H₁₄**) ; 2.63-2.67 (m, 2H, **H₇**) ; 2.84 (s, 3H, **H₁₅**) ; 3.94 (dd, $J = 9.0\text{Hz}$, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H, **H₉**) ; 7.12 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, **H₆**) ; 7.51 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H, **H₁**) ; 8.10 (s, 1H, **H₄**) ; 8.12 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 27.7 (**C₈**) ; 29.9 (**C₇**) ; 32.3 (**C₁₄**) ; 37.4 (**C₁₅**) ; 73.4 (**C₉**) ; 125.9 (**C₁**) ; 126.0 (**C₆**) ; 137.8 (**C₂**) ; 138.6 (**C₅**) ; 139.0 (**C₄**) ; 201.1 (**C₁₀**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3392, 2927, 1710, 1435, 1294, 1130.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.0794, exp. : 258.0794; m/z calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 280.0614, exp. : 280.0613.

3-(3-Benzoyl-4-éthoxy-4-oxobutyl)pyridine 1-oxide **192**

$$C_{18}H_{19}NO_4$$

$$MM = 313.35 \text{ g.mol}^{-1}$$

En suivant la procédure générale **I** au départ du composé **183** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 97%

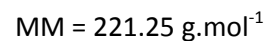
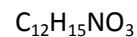
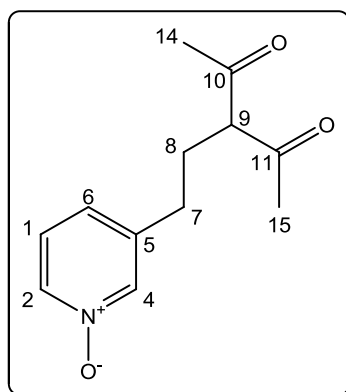
Rf : 0.26 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.17$ (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H, H_{13}) ; 2.29-2.35 (m, 2H, H_8) ; 2.66 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H, H_7) ; 4.16 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H, H_{12}) ; 4.29 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H, H_9) ; 7.14 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 7.21 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H, H_1) ; 7.55 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H, H_{16} et H_{18}) ; 7.60 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H, H_{17}) ; 7.95 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H, H_{15} et H_{19}) ; 8.08-8.13 (m, 2H, H_2 et H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : $\delta = 14.0$ (C_{13}) ; 29.3 (C_8) ; 30.3 (C_7) ; 53.1 (C_9) ; 61.7 (C_{12}) ; 125.7 (C_1) ; 126.5 (C_6) ; 128.5 (C_{15} et C_{19}) ; 128.9 (C_{16} et C_{18}) ; 133.8 (C_{17}) ; 135.9 (C_{14}) ; 137.3 (C_2) ; 139.1 (C_4) ; 140.1 (C_5) ; 169.3 (C_{11}) ; 194.2 (C_{10}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 3370, 2979, 1729, 1682, 1446, 1258, 1156$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.1387, exp. : 314.1388.

3-(3-(Acétyl-4-oxopentyl)pyridine 1-oxide **193**

En suivant la procédure générale I au départ du composé **184** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 67%

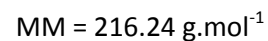
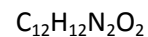
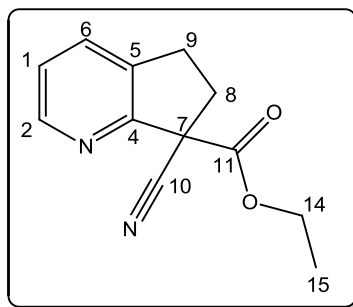
Rf : 0.23 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.13-2.17 (m, 2H, H_8) ; 2.20 (s, 6H, H_{14} et H_{15}) ; 2.51-2.56 (m, 2H, H_7) ; 3.65 (t, J = 7.0Hz, 1H, H_9) ; 7.12 (d, J = 7.9Hz, 1H, H_6) ; 7.23 (t, J = 6.3Hz, 1H, H_1) ; 8.09 (s, 1H, H_4) ; 8.12 (d, J = 6.6Hz, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 28.4 (C_8) ; 29.2 (C_{14} et C_{15}) ; 30.3 (C_7) ; 67.5 (C_9) ; 125.8 (C_1) ; 126.2 (C_6) ; 137.4 (C_2) ; 139.0 (C_4) ; 139.9 (C_5) ; 203.2 (C_{10} et C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3368, 2951, 1686, 1485, 1252, 1157.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 222.1125, exp. : 222.1124.

7-Cyano-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate d'éthyle **194****Procédure générale pour la synthèse des produits bicycliques 194 à 199 (J) :**

Sous atmosphère d'argon, 96 mg (0.41 mmol) du composé **185** sont mis en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. A cette solution, 92 mg (0.82 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane et 0.05 mL (0.53 mmol) d'anhydride acétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité six heures à reflux. Le brut réactionnel est concentré puis purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 60%

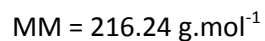
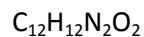
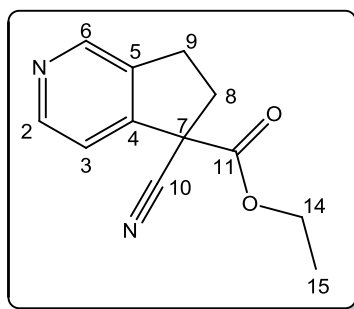
Rf : 0.80 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H**₁₅) ; 2.73-2.80 (m, 1H, **H**₈) ; 2.91-2.98 (m, 1H, **H**₈) ; 3.11-3.28 (m, 2H, **H**₉) ; 4.33 (q, J = 7.1Hz, 2H, **H**₁₄) ; 7.26 (dd, J = 7.6Hz, J = 4.6Hz, 1H, **H**₁) ; 7.66 (d, J = 7.6Hz, 1H, **H**₆) ; 8.51 (d, J = 4.6Hz, 1H, **H**₂).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.0 (**C**₁₅) ; 28.9 (**C**₉) ; 35.4 (**C**₈) ; 53.8 (**C**₇) ; 63.5 (**C**₁₄) ; 118.1 (**C**₁₀) ; 124.2 (**C**₁) ; 133.8 (**C**₆) ; 136.9 (**C**₅) ; 149.4 (**C**₂) ; 157.8 (**C**₄) ; 167.4 (**C**₁₁).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2922, 2247, 1738, 1419, 1014, 802.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₂H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺ : 217.0971, exp. : 217.0973; m/z calc. pour C₁₂H₁₃N₂NaO₂ [M+Na]⁺ : 239.0791, exp. : 239.0792.

5-Cyano-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[c]pyridine-5-carboxylate d'éthyle **195**

En suivant la procédure générale J au départ du composé **185** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 15%

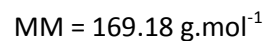
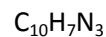
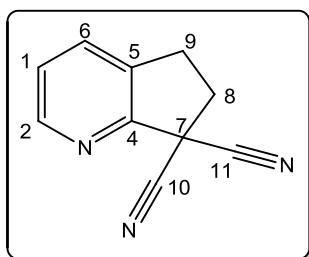
Rf : 0.60 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.31 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{15}) ; 2.64-2.71 (m, 1H, H_8) ; 2.95-3.01 (m, 1H, H_8) ; 3.13-3.26 (m, 2H, H_9) ; 4.27 (q, J = 7.0Hz, 2H, H_{14}) ; 7.46 (d, J = 4.8Hz, 1H, H_3) ; 8.57 (d, J = 4.8Hz, 1H, H_2) ; 8.61 (s, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 13.9 (C_{15}) ; 29.1 (C_9) ; 36.1 (C_8) ; 52.6 (C_7) ; 63.7 (C_{14}) ; 118.1 (C_{10}) ; 119.2 (C_3) ; 138.7 (C_4) ; 146.8 (C_6) ; 147.2 (C_2) ; 148.8 (C_5) ; 166.3 (C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2922, 2247, 1738, 1419, 1014, 802.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.0971, exp. : 217.0973.

5H-Cyclopenta[b]pyridine-7,7(6H)-dicarbonitrile **196**

En suivant la procédure générale **J** au départ du composé **188** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 79%

Pf : 69-71 °C.

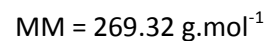
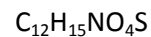
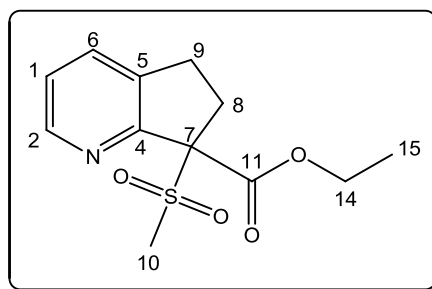
Rf : 0.81 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.97 (t, J = 7.1Hz, 2H, **H₈**) ; 3.25 (t, J = 7.1Hz, 2H, **H₉**) ; 7.37 (dd, J = 7.7Hz, J = 4.8Hz, 1H, **H₁**) ; 7.72 (d, J = 7.7Hz, J = 1.4Hz, 1H, **H₆**) ; 8.60 (d, J = 4.8Hz, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 28.2 (**C₉**) ; 37.6 (**C₈**) ; 40.3 (**C₇**) ; 114.2 (**C₁₀** et **C₁₁**) ; 125.3 (**C₁**) ; 134.3 (**C₆**) ; 135.8 (**C₅**) ; 150.3 (**C₂**) ; 154.3 (**C₄**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2924, 2250, 1731, 1416, 804.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 170.0712, exp. : 170.0711.

7-(Méthylsulfonyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate d'éthyle **197**

En suivant la procédure générale **J** au départ du composé **189** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 47%

Pf: 69-71 °C.

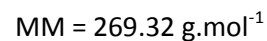
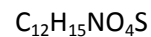
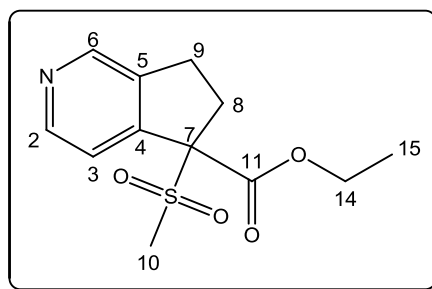
Rf : 0.78 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H₁₅**) ; 2.98-3.15 (m, 3H, **H₈** et **H₉**) ; 3.20-3.30 (m, 1H, **H₉**) ; 3.38 (s, 3H, **H₁₀**) ; 4.26-4.35 (m, 2H, **H₁₄**) ; 7.27 (dd, J = 7.7Hz, J = 4.8Hz, 1H, **H₁**) ; 7.66 (d, J = 7.7Hz, 1H, **H₆**) ; 8.61 (d, J = 4.8Hz, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 13.9 (**C₁₅**) ; 28.1 (**C₈**) ; 28.9 (**C₉**) ; 39.0 (**C₁₀**) ; 62.9 (**C₁₄**) ; 81.1 (**C₇**) ; 124.3 (**C₁**) ; 133.9 (**C₆**) ; 140.2 (**C₅**) ; 148.5 (**C₂**) ; 156.4 (**C₄**) ; 166.9 (**C₁₁**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2983, 1725, 1304, 1238, 1129.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$ [M+H]⁺ : 270.0794, exp. : 270.0595.

5-(Méthylsulfonyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[c]pyridine-5-carboxylate d'éthyle **198**

En suivant la procédure générale J au départ du composé **189** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 25%

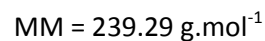
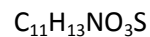
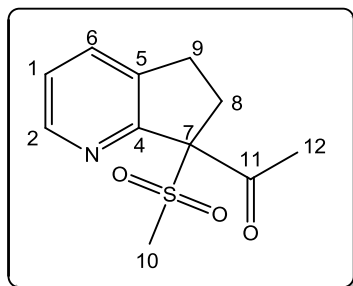
Rf : 0.49 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{15}) ; 2.90-3.07 (m, 3H, H_8 et H_9) ; 3.09 (s, 3H, H_{10}) ; 3.26-3.35 (m, 1H, H_9) ; 4.34 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_{14}) ; 7.72 (d, J = 4.5Hz, 1H, H_3) ; 8.56 (d, J = 4.5Hz, 1H, H_2) ; 8.61 (s, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 13.9 (C_{15}) ; 28.9 (C_9) ; 30.7 (C_8) ; 37.3 (C_{10}) ; 63.4 (C_{14}) ; 82.1 (C_7) ; 121.2 (C_3) ; 141.6 (C_5) ; 143.5 (C_6) ; 147.4 (C_2) ; 148.0 (C_4) ; 166.6 (C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2983, 1725, 1304, 1238, 1129.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.0794, exp. : 270.0595.

1-(7-(Méthylsulfonyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)éthanone **199**

En suivant la procédure générale **J** au départ du composé **191** et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 56%

Pf: 111-113 °C.

Rf : 0.71 (DCM/MeOH : 90/10).

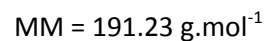
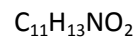
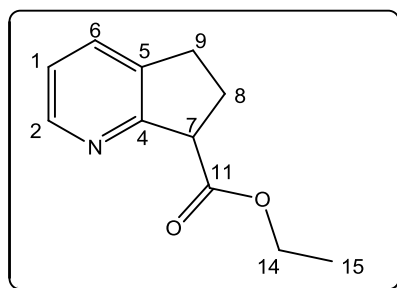
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.26 (s, 3H, **H**₁₂) ; 2.73-2.81 (m, 1H, **H**₈) ; 3.06-3.18 (m, 2H, **H**₈ et **H**₉) ; 3.32 (s, 3H, **H**₁₀) ; 3.28-3.36 (m, 1H, **H**₉) ; 7.29. (dd, $J = 7.7\text{Hz}$, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H, **H**₁) ; 7.69 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H, **H**₆) ; 8.52 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H, **H**₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 27.8 (**C**₁₂) ; 28.1 (**C**₈) ; 28.8 (**C**₉) ; 38.7 (**C**₁₀) ; 85.8 (**C**₇) ; 124.3 (**C**₁) ; 133.9 (**C**₆) ; 140.2 (**C**₅) ; 148.9 (**C**₂) ; 156.5 (**C**₄) ; 200.7 (**C**₁₁).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2930, 1710, 1416, 1294, 1128.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ [M+H]⁺ : 240.0689, exp. : 240.0687.

6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate d'éthyle **200**



Aspect : huile jaune

Rendement : 51%

Rf : 0.70 (DCM/MeOH : 90/10).

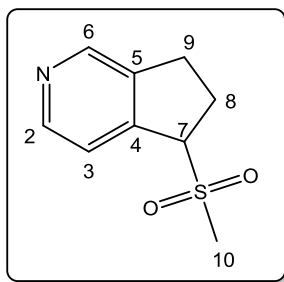
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H₁₅**) ; 2.36-2.51 (m, 2H, **H₈**) ; 2.89-2.97 (m, 1H, **H₉**) ; 3.10-3.17 (m, 1H, **H₉**) ; 4.10 (dd, J = 8.5Hz, J = 6.2Hz, 1H, **H₇**) ; 4.22 (q, J = 7.1Hz, 2H, **H₁₄**) ; 7.10 (dd, J = 7.6Hz, J = 4.9Hz, 1H, **H₁**) ; 7.54 (d, J = 7.6Hz, 1H, **H₆**) ; 8.40 (d, J = 4.9Hz, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.3 (**C₁₅**) ; 27.7 (**C₈**) ; 29.6 (**C₉**) ; 51.3 (**C₇**) ; 61.0 (**C₁₄**) ; 122.2 (**C₁**) ; 132.6 (**C₆**) ; 137.3 (**C₅**) ; 148.1 (**C₂**) ; 161.8 (**C₄**) ; 173.4 (**C₁₁**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2981, 1727, 1420, 1171, 1041.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{11}H_{14}NO_3$ [M+H]⁺ : 192.1019, exp. : 192.1021.

5-(Méthylsulfonyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine **201**



$C_9H_{11}NO_2S$

MM = 197.25 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

Rendement : 23%

Pf: 85-87 °C.

Rf : 0.76 (DCM/MeOH : 90/10).

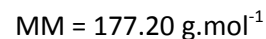
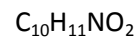
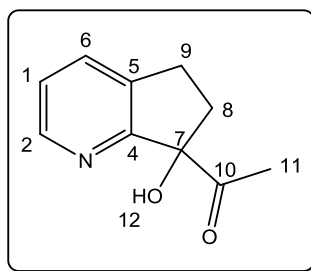
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.63-2.69 (m, 2H, **H₈**) ; 2.77 (s, 3H, **H₁₀**) ; 3.06-3.13 (m, 1H, **H₉**) ; 3.21-3.29. (m, 1H, **H₉**) ; 4.58 (t, J = 6.6Hz, 1H, **H₇**) ; 7.58 (d, J = 5.0Hz, 1H, **H₃**) ; 8.55 (d, J = 5.0Hz, 1H, **H₂**) ; 8.63 (s, 1H, **H₆**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 26.8 (**C₈**) ; 28.8 (**C₉**) ; 37.4 (**C₁₀**) ; 69.1 (**C₇**) ; 121.3 (**C₃**) ; 140.6 (**C₅**) ; 143.7 (**C₄**) ; 147.1 (**C₆**) ; 148.2 (**C₂**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2930, 1732, 1296, 1123.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_9H_{12}NO_2S$ [M+H]⁺ : 198.0583, exp. : 198.0582.

1-(7-(Hydroxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]pyridine-7-yl)éthanone **202**



Aspect : huile légèrement jaune

Rendement : 23%

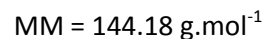
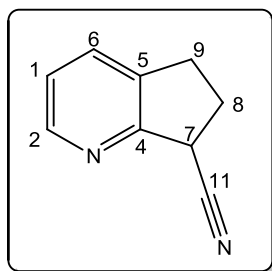
Rf : 0.42 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 2.13- (s, 3H, **H₁₁**) ; 2.26-2.33 (m, 1H, **H₈**) ; 2.62-2.69 (m, 1H, **H₈**) ; 3.02-3.10 (m, 1H, **H₉**) ; 3.20-3.28 (m, 1H, **H₉**) ; 7.22. (dd, $J = 7.7\text{Hz}$, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H, **H₁**) ; 7.66 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H, **H₆**) ; 8.48 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H, **H₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 24.4 (**C₈**) ; 28.0 (**C₉**) ; 35.6 (**C₁₁**) ; 87.7 (**C₇**) ; 123.7 (**C₁**) ; 133.7 (**C₆**) ; 137.6 (**C₅**) ; 149.2 (**C₂**) ; 162.5 (**C₄**) ; 207.9 (**C₁₀**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3400, 2945, 1708, 1419, 1152, 1086, 796.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $C_{10}H_{12}NO_2S$ [M+H]⁺ : 178.0862, exp. : 178.0862.

6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carbonitrile **203**

Sous atmosphère d'argon, 43 mg (0.20 mmol) du composé **194** sont mis en solution dans 2 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 12 mg (0.30 mmol) de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0 °C puis versé dans de la glace. Le brut réactionnel est extrait trois fois avec 4 mL de dichlorométhane. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 76%

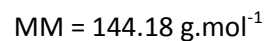
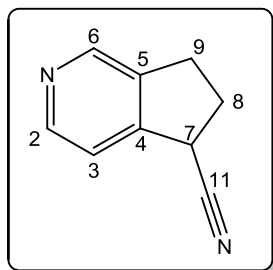
Rf : 0.58 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.41-2.50 (m 1H, H_8) ; 2.59-2.67 (m, 1H, H_8) ; 2.96-3.04 (m, 1H, H_9) ; 3.10-3.17 (m, 1H, H_9) ; 4.20 (t, J = 8.0Hz, 1H, H_7) ; 7.20 (t, J = 7.6Hz, 1H, H_1) ; 7.60 (d, J = 7.6Hz, 1H, H_6) ; 8.48 (d, J = 4.9Hz, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 29.0 (C_9) ; 29.2 (C_8) ; 35.9 (C_7) ; 119.8 (C_{11}) ; 123.2 (C_1) ; 133.2 (C_6) ; 136.1 (C_5) ; 149.0 (C_2) ; 158.0 (C_4).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2952, 2242, 1726, 1582, 1420, 1298, 794.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 145.0760, exp. : 145.0760.

6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[c]pyridine-5-carbonitrile **204**

Sous atmosphère d'argon, 96 mg (0.44 mmol) du composé **195** sont mis en solution dans 5 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 25 mg (0.66 mmol) de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0 °C puis versé dans de la glace. Le brut réactionnel est extrait trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO_4 anhydre puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 69%

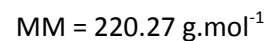
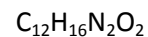
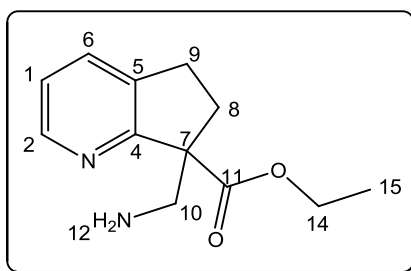
Rf : 0.54 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.40-2.49 (m 1H, H_8) ; 2.61-2.71 (m, 1H, H_8) ; 2.92-3.03 (m, 1H, H_9) ; 3.08-3.18 (m, 1H, H_9) ; 4.05 (t, J = 7.7Hz, 1H, H_7) ; 7.36 (d, J = 5.0Hz, 1H, H_3) ; 8.43 (d, J = 5.0Hz, 1H, H_2) ; 8.58 (s, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 28.1 (C_8) ; 29.2 (C_9) ; 50.0 (C_7) ; 119.4 (C_{11}) ; 120.2 (C_3) ; 147.4 (C_2) ; 139.9 (C_5) ; 146.1 (C_4) ; 146.6 (C_6).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2952, 2242, 1726, 1582, 1420, 1298, 794.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 145.0760, exp. : 145.0760.

7-(Aminométhyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-carboxylate d'éthyle **205**

428 mg (2 mmol) du composé **194** sont mis en solution dans 40 mL d'éthanol est hydrogénés à l'aide d'un réacteur d'hydrogénation à flux continu à 100 °C et 50 bar sur une cartouche de nickel de Raney (1 passage, 0.5 mL/min). Le brut réactionnel est concentré et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 34%

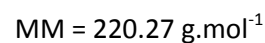
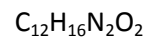
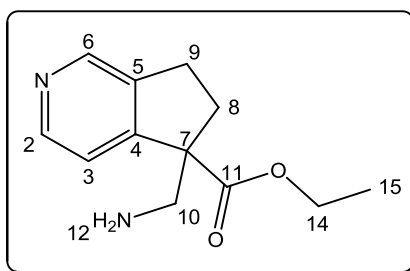
Rf : 0.17 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.20 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{15}) ; 1.76 (s, 2H, H_{12}) ; 2.17-2.24 (m, 1H, H_8) ; 2.57-2.64 (m, 1H, H_8) ; 2.92-2.98 (m, 1H, H_9) ; 3.03-3.11 (m, 1H, H_9) ; 3.20-3.27 (m, 2H, H_{10}) ; 4.11-4.24 (m, 2H, H_{14}) ; 7.12 (dd, J = 7.7Hz, J = 4.8Hz, 1H, H_1) ; 7.55 (d, J = 7.7Hz, 1H, H_6) ; 8.42 (d, J = 4.8Hz, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.2 (C_{15}) ; 28.5 (C_9) ; 35.4 (C_8) ; 47.80 (C_{10}) ; 60.6 (C_7) ; 61.0 (C_{14}) ; 122.4 (C_1) ; 132.8 (C_6) ; 137.7 (C_5) ; 148.0 (C_2) ; 163.6 (C_4) ; 174.0 (C_{11}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3376, 2942, 1722, 1660, 1537, 1420, 1239, 799.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 221.1284, exp. : 221.1284.

5-(Aminométhyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[c]pyridine-5-carboxylate d'éthyle **206**

248 mg (1.16 mmol) du composé **195** sont mis en solution dans 24 mL d'éthanol est hydrogénés à l'aide d'un réacteur d'hydrogénation à flux continu à 100 °C et 50 bar sur une cartouche de nickel de Raney (1 passage, 0.5 mL/ min). Le brut réactionnel est concentré et après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 9%

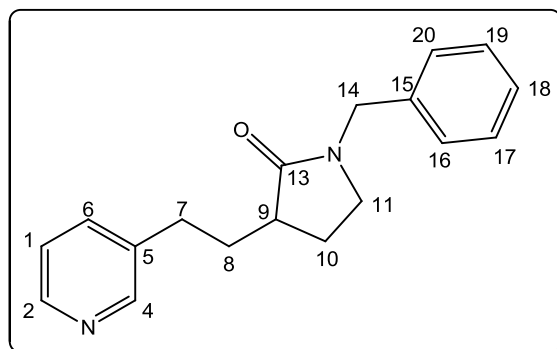
Rf : 0.30 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.27 (t, J = 7.1Hz, 3H, **H₁₅**) ; 2.17-2.24 (m, 1H, **H₈**) ; 2.67-2.74 (m, 1H, **H₈**) ; 2.99-3.14 (m, 3H, **H₉** et **H₁₀**) ; 3.19 (d, J = 13.1Hz, 1H, **H₁₀**) ; 4.20 (q, J = 7.1Hz, 2H, **H₁₄**) ; 7.34 (d, J = 4.6Hz, 1H, **H₃**) ; 8.46 (d, J = 7.6Hz, 1H, **H₂**) ; 8.54 (s, 1H, **H₆**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 14.1 (**C₁₅**) ; 28.4 (**C₉**) ; 32.4 (**C₈**) ; 48.7 (**C₁₀**) ; 61.3 (**C₁₄**) ; 61.8 (**C₇**) ; 119.8 (**C₃**) ; 139.8 (**C₅**) ; 145.6 (**C₆**) ; 147.7 (**C₂**) ; 152.0 (**C₄**) ; 173.5 (**C₁₁**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3376, 2942, 1722, 1660, 1537, 1420, 1239, 799.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 221.1284, exp. : 221.1284.

1-Benzyl-3-(2-(pyridine-3-yl)éthyl)pyrrolidin-2-one **207**C₁₈H₂₀N₂OMM = 280.36 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 0.58 mL (4.1 mmol) de diisopropylamine sont mis en solution dans 4.6 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Le ballon de réaction est introduit dans un bain acétone/carboglance à -10°C puis 1.66 mL (solution à 2.5 M dans l'hexane, 4.1 mmol) de n-butyllithium sont additionnés, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -10°C puis le bain est mis à -78°C. A cette température, 0.45 mL (2.8 mmol) de la 1-benzyl-2-pyrrolidinone sont ajoutés. Après 1 heure d'agitation à -78°C, 500 mg (1.4 mmol) de 3-(2-iodoéthyl)pyridine HI sont additionnés. Le ballon de réaction est introduit dans un bain de glace et 0.5 mL de diméthylformamide sont ajoutés afin de solubiliser le milieu réactionnel. La réaction est enfin agitée pendant 3 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est dilué avec 10 mL d'acétate d'éthyle puis traitée avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont recueillies, lavée avec 20 mL d'eau, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01 jusqu'à 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile orange.

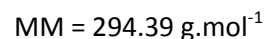
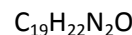
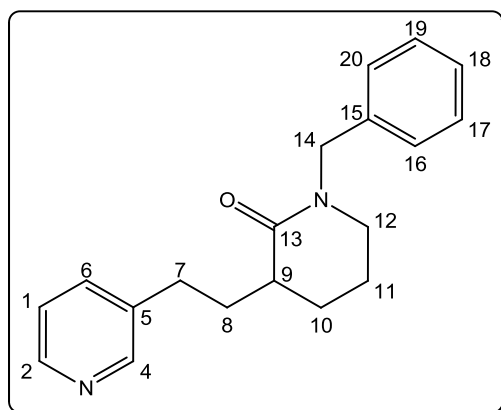
Rendement : 59%**Rf** : 0.50 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.63-1.76 (m, 2H, H₈ et H₁₀) ; 2.16-2.27 (m, 2H, H₈ et H₁₀) ; 2.42-2.50 (m, 1H, H₉) ; 2.70-2.80 (m, 2H, H₇) ; 3.15-3.24 (m, 2H, H₁₁) ; 4.43 (d, J= 14.7Hz, 1H, H₁₄) ; 4.47 (d, J= 14.7Hz, 1H, H₁₄) ; 7.20-7.35 (m, 6H, H₁, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉ et H₂₀) ; 7.56 (d, J= 7.8Hz, 1H, H₆) ; 8.45 (dd, J= 4.8Hz, J= 1.5Hz, 1H, H₁) ; 8.47 (d, J= 1.8Hz, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 25.0 (C₁₀) ; 30.5 (C₇) ; 32.8 (C₈) ; 41.1 (C₉) ; 44.8 (C₁₁) ; 46.7 (C₁₄) ; 123.4 (C₁) ; 127.6 (C_{Ar}) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 128.7 (2C_{Ar}) ; 135.9 (C₆) ; 136.5 (C₁₅) ; 136.8 (C₅) ; 147.6 (C₂) ; 150.0 (C₄) ; 176.1 (C₁₃).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2922, 1673, 1423, 1260, 699.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₈H₂₁N₂O [M+H]⁺ : 281.1648, exp. : 281.1649.

1-Benzyl-3-(2-(pyridine-3-yl)éthyl)pipéridin-2-one **208**

Sous atmosphère d'argon, 0.58 mL (4.1 mmol) de diisopropylamine sont mis en solution dans 4.6 mL de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Le ballon de réaction est introduit dans un bain acétone/carboglacé à -10°C puis 1.66 mL (solution à 2.5 M dans l'hexane, 4.1 mmol) de *n*-butyllithium sont additionnés, goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -10°C puis le bain est mis à -78°C . A cette température, 0.50 mL (2.8 mmol) de la 1-benzyl-2-pyrrolidinone sont ajoutés. Après 1 heure d'agitation à -78°C , 500 mg (1.4 mmol) de 3-(2-iodoéthyl)pyridine HI sont additionnés. Le ballon de réaction est introduit dans un bain de glace et 0.5 mL de diméthylformamide sont ajoutés afin de solubiliser le milieu réactionnel. La réaction est enfin agitée pendant 3 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est dilué avec 10 mL d'acétate d'éthyle puis traitée avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont recueillies, lavée avec 20 mL d'eau, séchées sur MgSO_4 anhydre puis concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol 99/01 jusqu'à 95/05), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 80%

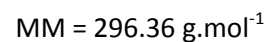
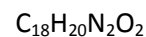
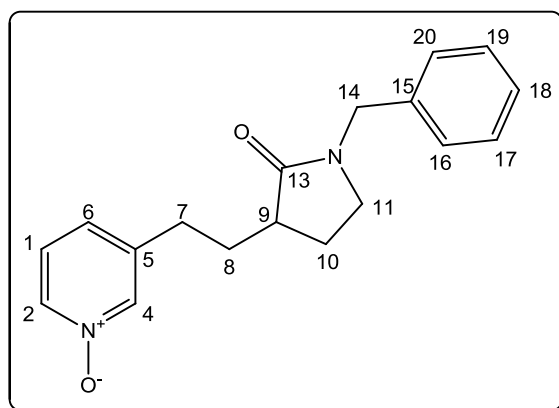
Rf : 0.45 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.55-1.91 (m, 4H, H_8 , H_{10} et H_{11}) ; 1.98-2.05 (m, 1H, H_{10}) ; 2.27-2.43 (m, 2H, H_8 et H_9) ; 2.68-2.81 (m, 2H, H_7) ; 3.20-3.23 (m, 2H, H_{12}) ; 4.56 (d, J = 14.6Hz, 1H, H_{14}) ; 4.60 (d, J = 14.6Hz, 1H, H_{14}) ; 7.20-7.35 (m, 6H, H_1 , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 7.56 (d, J = 7.8Hz, 1H, H_6) ; 8.45 (dd, J = 4.8Hz, J = 1.5Hz, 1H, H_1) ; 8.47 (d, J = 1.9Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 21.7 (C_{11}) ; 26.7 (C_{10}) ; 30.5 (C_7) ; 33.6 (C_8) ; 41.00 (C_9) ; 47.3 (C_{12}) ; 50.4 (C_{14}) ; 123.3 (C_1) ; 127.3 (C_{Ar}) ; 128.0 (2 C_{Ar}) ; 128.6 (2 C_{Ar}) ; 135.9 (C_6) ; 137.3 (C_{15}) ; 137.4 (C_5) ; 147.4 (C_2) ; 150.0 (C_4) ; 172.1 (C_{13}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2928, 1675, 1433, 1262, 698.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 295.1805, exp. : 295.1806.

3-(2-(1-Benzyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)éthyl)pyridine 1-oxide **209**

Sous atmosphère d'argon, 214 mg (0.76 mmol) du composé **207** sont mis en solution dans 6 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 188 mg (0.84 mmol, pureté $\leq 77\%$) d'acide métachloroperbenzoïque. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 0°C. Après l'ajout de 5 mL d'eau distillée, la phase organique est récupérée puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies et séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/ méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 89%

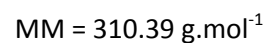
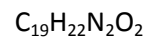
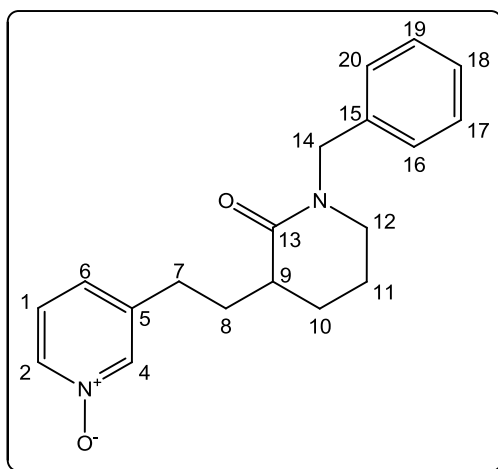
Rf : 0.31 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.60-1.77 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.13-2.24 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.40-2.49 (m, 1H, H_9) ; 2.73-2.77 (m, 2H, H_7) ; 3.17-3.21 (m, 2H, H_{11}) ; 4.40-4.50 (m, 2H, H_{14}) ; 7.18-7.36 (m, 7H, H_1 , H_6 , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 8.07-8.12 (m, 2H, H_2 et H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 25.0 (C_{10}) ; 30.1 (C_7) ; 32.2 (C_8) ; 40.7 (C_9) ; 44.7 (C_{11}) ; 46.8 (C_{14}) ; 125.7 (C_1), 126.8 (C_{18}) ; 127.6 (C_6) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 128.7 (2C_{Ar}) ; 136.4 (C_5) ; 137.0 (C_2) ; 139.1 (C_4) ; 140.8 (C_{15}) ; 175.7 (C_{13}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3414, 2929, 1661, 1435, 1259, 1157.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.1597, exp. : 297.1598.

3-(2-(1-Benzyl-2-oxopipéridin-3-yl)éthyl)pyridine 1-oxide **210**

Sous atmosphère d'argon, 320 mg (1.1 mmol) du composé **208** sont mis en solution dans 9 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 269 mg (1.2 mmol, pureté $\leq 77\%$) d'acide métachloroperbenzoïque. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 0°C. Après l'ajout de 5 mL d'eau distillée, la phase organique est récupérée puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies et séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/ méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

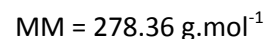
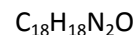
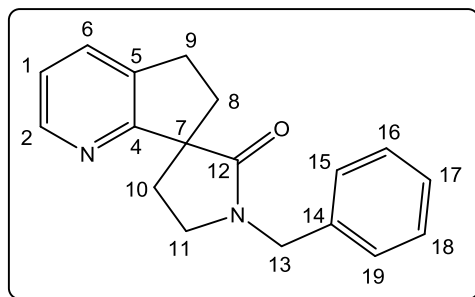
Rendement : 96%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.54-1.91 (m, 4H, H_8 , H_{10} et H_{11}) ; 1.93-2.02 (m, 1H, H_{10}) ; 2.23-2.32 (m, 1H, H_8) ; 2.34-2.41 (m, 1H, H_9) ; 2.68-2.80 (m, 2H, H_7) ; 3.21-3.24 (m, 2H, H_{12}) ; 4.55 (d, J = 14.6Hz, 1H, H_{14}) ; 4.60 (d, J = 14.6Hz, 1H, H_{14}) ; 7.18-7.34 (m, 7H, H_1 , H_6 , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 8.09 (d, J = 5.6Hz, 1H, H_2) ; 8.13 (s, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 21.8 (C_{11}) ; 26.9 (C_{10}) ; 30.4 (C_7) ; 33.0 (C_8) ; 40.7 (C_9) ; 47.3 (C_{12}) ; 50.4 (C_{14}) ; 125.6 (C_1) ; 126.8 (C_{18}) ; 127.4 (C_6) ; 127.9 (2 C_{Ar}) ; 128.6 (2 C_{Ar}) ; 136.9 (C_2) ; 137.3 (C_5) ; 139.1 (C_4) ; 141.2 (C_{15}) ; 171.7 (C_{13}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3400, 2931, 1625, 1434, 1262, 1157.

Rf : 0.30 (DCM/MeOH : 90/10). **HRMS**: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311.1754, exp. : 311.1755.

1'-Benzyl-5,6-dihydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-7,3'-pyrrolidin]-2'-one **211**

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (1.3 mmol) du composé **209** sont mis en réaction avec 0.61 mL (6.5 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 5 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 50/50), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 17%

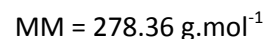
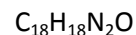
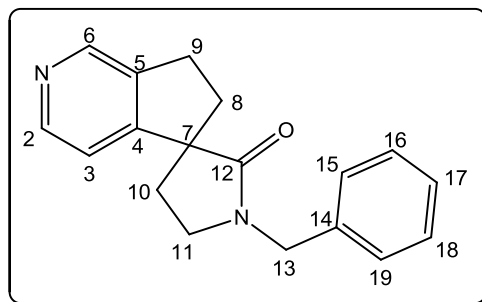
Rf : 0.26 (AcOEt/EP : 70/30) ; 0.60 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.03-2.15 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.55-2.62 (m, 1H, H_{10}) ; 2.67-2.74 (m, 1H, H_8) ; 2.89-2.97 (m, 1H, H_9) ; 3.25-3.32 (m, 2H, H_9 et H_{11}) ; 3.60-3.66 (m, 1H, H_{11}) ; 4.46 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H, H_{13}) ; 4.66 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H, H_{13}) ; 7.10 (dd, $J = 7.6\text{Hz}$, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H, H_1) ; 7.27-7.55 (m, 5H, H_{15} , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19}) ; 7.54 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 8.38 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 28.8 (C_9) ; 31.9 (C_{10}) ; 35.2 (C_8) ; 44.5 (C_{11}) ; 47.0 (C_{13}) ; 56.8 (C_7) ; 122.2 (C_1), 127.4 (C_6) ; 128.1 (C_{17}) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 128.6 (2C_{Ar}) ; 136.5 (C_5) ; 137.2 (C_{14}) ; 148.2 (C_2) ; 165.8 (C_4) ; 176.5 (C_{12}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 3468, 2941, 1677, 1427, 1261$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1492, exp. : 279.1491.

1'-Benzyl-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-5,3'-pyrrolidin]-2'-one **212**

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (1.3 mmol) du composé **209** sont mis en réaction avec 0.61 mL (6.5 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 5 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 20/80), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 14%

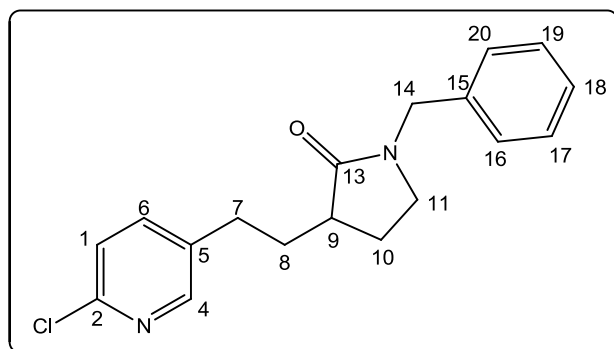
Rf : 0.06 (AcOEt /EP : 70/30) ; 0.54 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.04-2.10 (m, 1H, H_8) ; 2.21 (t, J = 6.8Hz, 2H, H_{10}) ; 2.59-2.67 (m, 1H, H_8) ; 2.97-3.05 (m, 1H, H_9) ; 3.19-3.26 (m, 1H, H_9) ; 3.30-3.43 (m, 2H, H_{11}) ; 4.47 (d, J = 14.5Hz, 1H, H_{13}) ; 4.65 (d, J = 14.5Hz, 1H, H_{13}) ; 6.94 (d, J = 5.0Hz, 1H, H_3) ; 7.26-7.40 (m, 5H, H_{15} , H_{16} , H_{17} , H_{18} et H_{19}) ; 8.40 (d, J = 5.0Hz, 1H, H_2) ; 8.52 (s, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 29.0 (C_9) ; 33.0 (C_{10}) ; 36.2 (C_8) ; 44.1 (C_{11}) ; 47.2 (C_{13}) ; 56.9 (C_7) ; 117.9 (C_3), 127.8 (C_{17}) ; 128.2 (2C_{Ar}) ; 128.8 (2C_{Ar}) ; 136.4 (C_5) ; 139.8 (C_{14}) ; 146.4 (C_6) ; 148.0 (C_2) ; 155.0 (C_4) ; 175.9 (C_{12}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3468, 2941, 1677, 1427, 1261.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1492, exp. : 279.1491.

1-Benzyl-3-(2-(6-chloropyridin-3-yl)éthyl)pyrrolidin-2-one **213**

$$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$$

$$\text{MM} = 314.81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Sous atmosphère d'argon, 150 mg (0.5 mmol) du composé **209** sont mis en solution dans 0.5 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. A cette solution, 90 μL (0.61 mmol) de triéthylamine sont ajoutés suivi de 60 μL (0.61 mmol) de trichlorure de phosphoryle préalablement mis en solution dans 0.3 mL de solvant. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 40°C. Après concentration du milieu réactionnel, le résidu est dilué avec 5 mL de dichlorométhane puis introduit dans de la glace. La phase organique est récupérée par extraction puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies et séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol : 99/01), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 32%

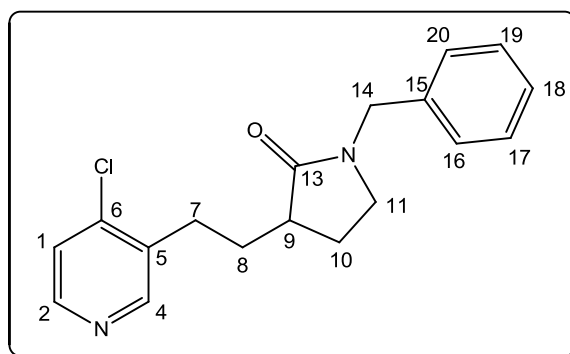
Rf : 0.44 (AcOEt /EP : 70/30) ; 0.72 (DCM/MeOH : 90/10).

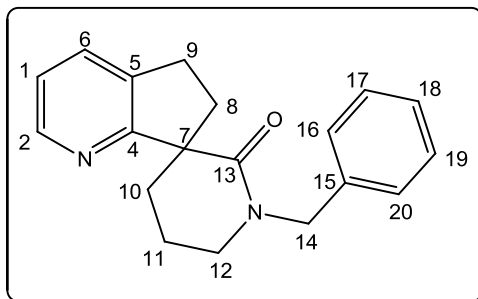
RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.63-1.80 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.15-2.25 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.41-2.49 (m, 1H, H_9) ; 2.75 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H, H_7) ; 3.18-3.23 (m, 2H, H_{11}) ; 4.42 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H, H_{14}) ; 4.48 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H, H_{14}) ; 7.20-7.35 (m, 6H, H_1 , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 7.54 (dd, $J = 8.2\text{Hz}$, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 8.24 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 25.0 (C_{10}) ; 29.7 (C_7) ; 32.7 (C_8) ; 41.0 (C_9) ; 44.7 (C_{11}) ; 46.8 (C_{14}) ; 124.0 (C_1) ; 127.6 (C_{18}) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 128.7 (2C_{Ar}) ; 135.8 (C_5) ; 136.5 (C_{15}) ; 138.9 (C_6) ; 149.2 (C_2) ; 149.6 (C_4) ; 175.9 (C_{13}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: $\nu = 2929, 1674, 1455, 1260, 1105$.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.1259, exp. : 315.1258; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 337.1078, exp. : 337.1076.

1-Benzyl-3-(2-(4-chloropyridin-3-yl)éthyl)pyrrolidin-2-one **215** $C_{18}H_{19}ClN_2O$ MM = 314.81 g.mol⁻¹**Aspect** : huile jaune**Rf** : 0.12 (AcOEt /EP : 70/30) ; 0.57 (DCM/MeOH : 90/10).**RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)** : δ = 1.68-1.78 (m, 2H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.18-2.28 (m, 2H, **H₈** et **H₁₀**) ; 2.46-2.54 (m, 1H, **H₉**) ; 2.89 (t, *J* = 8.0Hz, 2H, **H₇**) ; 3.19-3.23 (m, 2H, **H₁₁**) ; 4.42 (d, *J* = 14.6Hz, 1H, **H₁₄**) ; 4.48 (d, *J* = 14.6Hz, 1H, **H₁₄**) ; 7.22-7.35 (m, 6H, **H₁**, **H₁₆**, **H₁₇**, **H₁₈**, **H₁₉** et **H₂₀**) ; 8.36 (d, *J* = 5.3Hz, 1H, **H₂**) ; 8.48 (s, 1H, **H₄**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz)** : δ = 25.0 (**C₁₀**) ; 28.4 (**C₇**) ; 31.3 (**C₈**) ; 41.3 (**C₉**) ; 44.8 (**C₁₁**) ; 46.8 (**C₁₄**) ; 124.5 (**C₁**) ; 127.6 (**C₁₈**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.7 (2**C_{Ar}**) ; 135.2 (**C₅**) ; 136.5 (**C₁₅**) ; 143.7 (**C₆**) ; 148.5 (**C₂**) ; 151.3 (**C₄**) ; 175.9 (**C₁₃**).**IR (ATR-D)**^{cm⁻¹} : ν = 2929, 1674, 1455, 1260, 1105.**HRMS**: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₈H₂₀ClN₂O [M+H]⁺ : 315.1259, exp. : 315.1258; *m/z* calc. pour C₁₈H₁₉ClN₂NaO [M+Na]⁺ : 337.1078, exp. : 337.1076.

1'-Benzyl-5,6-dihydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-7,3'-pipéridin]-2'-one **216**C₁₉H₂₀N₂OMM = 292.37 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 114 mg (0.37 mmol) du composé **210** sont mis en réaction avec 0.17 mL (1.9 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 5 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 30/70), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

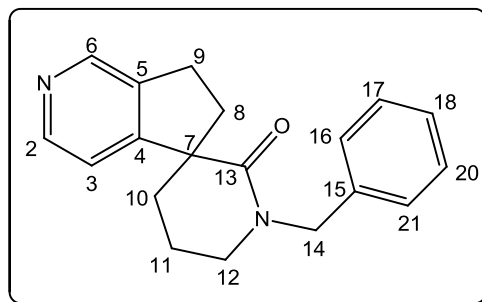
Rendement : 18%**Rf** : 0.17 (AcOEt/EP : 70/30) ; 0.38 (DCM/MeOH : 95/05).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.80-1.93 (m, 2H, H₁₀ et H₁₁) ; 2.10-2.18 (m, 2H, H₈ et H₁₁) ; 2.52-2.58 (m, 1H, H₁₀) ; 2.77-2.84 (m, 1H, H₈) ; 2.97-3.04 (m, 1H, H₉) ; 3.20-3.33 (m, 2H, H₉ et H₁₂) ; 3.51-3.58 (m, 1H, H₁₂) ; 4.38 (d, J = 14.8Hz, 1H, H₁₄) ; 4.94 (d, J = 14.8Hz, 1H, H₁₄) ; 7.11 (dd, J = 7.6Hz, J = 4.9Hz, 1H, H₁) ; 7.21-7.35 (m, 5H, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉ et H₂₀) ; 7.56 (d, J = 7.6Hz, 1H, H₆) ; 8.43 (d, J = 4.9Hz, 1H, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 20.2 (C₁₁) ; 28.8 (C₉) ; 33.9 (C₁₀) ; 37.7 (C₈) ; 47.6 (C₁₂) ; 50.5 (C₁₄) ; 55.4 (C₇) ; 122.6 (C₁) ; 127.2 (C₁₈) ; 128.0 (2C_{Ar}) ; 128.6 (2C_{Ar}) ; 133.2 (C₆) ; 137.4 (C₅) ; 138.0 (C₁₄) ; 147.1 (C₂) ; 166.7 (C₄) ; 172.8 (C₁₃).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3467, 2939, 1629, 1492, 1451, 1351, 1196.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₉H₂₁N₂O [M+H]⁺ : 293.1648, exp. : 293.1650 ; *m/z* calc. pour C₁₉H₂₀N₂NaO [M+Na]⁺ : 315.1467, exp. : 315.1471.

1'-Benzyl-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[c]pyridine-5,3'-pipéridin]-2'-one **217**C₁₉H₂₀N₂OMM = 292.37 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 114 mg (0.37 mmol) du composé **210** sont mis en réaction avec 0.17 mL (1.9 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 5 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 20/80), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

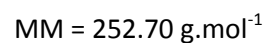
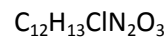
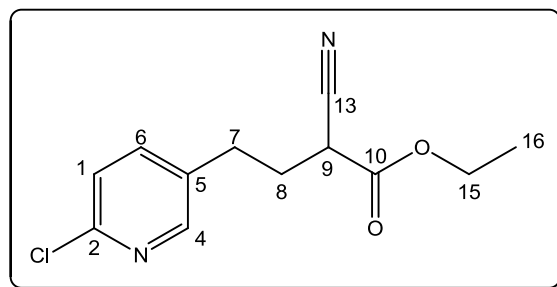
Rendement : 33%**Rf** : 0.07 (AcOEt/EP : 70/30).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.83-2.17 (m, 5H, **H₈**, **H₁₀** et **H₁₁**) ; 2.75-2.82 (m, 1H, **H₈**) ; 2.98-3.06 (m, 1H, **H₉**) ; 3.13-3.22 (m, 1H, **H₉**) ; 3.31-3.45 (m, 2H, **H₁₂**) ; 4.58 (d, *J* = 14.8Hz, 1H, **H₁₄**) ; 4.75 (d, *J* = 14.8Hz, 1H, **H₁₄**) ; 7.07-7.08 (d, *J* = 5.0Hz, 1H, **H₃**) ; 7.24-7.38 (m, 5H, **H₁₆**, **H₁₇**, **H₁₈**, **H₁₉** et **H₂₀**) ; 8.42-8.43 (d, *J* = 4.0Hz, 1H, **H₂**) ; 8.52 (s, 1H, **H₆**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 20.0 (**C₁₁**) ; 28.6 (**C₉**) ; 33.7 (**C₁₀**) ; 38.4 (**C₈**) ; 47.6 (**C₁₂**) ; 50.8 (**C₁₄**) ; 55.7 (**C₇**) ; 118.7 (**C₃**) ; 127.5 (**C₁₈**) ; 128.2 (2**C_{Ar}**) ; 128.7 (2**C_{Ar}**) ; 137.3 (**C₅**) ; 139.8 (**C₁₅**) ; 146.1 (**C₆**) ; 147.4 (**C₂**) ; 157.3 (**C₄**) ; 172.3 (**C₁₃**).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 3467, 2939, 1629, 1492, 1451, 1351, 1196.

HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₉H₂₁N₂O [M+H]⁺ : 293.1648, exp. : 293.1650 ; *m/z* calc. pour C₁₉H₂₀N₂NaO [M+Na]⁺ : 315.1467, exp. : 315.1471.

4-(6-Chloropyridin-3-yl)-2-cyanobutanoate d'éthyle **221**

Sous atmosphère d'argon, 98 mg (0.42 mmol) du composé **185** sont mis en réaction avec 0.2 mL (2.1 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 4 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 10%

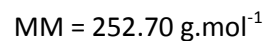
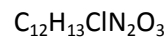
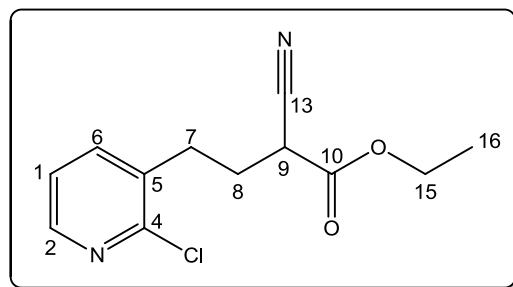
Rf : 0.80 (AcOEt/EP : 70/30).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.33 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{16}) ; 2.26 (q, J = 7.5Hz, 2H, H_8) ; 2.77-2.91 (m, 2H, H_7) ; 3.48 (t, J = 7.5Hz, 1H, H_9) ; 4.26 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_{15}) ; 7.30 (d, J = 8.2Hz, 1H, H_1) ; 7.53 (dd, J = 8.2Hz, J = 2.5Hz, 1H, H_6) ; 8.27 (d, J = 2.5Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.0 (C_{16}) ; 29.1 (C_7) ; 30.7 (C_8) ; 36.7 (C_9) ; 63.2 (C_{15}) ; 115.8 (C_{13}) ; 124.3 (C_1) ; 133.4 (C_5) ; 138.8 (C_6) ; 149.6 (C_4) ; 150.1 (C_2) ; 156.4 (C_{10}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2982, 2252, 1739, 1409, 1254, 1200, 1019.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.0738, exp. : 253.0737.

4-(2-Chloropyridin-3-yl)-2-cyanobutanoate d'éthyle **222**

Sous atmosphère d'argon, 98 mg (0.42 mmol) du composé **185** sont mis en réaction avec 0.2 mL (2.1 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 4 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 80/20), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 11%

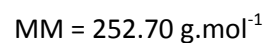
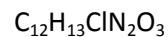
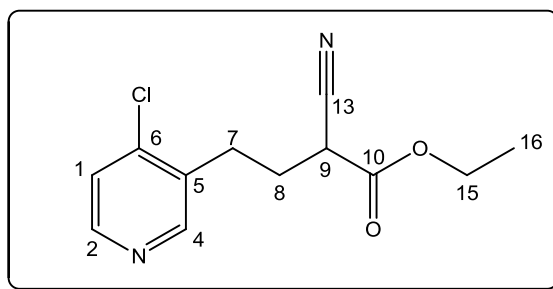
Rf : 0.70 (AcOEt/EP : 70/30).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.32 (t, J = 7.2Hz, 3H, H_{16}) ; 2.21-2.38 (m, 2H, H_8) ; 2.88-3.02 (m, 2H, H_7) ; 3.53 (dd, J = 7.7Hz, J = 6.1Hz, 1H, H_9) ; 4.26 (q, J = 7.2Hz, 2H, H_{15}) ; 7.23 (dd, J = 7.5Hz, J = 4.8Hz, 1H, H_1) ; 7.62 (dd, J = 7.5Hz, J = 1.9Hz, 1H, H_6) ; 8.31 (dd, J = 4.8Hz, J = 1.9Hz, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.0 (C_{16}) ; 28.8 (C_8) ; 30.4 (C_7) ; 37.0 (C_9) ; 63.1 (C_{15}) ; 116.0 (C_{13}) ; 122.8 (C_1) ; 133.5 (C_5) ; 139.2 (C_6) ; 148.3 (C_2) ; 151.3 (C_4) ; 165.5 (C_{10}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2982, 2252, 1739, 1409, 1254, 1200, 1019.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.0738, exp. : 253.0737.

4-(4-Chloropyridin-3-yl)-2-cyanobutanoate d'éthyle **223**

Sous atmosphère d'argon, 98 mg (0.42 mmol) du composé **185** sont mis en réaction avec 0.2 mL (2.1 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 4 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 60/40), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 10%

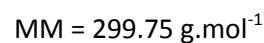
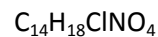
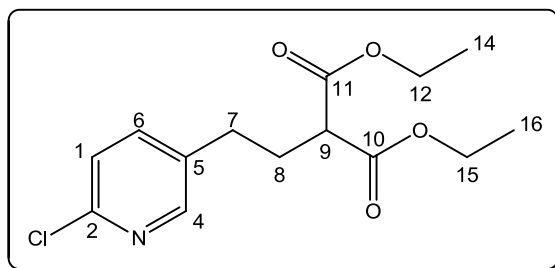
Rf : 0.43 (AcOEt/EP : 70/30).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 134 (t, J = 7.1Hz, 3H, H_{16}) ; 2.26-2.32 (m, 2H, H_8) ; 2.92-3.04 (m, 2H, H_7) ; 3.54 (t, J = 6.9Hz, 1H, H_9) ; 4.27 (q, J = 7.1Hz, 2H, H_{15}) ; 7.33 (d, J = 5.2Hz, 1H, H_1) ; 8.41 (d, J = 5.2Hz, 1H, H_2) ; 8.48 (s, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.0 (C_{16}) ; 27.9 (C_7) ; 29.1 (C_8) ; 36.9 (C_9) ; 63.1 (C_{15}) ; 115.9 (C_{13}) ; 124.7 (C_1) ; 133.1 (C_5) ; 143.9 (C_6) ; 149.3 (C_2) ; 151.2 (C_4) ; 165.4 (C_{10}).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2982, 2252, 1739, 1409, 1254, 1200, 1019.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.0738, exp. : 253.0737.

2-(2-(6-Chloropyridin-3-yl)éthyl)malonate de diéthyle **224**

Sous atmosphère d'argon, 87 mg (0.31 mmol) du composé **186** sont mis en réaction avec 0.16 mL (1.5 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 4 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 20%

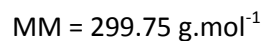
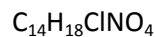
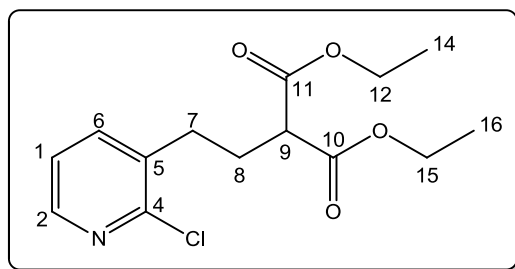
Rf : 0.81 (AcOEt/EP : 70/30).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H, H_{14} et H_{16}) ; 2.17-2.23 (m, 2H, H_8) ; 2.64-2.68 (m, 2H, H_7) ; 3.32 (t, J = 7.4Hz, 1H, H_9) ; 4.15-4.26 (m, 4H, H_{12} et H_{15}) ; 7.26 (t, J = 8.2Hz, 1H, H_1) ; 7.50 (dd, J = 8.2Hz, J = 2.5Hz, 1H, H_6) ; 8.22 (d, J = 2.5Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.1 (C_{14} et C_{16}) ; 29.7 (C_7) ; 29.8 (C_8) ; 51.0 (C_9) ; 61.6 (C_{12} et C_{15}) ; 124.1 (C_1) ; 134.9 (C_5) ; 138.8 (C_6) ; 149.5 (C_4) ; 149.6 (C_2) ; 168.9 (C_{10} et C_{11}).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2982, 1723, 1457, 1146, 1106, 1023.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.0997, exp. : 300.0998 ; m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.0816, exp. : 322.0815.

2-(2-(2-Chloropyridin-3-yl)éthyl)malonate de diéthyle **225**

Sous atmosphère d'argon, 87 mg (0.31 mmol) du composé **186** sont mis en réaction avec 0.16 mL (1.5 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 4 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 80/20), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 15%

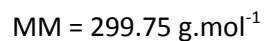
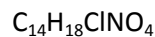
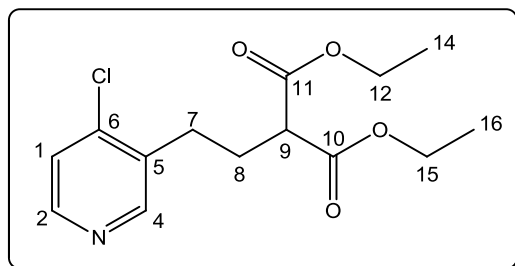
Rf : 0.72 (AcOEt/EP : 70/30).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.28 (t, J = 7.1Hz, 6H, H_{14} et H_{16}) ; 2.21-2.27 (m, 2H, H_8) ; 2.78-2.82 (m, 2H, H_7) ; 3.37 (t, J = 7.4Hz, 1H, H_9) ; 4.22 (q, J = 7.1Hz, 4H, H_{12} et H_{15}) ; 7.20 (dd, J = 7.5Hz, J = 4.8Hz, 1H, H_1) ; 7.58 (dd, J = 7.5Hz, J = 1.8Hz, 1H, H_6) ; 8.27 (dd, J = 4.8Hz, J = 1.8Hz, 1H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.0 (C_{14} et C_{16}) ; 28.0 (C_8) ; 30.7 (C_7) ; 51.3 (C_9) ; 61.4 (C_{12} et C_{15}) ; 122.6 (C_1) ; 134.9 (C_5) ; 139.0 (C_6) ; 147.7 (C_2) ; 151.3 (C_4) ; 168.9 (C_{10} et C_{11}).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2982, 1723, 1457, 1146, 1106, 1023.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.0997, exp. : 300.0998 ; m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNNO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.0816, exp. : 322.0815.

2-(2-(4-Chloropyridin-3-yl)éthyl)malonate de diéthyle **226**

Sous atmosphère d'argon, 87 mg (0.31 mmol) du composé **186** sont mis en réaction avec 0.16 mL (1.5 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 4 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 10 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 60/40), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 18%

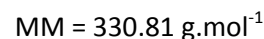
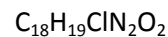
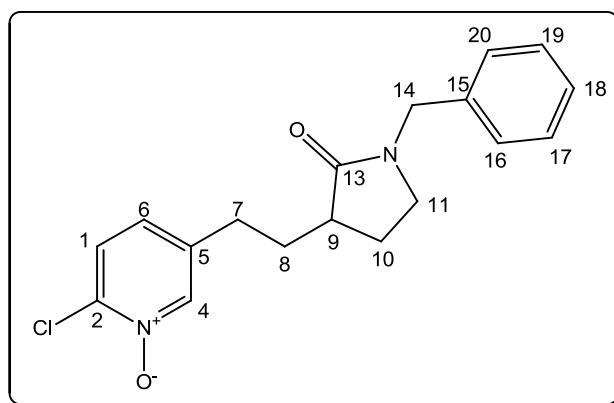
Rf : 0.52 (AcOEt/EP : 70/30).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.29 (t, J = 7.1Hz, 6H, H_{14} et H_{16}) ; 2.20-2.26 (m, 2H, H_8) ; 2.80-2.84 (m, 2H, H_7) ; 3.38 (t, J = 7.4Hz, 1H, H_9) ; 4.18-4.26 (m, 4H, H_{12} et H_{15}) ; 7.29 (d, J = 4.8Hz, 1H, H_1) ; 8.41 (d, J = 4.8Hz, 1H, H_2) ; 8.48 (s, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 14.0 (C_{14} et C_{16}) ; 28.2 (C_8) ; 23.4 (C_7) ; 51.3 (C_9) ; 61.9 (C_{12} et C_{15}) ; 124.6 (C_1) ; 134.4 (C_5) ; 143.8 (C_6) ; 148.8 (C_2) ; 151.3 (C_4) ; 168.9 (C_{10} et C_{11}).

IR (ATR-D)^{cm⁻¹} : ν = 2982, 1723, 1457, 1146, 1106, 1023.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.0997, exp. : 300.0998 ; m/z calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.0816, exp. : 322.0815.

5-(2-(1-Benzyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)éthyl)-2-chloropyridine 1-oxide **227**

Sous atmosphère d'argon, 77 mg (0.25 mmol) du composé **213** sont mis en solution dans 2 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Cette solution est refroidie à 0°C puis sont ajoutés 66 mg (0.29 mmol, pureté $\leq 77\%$) d'acide métachloroperbenzoïque. Le milieu réactionnel est agité 15 heures à température ambiante. Après l'ajout de 5 mL d'eau distillée, la phase organique est récupérée puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies et séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane pur puis dichlorométhane/ méthanol 95/05 jusqu'à 90/10), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 74%

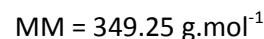
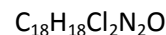
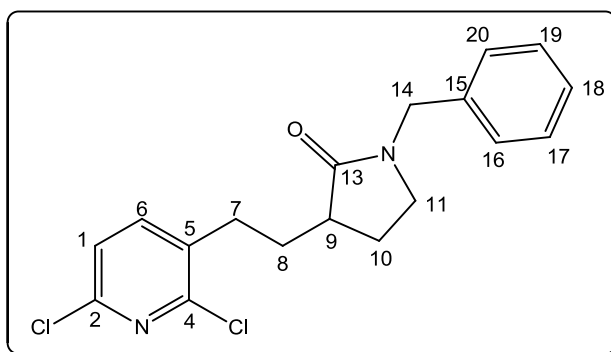
Rf : 0.38 (DCM/MeOH : 90/10).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.61-1.77 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.14-2.24 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.40-2.48 (m, 1H, H_9) ; 2.75 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H, H_7) ; 3.18-3.22 (m, 2H, H_{11}) ; 4.42 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H, H_{14}) ; 4.49 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H, H_{14}) ; 7.13 (dd, $J = 8.4\text{Hz}$, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H, H_6) ; 7.21-7.35 (m, 5H, H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 7.41 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H, H_1) ; 8.25 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 25.0 (C_{10}) ; 29.7 (C_7) ; 32.1 (C_8) ; 40.6 (C_9) ; 44.7 (C_{11}) ; 46.8 (C_{14}) ; 126.6 (C_1) ; 126.8 (C_6) ; 127.6 (C_{18}) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 128.7 (2C_{Ar}) ; 136.3 (C_2) ; 138.7 (C_{15}) ; 139.5 (C_5) ; 140.2 (C_4) ; 175.6 (C_{13}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 3438, 2930, 1661, 1482, 1453, 1260, 1162, 1082.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 331.1208, exp. : 331.1208; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 353.1027, exp. : 353.1028.

1-Benzyl-3-(2-(2,6-dichloropyridin-3-yl)éthyl)pyrrolidin-2-one **228**

Sous atmosphère d'argon, 41 mg (0.15 mmol) du composé **227** sont mis en réaction avec 70 μL (0.75 mmol) d'oxychlorure de phosphoryle. Cette solution est chauffée à 110°C pendant 5 heures. Après l'évaporation de l'oxychlorure de phosphoryle, le brut réactionnel est introduit dans de la glace puis la solution aqueuse est basifiée à pH 14 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 2 M. Après l'ajout de 5 mL de dichlorométhane, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont recueillies, séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole pur puis éther de pétrole/acétate d'éthyle 99/01 jusqu'à 30/70), le produit désiré est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Rendement : 54%

Rf : 0.33 (EP/AcOEt : 50/50).

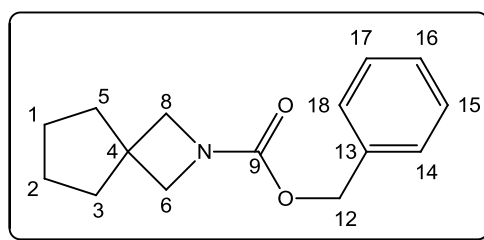
RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.68-1.80 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.11-2.28 (m, 2H, H_8 et H_{10}) ; 2.45-2.53 (m, 1H, H_9) ; 2.86 (t, J = 7.9Hz, 2H, H_7) ; 3.20-3.24 (m, 2H, H_{11}) ; 4.42 (d, J = 14.6Hz, 1H, H_{14}) ; 4.50 (d, J = 14.6Hz, 1H, H_{14}) ; 7.22-7.35 (m, 6H, H_1 , H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_{19} et H_{20}) ; 7.62 (d, J = 7.9Hz, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) : δ = 24.9 (C_{10}) ; 29.9 (C_7) ; 30.9 (C_8) ; 41.1 (C_9) ; 44.8 (C_{11}) ; 46.8 (C_{14}) ; 123.2 (C_1) ; 127.6 (C_{18}) ; 128.1 (2C_{Ar}) ; 128.7 (2C_{Ar}) ; 134.6 (C_5) ; 136.4 (C_{15}) ; 141.2 (C_6) ; 147.8 (C_2) ; 149.9 (C_4) ; 175.8 (C_{13}).

IR (ATR-D) $^{\text{cm}^{-1}}$: ν = 2928, 1676, 1423, 1261, 1132.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 349.0869, exp. : 349.0872; m/z calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 371.0688, exp. : 371.0690.

2-Azaspiro[3.4]octane-2-carboxylate de benzyle **229**



$C_{15}H_{19}NO_2$

MM = 245.32 g.mol⁻¹

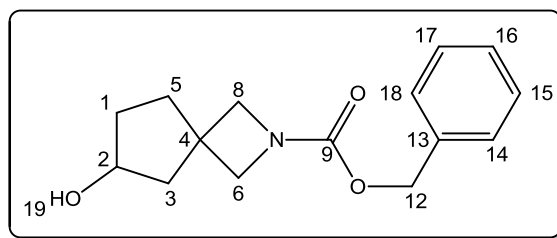
Aspect: huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.58-1.61 (m, 4H, **H₃** et **H₅**) ; 1.74-1.78 (m, 4H, **H₁** et **H₂**) ; 3.83 (s, 4H, **H₆** et **H₈**) ; 5.10 (m, 2H, **H₁₂**) ; 7.30-7.36 (m, 5H, **H_{Ar}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 24.2 (2X CH₂, **C₁** et **C₂**) ; 38.0 (2X CH₂, **C₃** et **C₅**) ; 41.9 (**C₄**) ; 60.9 (2X CH₂, **C₆** et **C₈**) ; 66.6 (**C₁₂**) ; 128.0 (**C₁₆**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.6 (2**C_{Ar}**) ; 137.0 (**C₁₃**) ; 156.6 (**C₉**).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3065, 3033, 2949, 2871, 1708, 1415, 1367, 1130, 768.

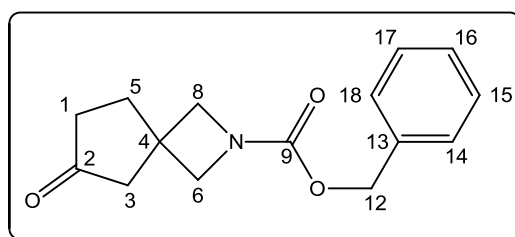
HRMS: (ESI): *m/z* calc. pour C₁₅H₂₀NO₂ [M+H]⁺ : 246.1489, exp. : 246.1493.

6-Hydroxy-2-azaspiro[3.4]octane-2-carboxylate de benzyle **230** $C_{15}H_{19}NO_3$ MM = 261.32 g.mol⁻¹**Aspect:** huile jaune

RMN ¹H (CD₃)Cl₃, 600MHz) : δ = 1.45-1.49 (m, 1H, H₅) ; 1.371-1.75 (m, 3H, H₃ et H₅) ; 1.90-1.94 (m, 2H, H₁) ; 3.-70-3.95 (m, 4H, H₆ et H₈) ; 4.09 (m, 1H, H₂) ; 4.46 (d, J = 3.4Hz, 1H, H₁₉) ; 5.01 (s, 2H, H₁₂) ; 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ar}).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 3420, 3065, 2950, 2874, 1688, 1421, 1138, 699.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₅H₂₀NO₃ [M+H]⁺ : 262.1438, exp. : 262.1438.

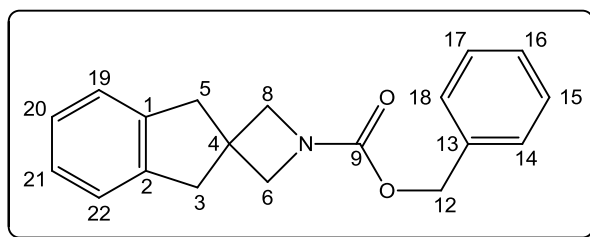
6-Oxo-2-azaspiro[3.4]octane-2-carboxylate de benzyle **231** $C_{15}H_{17}NO_3$ MM = 259.30 g.mol⁻¹**Aspect:** huile incolore

RMN ¹H (CD₃)Cl₃, 400MHz) : δ = 2.17-2.21 (m, 2H, H₅) ; 2.27-2.30 (m, 2H, H₁) ; 2.45 (s, 2H, H₃) ; 3.92-3.97 (m, 4H, H₆ et H₈) ; 5.11 (m, 2H, H₁₂) ; 7.29-7.38 (m, 5H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101MHz) : δ = 34.4 (C₅) ; 37.8 (C₁) ; 49.1 (C₃) ; 59.8 (2XCH₂, C₆ et C₈) ; 66.8 (C₁₂) ; 128.0 (2C_{Ar}) ; 128.1 (C₁₆) ; 128.5 (2C_{Ar}) ; 136.5 (C₁₃) ; 156.4 (C₉) ; 215.9 (C₂).

IR (ATR-D)^{cm-1} : ν = 2955, 2876, 1708, 1418, 1358, 1125, 1075, 699.

HRMS: (ESI): m/z calc. pour C₁₅H₁₈NO₃ [M+H]⁺ : 260.1281, exp. : 260.1284.

1',3'-Dihydrospiro[azétidine-3,2'-indène]-1-carboxylate de benzyle **232** $C_{19}H_{19}NO_2$ MM = 293.36 g.mol⁻¹**Aspect:** huile incolore**RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) :** δ = 3.15 (s, 4H, **H₃** et **H₅**) ; 3.97 (s, 4H, **H₆** et **H₈**) ; 5.12 (s, 2H, **H₁₂**) ; 7.17-7.38 (m, 9H, **H_{Ar}**).**RMN ¹³C (CDCl₃, 63MHz) :** δ = 41.9 (**C₄**) ; 44.9 (2X CH₂, **C₃** et **C₅**) ; 61.5 (2X CH₂, **C₆** et **C₈**) ; 66.7 (**C₁₂**) ; 124.7 (2**C_{Ar}**) ; 126.9 (2**C_{Ar}**) ; 128.1 (2**C_{Ar}**) ; 128.1 (**C₁₆**) ; 128.6 (2**C_{Ar}**) ; 136.9 (**C₁₃**) ; 141.5 (2X CH, **C₁** et **C₂**) ; 156.7 (**C₉**).**IR (ATR-D)^{cm-1} :** ν = 3066, 3034, 2950, 2871, 1699, 1417, 1362, 1131, 769.**HRMS:** (ESI): *m/z* calc. pour C₁₉H₂₀NO₂ [M+H]⁺ : 294.1488, exp. : 294.1491; *m/z* calc. pour C₁₉H₁₉NNaO₂ [M+Na]⁺ : 316.1308, exp. : 316.1308.

Références bibliographiques

1. Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. "The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673.
2. Baeyer, A. "Systematik und Nomenclatur bicyclischer Kohlenwasserstoffe" *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3771.
3. IUPAC, *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F and H*, Pergamon Press, Oxford, **1979**.
4. IUPAC, *Axial Chirality dans Compendium of Chemical Terminology ("Gold Book")*, 2^e ed. **1997**.
5. Carreira, E. M.; Fessard, T. C. "Four-membered ring-containing spirocycles: synthetic strategies and opportunities" *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257.
6. Lovering, F. "Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity" *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 515.
7. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. "Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success" *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
8. Galliford C. V.; Scheidt, K. A. "Pyrrolidinyl-spirooxindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748.
9. Manske, R. H. F. *The Alkaloids*, Vol. 14, Academic Press, New York, **1973**.
10. Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. "Horsfiline, an oxindole alkaloid from *Horsfieldia superba*" *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527.
11. Bassleer, R.; Depauw-Gillet, M. C.; Massart, B.; Marnette, J.-M.; Wiliquet, P.; Caprasse, M.; Angenot, L. "Effets de trois Alcaloïdes Extraits du *Strychnos usambarensis* sur des Cellules Cancéreuses en Culture" *Planta Med.* **1982**, *45*, 123.
12. Yang, J.; Wearing, X. Z.; Le Quesne, P. W.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M. "Enantiospecific Synthesis of (+)-Alstonisine via a Stereospecific Osmylation Process" *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 1431.
13. Sakai, S.; Aimi, N.; Yamaguchi, K.; Ohhira, H.; Hori, K.; Haginiwa, J. "Gardneria alkaloids -IX structures of chitosenine and three other minor bases: From *Gardneria multiflora makino*" *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 715.
14. Marti, C.; Carreira, E. M. "Construction of Spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – Recent Applications to the Synthesis of Oxindole Alkaloids" *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.
15. (a) Malinakova, H. C.; Liebeskind, L. S. "Enantiocontrolled Synthesis of Spirooxindoles Based on the [5 + 2] Cycloaddition of a Tp(CO)₂Mo(pyridinyl) Scaffold (Tp = Hydridotrispyrazolylborate)" *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4083. (b) Trost, B. M.; Brennan, M. K. "Palladium Asymmetric Allylic Alkylation of Prochiral Nucleophiles: Horsfiline" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027. (c) Galliford, C. V.; Martenson, J. A.; Stern, C.; Scheidt, K. A. "A highly diastereoselective, catalytic three-component assembly reaction for the synthesis of spiropyrrolidinylloxindoles" *Chem. Commun.* **2007**, 631.
16. Gorman, M.; Neuss, N.; Biemann, K. "Asymmetric Total Synthesis of Vindorosine, Vindoline and Key Vinblastine Analogues" *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1058.
17. (a) Jordan, M. A.; Thrower, D.; Wilson, L. "Mechanism of Inhibition of Cell Proliferation by Vinca Alkaloids" *Cancer Research*, **1991**, *51*, 2212; (b) Jordan, M.A.; Wilson, L. "Microtubules as a target for anticancer drugs" *Nature Reviews Cancer*, **2004**, *4*, 253.
18. Fahy, J.; Hellier, P.; Breillout, F.; Bailly, C. "Vinflunine: discovery and synthesis of a novel microtubule inhibitor" *Semin. Oncol.* **2008**, *35*, S3.
19. Hubert, J. G.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. Synthesis of the Spirocyclic Framework of Sesterterpenoid Natural Products *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2715.
20. Huang, J.; Yang, J. R.; Zhang, J.; Yang, J. "Total Synthesis of the Potent cAMP Signaling Agonist (-)-Alotaketol A" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8806.
21. Xuan, M.; Paterson, I.; Dalby, S. "Total Synthesis of Alotaketol A" *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5492.
22. Smith, L. K.; Baxendale, I. R. "Total syntheses of natural products containing spirocarbocycles" *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 9907.
23. White, D. E.; Stewart, I. C.; Seashore-Ludlow, B. A.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. "A general enantioselective route to the chamigrene natural product family" *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4668.
24. (a) Campos, A.; Souza, C. B.; Lhullier, C.; Falkenberg, M.; Schenkel, E. P. Ribeiro-do-Velle, R. M.; Siqueira, J. M. "Anti-tumour effects of elatol, a marine derivative compound obtained from red algae *Laurencia microcladia*" *J. Pharm. Pharmacol.* **2012**, *64*, 1146. (b) Martín, J. D.; Pérez, C.; Ravelo, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7801. (c) König, G. M.; Wright, A. D. "Laurencia rigida: Chemical Investigations of Its Antifouling Dichloromethane Extract" *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 967.
25. White, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. "The Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Elatol" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810.

- 26 Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. "Halichlorine, an inhibitor of VCAM-1 induction from the marine sponge *Halichondria okadai* Kadata" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867.
- 27 Ma, A.-J.; Tu, Y.-Q.; Peng, J.-B.; Dou, Q.-Y.; Hou, S.-H.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. "Total Synthesis of (–)-FR901483" *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3604.
- 28 Zheng, Y. J.; Tice, C. M. "The utilization of spirocyclic scaffolds in novel drug discovery" *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, *1*, 831.
- 29 Jat, J. L.; Paudyal, M. P.; Gao, H.; Xu, Q.-L.; Yousufuddin, M.; Devarajan, D.; Ess, D. H.; Kurti, L.; Falck, J. R. "Direct stereospecific synthesis of unprotected N-H and N-Me aziridines from olefins" *Science* **2014**, *343*, 61.
- 30 Wang, Y.; Liu, J.; Dransfield, P. J.; Zhu, L.; Wang, Z.; Du, X.; Jiao, X.; Su, Y.; Li, A.-R.; Brown, S. P.; Kasparian, A.; Vimolratana, M.; Yu, M.; Pattaropong, V.; Houze, J. B.; Swaminath, G.; Tran, T.; Nguyen, K.; Guo, Q.; Zhang, J.; Zhuang, R.; Li, F.; Miao, L.; Bartberger, M. D.; Correll, T. L.; Chow, D.; Wong, S.; Luo, J.; Lin, D. C.-H.; Medina, J. C. "Discovery and Optimization of Potent GPR40 Full Agonists Containing Tricyclic Spirocycles" *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 551.
- 31 Priyadarshini, K.; Keerthi Aparajitha, U. "Paclitaxel Against Cancer: A Short Review" *Med Chem.* **2012**, *2*, 139.
- 32 Du, J.; Chun, B.-K.; Mosley, R. T.; Bansal, S.; Bao, H.; Espiritu, C.; Lam, A. M.; Murakami, E.; Niu, C.; Micolochick Steuer, H. M.; Furman, P. A.; Sofia, M. J. "Use of 2'-Spirocyclic Ethers in HCV Nucleoside Design" *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1826.
- 33 Knox, C.; Law, V.; Jewison, T.; Liu, P.; Ly, S.; Frolkis, A.; Pon, A.; Banco, K.; Mak, C.; Neveu, V.; Djoumbou, Y.; Eisner, R.; Guo, A. C.; Wishart, D. S. "DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs" *Nucleic Acids Res.* **2011**, *39*, D1035.
- 34 Wang, S.; Zhao, Y.; Bernard, D.; Aguilar, A.; Kumar, S. "Targeting the MDM2-p53 Protein-Protein Interaction for New Cancer Therapeutics" *Top. Med. Chem.* **2012**, *8*, 57.
- 35 Zhao, Y.; Bernard, D.; Wang, S. "Small Molecule Inhibitors of MDM2-p53 and MDMX-p53 Interactions as New Cancer Therapeutics" *BioDiscovery* **2013**, *8*, 4.
- 36 Zhang, Z.; Chu, X.-J.; Liu, J.-J.; Ding, Q.; Zhang, J.; Bartkovitz, D.; Jiang, N.; Karnachi, P.; So, S.-S.; Tovar, C.; Filipovic, Z. M.; Higgins, B.; Glenn, K.; Packman, K.; Vassilev, L.; Graves, B. "Discovery of Potent and Orally Active p53-MDM2 Inhibitors RO5353 and RO2468 for Potential Clinical Development" *ACS Med. Chem. Lett.*, **2014**, *5*, 124.
- 37 Fang, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. "Conformational restriction: an effective tactic in 'follow-on'-based drug discovery" *Future Med. Chem.* **2014**, *6*, 885.
- 38 Sannigrahi, M. "Stereocontrolled synthesis of spirocyclics" *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9007.
- 39 Kotha, S.; Deb, A. C.; Chandra, D.; Lahiri, L.; Manivannan, E. "Selected Synthetic Strategies to Spirocyclics" *Synthesis* **2009**, 165.
- 40 Dake, G. "Recent approaches to the construction of 1-azaspiro[4.5]decanes and related 1-azaspirocycles" *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467.
- 41 Rios, R. "Enantioselective methodologies for the synthesis of spiro compounds" *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060.
- 42 Provencal, D. P.; Leahy, J. W. "Convenient Construction of Cyclopentanones via "Cyclopentannulation" of Carbonyls" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5496.
- 43 Dauben, W. G.; Hart, D. J. "A general method of preparing functionalized spirocycles. Synthesis of spirovetivane sesquiterpenes" *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7307.
- 44 Schetter, B.; Mahrwald, R. "Modern aldol methods for the total synthesis of polyketides" *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7506.
- 45 Machajewski, T.; Wong, C. "The Catalytic Asymmetric Aldol Reaction" *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1352.
- 46 Corey, E. J.; Boger, D. L. "New annulation processes for fused and spiro rings based on the chemistry of benzothiazoles" *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 13.
- 47 Yeston, J. "A light approach to C-N bond formation" *Science* **2016**, *353*, 258.
- 48 Imanishi, T.; Kurumada, T.; Maezaki, N.; Sugiyama, K.; Iwata, C. "Highly enantioselective construction of a quaternary carbon centre by the Pummerer-type reaction: a total synthesis of (–)-sibirine" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1409.
- 49 (a) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbo, G.; Peidro, E.; Sole, D. "A new synthetic entry to the tricyclic skeleton of FR901483 by palladium-catalyzed cyclization of vinyl bromides with ketone enolates" *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8387. (b) Bonjoch, J.; Diaba, V.; Puigbo, G.; Sole, D.; Segarra, V.; Santamaría, L.; Beleta, J.;

- Ryder, H.; Palacios, J.-M. "Synthesis and biological evaluation of a conformationally free seco-analogue of the immunosuppressant FR901483" *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2891.
- 50 D'Yakov, V. A.; Trapeznikova, O. A.; Meijere, A.; Dzhemilev, U. M. "Metal Complex Catalysis in the Synthesis of Spirocarbocycles" *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 5775.
- 51 Franz, A. K.; Hanhan, N. V.; Ball-Jones, N. R. "Asymmetric Catalysis for the Synthesis of Spirocyclic Compounds" *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 540.
- 52 Ashimori, A.; Overman, L. E. "Catalytic asymmetric synthesis of quaternary carbon centers. Palladium-catalyzed formation of either enantiomer of spirooxindoles and related spirocyclics using a single enantiomer of a chiral diphosphine ligand" *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571.
- 53 (a) Trost, B. M.; Lee, D. C.; Rise, F. "A new palladium catalyst for intramolecular carbametalations of enynes" *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651. (b) Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701.
- 54 Corkey, B. K.; Toste, F. D. "Palladium-Catalyzed Enantioselective Cyclization of Silyloxy-1,6-Enynes" *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2764.
- 55 Pages, L.; Llebaria, A.; Camps, F.; Molins, E.; Miravittles, C.; Moreto, J. "Ring-fused and spiro cyclopentenones by Ni(CO)₄-promoted intermolecular carbonylative cycloaddition of acetylenes with 3-halo- and 1-(halomethyl)cycloalkenes" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10449.
- 56 MacKay, J. A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. "Rapid Synthesis of the N-Methylwelwitindolinone Skeleton" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421.
- 57 (a) Hurtley, W. R. H. "CCXLIV.—Replacement of halogen in orthobromo-benzoic acid" *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870. (b) Aalten, H.L.; Van Koten, G.; Goubitz, K.; Stam, C. H. "The hurtley reaction" *Organometallics*, **1989**, *8*, 2293. (c) Evano, G.; Blanchard, N. *Copper-mediated cross-coupling reactions* (chapitre 8.), **2013**.
- 58 Xu, Z.; Huang, K.; Liu, T.; Xie, M.; Zhang, H. "Synthesis of spirocyclic β -keto-lactams: copper catalyzed process" *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4923.
- 59 Kondakov, D. Y.; Wang, S.; Negishi, E.-I. "Titanium-catalyzed cascade carboalumination of 2-alkyl-substituted dienes and related trienes" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3803.
- 60 Yamaura, Y.; Hyakutake, M.; Mori, M. "Synthesis of Heterocycles Using Zirconium-Catalyzed Asymmetric Diene Cyclization" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7615.
- 61 (a) Semmelhack, M. F.; Yamashita, A. "Arene-metal complexes in organic synthesis: synthesis of acorenone and acorenone B" *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5924. (b) Semmelhack, M.F.; Harrison, J. J.; Thebtaranonth, Y. "Formation of 3-substituted cyclohexenones by nucleophilic addition to anisole-chromium complexes" *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3275.
- 62 Posner, G. H.; Hamill, T. G. "An asymmetric total synthesis of fragrant spiro[4.5]decane sesquiterpene (-)-.beta.-vetivone via an enantiomerically pure vinylic sulfoxide" *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6031.
- 63 Sakata, Y.; Nakashima, S.; Goto, Y.; Tatemitsu, H.; Misumi, S. "Synthesis of completely fixed porphyrin-quinone compounds and the mutual orientation effect on electron transfer" *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8979.
- 64 (a) Naik, S. N.; Pandey, B.; Ayyangar, N. R. "Ptc Induced Strategy for a Model Spiro-Compound Related to Fredericamycin A" *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 633. (b) Kotha, S.; Deb, A. C.; Chattopadhyay, S. "Design and Synthesis of Spirocyclics Via the Diels Alder Reaction and Ring-Opening Cross-Metathesis as Key Steps" *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 128.
- 65 Canonne, P.; Boulanger, R.; Angers, P. "A novel synthesis of unsaturated spiro compounds based on reactions of bifunctional organometallic reagents" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5861.
- 66 Suemune, H.; Takahashi, Y.; Sakai, K. J. "Activation of carbonyl function by 1,2-diol; novel asymmetric spirocyclization based on acid-catalysed conjugate addition" *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1858.
- 67 d'Angelo, J.; Ferroud, C.; Riche, C.; Chiaroni, A. "An efficient asymmetric spiroannulation process" *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6511.
- 68 (a) Yamamoto, Y.; Furuta, T. "A multistep rearrangement from 2,2-disubstituted-1,3-cyclohexanediones to 3-substituted 2-cyclohexenones via phosphonate anions and its application to a formal synthesis of (.+.-)-.alpha.-acoradiene" *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3971. (b) Schinzer, D.; Allagianis, C.; Wichmann, S. "Stereoselective cyclizations of allylsilanes and —stannanes" *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3851.
- 69 Brands, K. M. J.; DiMichele, L. M. "An efficient and stereoselective construction of the core structure of the manzamines via an intramolecular Michael reaction" *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1677.
- 70 (a) Huang, H.; Forsyth, C. J. "Anti Selective Spirocarbomercuration: Synthesis and Stereochemistry of the Spirobicyclic Sesquiterpenes Spirojatamol and Erythrodiene" *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2773 (b) Huang, H.; Forsyth, C. J. "A stereoselective total synthesis of (\pm)-erythrodiene" *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7889.
- 71 G Tanner, D.; He, H. M. "Enantioselective total synthesis of (+)-nitramine" *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4309.

- 72 Schrock, R. R. "High-oxidation-state molybdenum and tungsten alkylidyne complexes" *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342.
- 73 Hérisson, J.-L. ; Chauvin, Y. "Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfines acycliques" *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
- 74 Lemieux, R. M.; Devine, P. N.; Mechelke, M. F.; Meyers, A. I. "An Asymmetric Route to Novel Chiral Cyclohexenones with Spiro-Connected Cyclopentenones. Further Utility of Chiral Bicyclic Thiolactams and the [3,3] Thio-Claisen Products" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3585.
- 75 Hammer, K.; Undheim, K. "Ruthenium(II) in ring closing metathesis for the stereoselective preparation of cyclic 1-amino-1-carboxylic acids" *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2309.
- 76 Wright, D. L.; Schulte, J. P. II; Page, M. A. "An Imine Addition/Ring-Closing Metathesis Approach to the Spirocyclic Core of Halichlorine and Pinnaic Acid" *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847.
- 77 Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. "Synthesis of the tricyclic core of halichlorine" *Chem. Commun.* **2004**, 1222.
- 78 Arimoto, H.; Hayakawa, I.; Uemura, D. "Synthesis of (±)-Pinnaic Acid" *Heterocycles* **2003**, *59*, 441.
- 79 Diels, O.; Alder, K. "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe" *Eur. J. Org. Chem.* **1928**, 460, 98.
- 80 Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. "Studies toward (-)-Gymnodimine: Concise Routes to the Spirocyclic and Tetrahydrofuran Moieties" *Org. Lett.* **2000**, *2*, 763.
- 81 Knölker, H.-J.; Jones, P. G.; Graf, R. "Cycloadditions of Allylsilanes, Part 8.1 Diastereoselective Synthesis of Spirocyclopentanes by Lewis Acid Promoted [3+2] Cycloaddition of Allyltriisopropylsilane and 2-Alkylidenecycloalkan-1-ones" *Synlett* **1996**, 1155.
- 82 (a) Pearson, W. H.; Ren, Y. "Synthetic Studies on Lepadiformine Using the 2-Azaallyl Anion Method" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 688.(b) Pearson, W. H.; Barta, N. S.; Kampf, J. W. "Synthetic studies on the perhydropyrrolo[2,1-j]quinoline marine alkaloids lepadiformine and cylindricine C using a 2-azapentadienyl anion cycloaddition. Synthesis of 2,13-diepilepadiformine (or 2-epi-11-deoxycylindricine C)" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3369.
- 83 Werner, K. M.; de los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. "A Convergent Stereoselective Synthesis of the Putative Structure of the Marine Alkaloid Lepadiformine via an Intramolecular Nitrone/1,3-Diene Dipolar Cycloaddition" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 686.
- 84 (a) Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. "Efficient Synthesis of the Azaspirocyclic Core Structure of Halichlorine and Pinnaic Acid by Intramolecular Acylnitroso Ene Reaction" *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3249. (b) Keck, G. E.; Webb, R. R. "Alkaloid synthesis via intramolecular ene reactions. 1. Application to (.+.-)-crinane" *J. Am. Chem.Soc.* **1981**, *103*, 3173. (c) Keck, G. E.; Webb, R. R.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1302. (d) Keck, G. E.; Yates, J. B. "A novel synthesis of (.+.-)-perhydrohistrionicotoxin" *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3590.
- 85 Tietze, L. F.; Steck, P. L. "A Domino Spirocyclization to Form Lactams" *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4353.
- 86 Flick, A. C.; Padwa, A. "A conjugate addition-dipolar cycloaddition approach towards the synthesis of various alkaloids" *ARKIVOC* **2011**, 137.
- 87 Shanmugam, P.; Srinivasan, R.; Rajagopalan, K. "Synthesis of functionalised bicyclo[4.4.0] and spiro [5.4] compounds by tin-mediated radical cyclization" *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11685.
- 88 Malnuit, V.; Parmenon-Martinat, C.; Lefoulon, F.; Guillaumet, G. *résultats non publiés*.
- 89 Manfred Hesse, *Alkaloids, Nature's Curse of Blessing*, Wiley – VCH, **2002**.
- 90 He, S.; Ye, Z.; Dobbelaar, P. H.; Sebhat, I. K.; Guo, L.; Liu, J.; Jian, T.; Lai, Y.; Franklin, C. L.; Bakshi, R. K.; Dellureficio, J. P.; Hong, Q.; Weinberg, D. H.; MacNeil, T.; Tang, R.; Strack, A. M.; Tamvakopoulos, C.; Peng, Q.; Miller, R. R.; Stearns, R. A.; Chen, H. Y.; Chen, A. S.; Fong, T. M.; Wyvratt Jr., M. J.; Nargund, R. P. "Spiroindane based amides as potent and selective MC4R agonists for the treatment of obesity" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4399.
- 91 Brehm, C.; Zimmerman, P. J.; Senn-Bilfinger, J.; Palmier, A.; Buhr, W.; Simon, W.-A.; Postius, S. Kromer, W. Patent WO2008071765, **2008** - Chem. Abstr. 2008, 149:79602.
- 92 Ternon, M.; Outurquin, F.; Paulmier, C. "Synthesis of 3- and 4-substituted cyclic α -amino acids structurally related to ACPD" *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 10259.
- 93 Berger, R.; Rabbat, P. M. A.; Leighton, J. L. "Toward a Versatile Allylation Reagent: Practical, Enantioselective Allylation of Acylhydrazones Using Strained Silacycles" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9596.
- 94 (a) Friestad, G. K.; Ding, H. "Asymmetric Allylsilane Additions to Enantiopure N-Acylhydrazones with Dual Activation by Fluoride and In(OTf)₃" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4491. (b) Ding, H.; Friestad, G. K. "Trifluoroacetyl-Activated Nitrogen–Nitrogen Bond Cleavage of Hydrazines by Samarium(II) Iodide" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 637.

- 95 Borg, G.; Cognan, D. A.; Ellman, J. A. "One-pot asymmetric synthesis of tert-butanefulfinyl-protected amines from ketones by the in situ reduction of tert-butanefulfinyl ketimines" *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6709.
- 96 Colyer, J. T.; Andersen, N. G.; Tedrow, J. S.; Soukup, T. S.; Faul, M. M. "Reversal of Diastereofacial Selectivity in Hydride Reductions of N-tert-Butanefulfinyl Imines" *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6859.
- 97 Minidis, A.; Rahm, F.; Viklund, J. Patent WO2013054108, **2013** – Chem. Abstr. 2013, 158:590123.
- 98 Kawanami, T.; Karns, A. S.; Adams, C. M.; Serrano-Wu, M. "Efficient preparation of Ellman's imines from trifluoromethyl ketones promoted by zirconium(IV) tert-butoxide" *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7202.
- 99 Kuznetsov, N. Y.; Khrustalev, V. N.; Strelkova, T. V.; Bubnov, Y. N. "Diastereoselective In and Zn-mediated allylation of pyrazol-4-yl derived (R)-tert-butanefulfinyl imines: synthesis of enantiomerically pure 6-(pyrazol-4-yl)-piperidin-2,4-diones" *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 667.
- 100 (a) Cromwell, N. H.; Phillips, B. "The azetidines. Recent synthetic developments" *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 331. (b) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. "Novel Syntheses of Azetidines and Azetidines" *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988.
- 101 Pappo, R.; Allen, D. S., Jr.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. "Notes - Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds" *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.
- 102 Schönbein, C. F. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1840**, *10*, 706.
- 103 Ó Murchú, C. "Hydrogenolysis of benzylamine derivatives" *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3231.
- 104 Bertrand, M. B.; Wolfe, J. P. "A Concise Stereoselective Synthesis of Preussin, 3-epi-Preussin, and Analogues" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2353.
- 105 Ott, G. R.; Chen, X.; Duan, J.; Voss, M. E. Patent WO2002074738, **2002** – Chem. Abstr. 2002, 137:262960.
- 106 Tripathi, R. T.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Tiwari, V. K. "Recent Development on Catalytic Reductive Amination and Applications" *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1093.
- 107 Shendage, D. M.; Froehlich, R.; Haufe, G. "Highly Efficient Stereoconservative Amidation and Deamidation of α -Amino Acids" *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3675.
- 108 Lemieux, R. U.; Rudloff, E. "PERIODATE-PERMANGANATE OXIDATIONS: I. OXIDATION OF OLEFINS" *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701.
- 109 Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. "A greatly improved procedure for ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of organic compounds" *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.
- 110 Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. "A General, Highly Enantioselective Method for the Synthesis of D and L α -Amino Acids and Allylic Amines" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225.
- 111 Piccialli, V. "Ruthenium Tetroxide and Perruthenate Chemistry. Recent Advances and Related Transformations Mediated by Other Transition Metal Oxo-species" *Molecules* **2014**, *19*, 6534.
- 112 (a) Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. "Osmium Tetroxide-Promoted Catalytic Oxidative Cleavage of Olefins: An Organometallic Ozonolysis" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824. (b) Okumoto, H.; Ohtsuko, K.; Banjaya, S. "Use of the Composite Material RuO₂/BaTi₄O₉ as an Environmentally Benign Solid Catalyst for the Oxidative Cleavage of Olefins" *Synlett*, **2007**, 3201.
- 113 Bauer, A.; Weber, K-H. Patent DE2165310, **1973** – Chem. Abstr. 1973, 79:92300.
- 114 Ciofi, L.; Trabocchi, A.; Lalli, C.; Menchi, G.; Guarna, A. "One-pot sequential Ti-/Cu-catalysis for tandem amidation/Ullmann-type cyclization: synthesis of model benzodiazepine(di)ones promoted by microwave irradiation" *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2780.
- 115 Ooi, T.; Maruoka, K. dans *Science of Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, **2003**, Vol. 7, 225.
- 116 Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. "A mild, general method for conversion of esters to amides" *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171.
- 117 Huang, P-Q.; Zheng, X.; Deng, X-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9034.
- 118 Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. "Amide bond formation using an air-stable source of AlMe₃" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5767.
- 119 Hassner, A.; Wiegand, N. "Small rings. 29. Synthesis and ring expansion of vinylazetidines. A synthesis of hydroazocines" *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3652. (b) Roberto, D.; Alper, H. "Novel synthesis of pyrrolidinones by cobalt carbonyl catalyzed carbonylation of azetidines. A new ring-expansion-carbonylation reaction of 2-vinylazetidines to tetrahydroazepinones" *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7539.
- 120 Hwang, C. K.; Li, W. S.; Nicolaou, K. C. "Reactions of hydroxyl groups with tosylchloride-dimethylaminopyridine system. Direct synthesis of chlorides from hydroxycompounds" *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2295.
- 121 Nagumo, S.; Nishida, A.; Yamazaki, C.; Matoba, A.; Murashige, K.; Kawahara, N. "Total synthesis of antimuscarinic alkaloid, (\pm)-TAN1251A" *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4917.

- 122 Canonne, P. "A convenient synthesis of bridged azatricyclic anhydrides" *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1985.
- 123 Mascareñas, J. L.; Sarandeses, L. A.; Castedo, L.; Mouriño, A. "Palladium-catalysed coupling of vinyl triflates with enynes and its application to the synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃" *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 3485.
- 124 Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. "Reductive deprotection of allyl, benzyl and sulfonyl substituted alcohols, amines and amides using a naphthalene-catalysed lithiation" *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14355.
- 125 Shohji, N.; Kawaji, T.; Okamoto, S. "Ti(O-*i*-Pr)₄/Me₃SiCl/Mg-Mediated Reductive Cleavage of Sulfonamides and Sulfonates to Amines and Alcohols" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2626.
- 126 Bhat, C. "Synthetic Studies of Alkaloids Containing Pyrrolidine and Piperidine Structural Motifs" *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 192.
- 127 Fan, Q-H.; Chen, F.; He, Y. Patent CN102050688, **2011** – Chem. Abstr. 2011, 54:614805.
- 128 Branstrom, A.; Josyula, V. P. V. N.; Arnold, M. A.; Gerasyuto, A.; Karp, G.; Wang, J. Patent WO2013033228, **2013** –Chem. Abstr. 2013, 158:418678.
- 129 Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. "NEW ALDOL TYPE REACTION" *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011.
- 130 Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. "A General Method for the Preparation of N-Sulfonyl Aldimines and Ketimines" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179.
- 131 Caupène, C.; Chaume, G.; Ricard, L.; Brigaud, T. "Iodocyclization of Chiral CF₃-Allylmorpholinones: A Versatile Strategy for the Synthesis of Enantiopure α -Tfm-Prolines and α -Tfm-Dihydroxyprolines" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 209.
- 132 Franck, W. C.; Kim, Y. C.; Heck, R. F. "Palladium-catalyzed vinylic substitution reactions with heterocyclic bromides" *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2947.
- 133 Perie, J. J.; Laval, J. P.; Roussel, J.; Lattes, A. "Reaction d'aminomercuration—VII: Heterocyclisation intramoléculaire d'amines éthyleniques: Etude des différents paramètres" *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 675.
- 134 (a) Outurquin, F.; Pannecoucke, X.; Berthe, B.; Paulmier, C. "Stereocontrolled Synthesis of 1,2-Dialkyl-4-halopyrrolidines through PhSeX-Induced Cyclization of Secondary Homoallylamines" *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1007. (b) Franck, X.; Leleu, S.; Outurquin, F. "Regioselective synthesis of azetidines or pyrrolidines by selenium-induced cyclization of secondary homoallylic amines" *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4437.
- 135 Brown, H. C.; Zweifel, G. "A STEREOSPECIFIC CIS HYDRATION OF THE DOUBLE BOND IN CYCLIC DERIVATIVES" *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247.
- 136 Hwang, C. K.; Li, W. S.; Nicolaou, K. C. "Reactions of hydroxyl groups with tosylchloride-dimethylaminopyridine system. Direct synthesis of chlorides from hydroxycompounds" *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2295.
- 137 (a) Quinet, C.; Sampoux, L.; Markó, I. E. "Base-Catalysed Intramolecular Hydroamination of Vinyl Sulfides" *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1806. (b) Liu, W-X.; Chen, S-K.; Tian, J-M.; Tu, Y-Q.; Wang, S-H.; Zhang, F-M. "A Triazole Organocatalyst with Spiropyrrolidine Framework and its Application to the Catalytic Asymmetric Addition of Nitromethane to α,β -Unsaturated Aldehydes" *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3831.
- 138 Onoda, T.; Takikawa, Y.; Fujimoto, T.; Yasui, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. "First Total Synthesis of (+)-11-Hydroxyerythratidine" *Synlett* **2009**, 1041.
- 139 Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. "Chiral Oxazolopiperidone Lactams: Versatile Intermediates for the Enantioselective Synthesis of Piperidine-Containing Natural Products" *Chemistry* **2006**, *12*, 8198.
- 140 Ferrari, F. D. dans la these "Flexible synthesis of spirocyclic pyrans and piperidines" **2012**.
- 141 (a) Fürstner, A. "Olefin Metathesis and Beyond A list of abbreviations can be found at the end of this article" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012. (b) Deiters, A.; Martin, S. F. "Synthesis of Oxygen- and Nitrogen-Containing Heterocycles by Ring-Closing Metathesis" *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. (c) Grubbs, R. H. "Olefin metathesis" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.
- 142 Prusov, E.; Maier, M. E. "Synthesis of nitrogen-containing spirocyclic scaffolds via aminoallylation/RCM sequence" *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10486.
- 143 Sakagami, H.; Samizu, K.; Amikubo, T.; Ogasawara, O. "Enantiocontrolled Synthesis and Absolute Configuration of (+)-Crooksine, An Indole Alkaloid from Haplophyton Crooksii Using Chiral Piperideinol Block" *Synlett* **1996**, 163.
- 144 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^e ed. Wiley-Interscience: New York, **1999**.
- 145 Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. "A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.
- 146 Caubere, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3451.

- 147 Beller, M.; Breindl, C.; Riermeier, T. H.; Tillack, A. "Synthesis of 2,3-Dihydroindoles, Indoles, and Anilines by Transition Metal-Free Amination of Aryl Chlorides" *J. Org. Lett.* **2001**, *66*, 1403.
- 148 Curtius, T. "Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N₃H" *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3023.
- 149 Boulahjar, R.; Ouach, A.; Matteo, C.; Bourg, S.; Ravache, M.; le Guével, R.; Marionneau, S.; Oullier, T.; Lozach, O.; Meijer, L.; Guguen-Guillouzo, C.; Lazar, S.; Akssira, M.; Troin, Y.; Guillaumet, G.; Routier, S. "Novel Tetrahydropyrido[1,2-a]isoindolone Derivatives (Valmerins): Potent Cyclin-Dependent Kinase/Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors with Antiproliferative Activities and Antitumor Effects in Human Tumor Xenografts" *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9589.
- 150 Sahn, J. J.; Su, J. Y.; Martin, S. F. "Facile and Unified Approach to Skeletally Diverse, Privileged Scaffolds" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2590.
- 151 Suzuki, A. "Synthetic studies via the cross-coupling reaction of organoboron derivatives with organic halides" *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419.
- 152 (a) Schlummer, B.; Scholz, U. "Palladium-Catalyzed CN and CO Coupling –A Practical Guide from an Industrial Vantage Point" *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599. (b) Jiao, J.; Murakami, K.; Itami, K. "Catalytic Methods for Aromatic C–H Amination: An Ideal Strategy for Nitrogen-Based Functional Molecules" *ACS Catal.* **2016**, *6*, 610.
- 153 Muci, A. R.; Buchwald, S. L. "Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation" *Topics in Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131.
- 154 Sambigiato, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J. McGowan, P. C. "Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525.
- 155 Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. "Copper in cross-coupling reactions The post-Ullmann chemistry" *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.
- 156 Ghaemy, M.; Barghamadi, M. "Synthesis and Characterization of Novel Photoactive Polyamide Derived from Substituted Fluorene by Copper (I) Catalyst" *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *114*, 3464.
- 157 (a) Bouveault, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, *31*, 1306. (b) Bouveault, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, *31*, 1322.
- 158 Li, X.; Coldham, I. "Synthesis of 1,1-Disubstituted Tetrahydroisoquinolines by Lithiation and Substitution, with in Situ IR Spectroscopy and Configurational Stability Studies" *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5551.
- 159 Yang, X.; Xie, J.; Liu, W.; Zhou, Q. "Catalytic Asymmetric Hydrogenation of δ -Ketoesters: Highly Efficient Approach to Chiral 1,5-Diols" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7833.
- 160 (a) Li, C-J. "Organic reactions in aqueous media - with a focus on carbon-carbon bond formation" *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2023. (b) Li, C-J. "Organic Reactions in Aqueous Media with a Focus on Carbon–Carbon Bond Formations: A Decade Update" *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3095.
- 161 (a) Negishi, E. "Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation" *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 340. (b) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. "Ru-, Rh-, and Pd-Catalyzed C–C Bond Formation Involving C–H Activation and Addition on Unsaturated Substrates: Reactions and Mechanistic Aspects" *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731.
- 162 (a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. "Activation of C–H Bonds by Metal Complexes" *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2879. (b) Goldberg, K. I.; Goldman, A. S. "Activation and Functionalization of C–H Bonds" ACS Publications, **2004**. (c) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. "C–H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules" *Nature Chemistry*, **2013**, *5*, 369.
- 163 (a) Luh, T-Y.; Leung, M-K.; Wong, K-T. "Transition Metal-Catalyzed Activation of Aliphatic C–X Bonds in Carbon–Carbon Bond Formation" *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3187. (b) Ribas, X. "C-H and C-X functionalization: Transition Metal Mediation" RSC Publishing, **2013**.
- 164 Miyaura, N.; Suzuki, A. "Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866.
- 165 King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E-I. "Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683.
- 166 Kohei, T.; Koji, S.; Makoto, K. "Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes" *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- 167 Hatanaka, Y.; Hiyama, T. "Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate" *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.
- 168 (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. "REACTIONS OF ALLYL TIN COMPOUNDS III. ALLYLATION OF AROMATIC HALIDES WITH ALLYLTRIBUTYL TIN IN THE PRESENCE OF TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(O)" *Chem. Lett.* **1977**, 301 (b) Milstein, D.; Stille, J. K. "A

- general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium" *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- 169 Heck, R. F.; Nolley, J. P. "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides" *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- 170 Sonogashira, K.; Tohda, Y. "A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines" *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- 171 Trost, B. M.; Fullerton, T. J. "New synthetic reactions. Allylic alkylation" *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292.
- 172 Advincula, R. C. "Review of Conjugated Polymer Synthesis: Methods and Reactions" *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 5622.
- 173 Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. "Metal-Catalyzed α -Arylation of Carbonyl and Related Molecules: Novel Trends in C[BOND]C Bond Formation by C[BOND]H Bond Functionalization" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.
- 174 (a) Davies, H. M. L.; Morton, D. "Recent Advances in C–H Functionalization" *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 343. (b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. "Palladium(II)-catalyzed C–H activation/C–C cross-coupling reactions: versatility and practicality" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 5094.
- 175 (a) Senecal, T. D.; Shu, W.; Buchwald, S. L. "A general, practical palladium-catalyzed cyanation of (hetero)aryl chlorides and bromides" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 10035 (b) Wen, Q.; Jin, J.; Zhang, L.; Luo, Y. Lu, P.; Wang, Y. "Copper-mediated cyanation reactions" *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1271.
- 176 Barnard, C. F. J. "Palladium-Catalyzed Carbonylation—A Reaction Come of Age" *Organometallics*, **2008**, *27*, 5402.
- 177 Eglhoff, G.; Hulla, G. "The Alkylation of Alkanes" *Chem. Review.* **1945**, *37*, 323.
- 178 (a) Mino, T.; Matsuda, T.; Maruhashi, K.; Yamashita, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 3241. (b) Prim, D.; Marque, S.; Gaucher, A.; Campagne, J.-M. *Organic reactions (chapitre Transition-metal-catalyzed α -arylation of enolates)*, **2012**.
- 179 Semmelhack, M. F.; Stauffer, R. D.; Rogerson, T. D. "Nucleophilic aromatic substitution via a new nickel-catalyzed process and via the SRN1 reaction. Improved synthesis of cephalotaxinone" *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4519.
- 180 Ciufolini, M. A.; Qi, H.-B.; Browne, M. E. "Intramolecular arylations of soft enolates catalyzed by zerovalent palladium" *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4151.
- 181 Palucki, M.; Buchwald, S. L. "Palladium-Catalyzed α -Arylation of Ketones" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108.
- 182 Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. "Palladium-Catalyzed Direct α -Arylation of Ketones. Rate Acceleration by Sterically Hindered Chelating Ligands and Reductive Elimination from a Transition Metal Enolate Complex" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382.
- 183 Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. "Palladium-Catalyzed Regioselective Mono- and Diarylation Reactions of 2-Phenylphenols and Naphthols with Aryl Halides" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.
- 184 Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. "Palladium-Catalyzed α -Arylation of Carbonyl Compounds and Nitriles" *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234.
- 185 (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. "A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines" *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. "A Convenient Synthesis of Ethynylarenes and Diethynylarenes" *Synthesis* **1980**, 627.
- 186 Uno, M.; Seto, K.; Takahashi, S. "A new method of synthesis of arylmalononitriles catalysed by a palladium complex" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 932.
- 187 Sakamoto, T.; Katoh, E.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. "Cross-Coupling of N-Heteroaryl Halides with Active Methylene Compounds in the Presence of Tetrakis(triphenylphosphine)palladium" *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1664.
- 188 Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. "Simple, Highly Active Palladium Catalysts for Ketone and Malonate Arylation: Dissecting the Importance of Chelation and Steric Hindrance" *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473.
- 189 Beare, N. A.; Hartwig, J. F. "Palladium-Catalyzed Arylation of Malonates and Cyanoesters Using Sterically Hindered Trialkyl- and Ferrocenyldialkylphosphine Ligands" *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 541.
- 190 Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. "Palladium-Catalyzed Inter- and Intramolecular α -Arylation of Amides. Application of Intramolecular Amide Arylation to the Synthesis of Oxindoles" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6545.

- 191 Steward, J. D.; Fields, S. C.; Kanwarpal, S. K.; Pinnick, H. W. " α -Arylation of pyrrolidinones" *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2110.
- 192 Lee, S.; Hartwig, J. F. "Improved Catalysts for the Palladium-Catalyzed Synthesis of Oxindoles by Amide α -Arylation. Rate Acceleration, Use of Aryl Chloride Substrates, and a New Carbene Ligand for Asymmetric Transformations" *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402.
- 193 Willis, M. C.; Taylor, D.; Gillmore, A. T. "Palladium-Catalyzed Intramolecular O-Arylation of Enolates: Application to Benzo[b]furan Synthesis" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4755.
- 194 Muratake, H.; Nakai, H. "Intramolecular cyclization using palladium-catalyzed arylation toward formyl and nitro groups" *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2355.
- 195 Sole, D.; Peidro, E.; Bonjoch, J. "Palladium-Catalyzed Intramolecular Coupling of Vinyl Halides and Ketone Enolates. Synthesis of Bridged Azabicyclic Compounds" *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225.
- 196 MacKay, J. A.; Bishop, R. L.; Rawal, V. H. "Rapid Synthesis of the N-Methylwelwitindolinone Skeleton" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421.
- 197 Carril, M.; SanMartin, R.; Churruca, F.; Tellitu, I.; Dominguez, E. "An Advantageous Route to Oxcarbazepine (Trileptal) Based on Palladium-Catalyzed Arylations Free of Transmetallating Agents" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4787.
- 198 (a) Setsune, J.; Matsukawa, K.; Kaito, T. "Synthesis of benzofuran-2-one derivatives by copper(I)-promoted coupling reactions of o-bromophenol with active methylene compounds" *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 663. (b) Suzuki, H.; Yi, Q.; Inoue, J.; Kusume, K.; Ogawa, T. "Synthesis of α -Arylated Phenylsulfonylacetonitriles. A Useful Precursor for Substituted α -Arylalkanoic Acid and Their Derivatives" *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 887.
- 199 Okuro, K.; Furuune, M.; Miura, M.; Nomura, M. "Copper-catalyzed reaction of aryl iodides with active methylene compounds" *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7606.
- 200 Ullmann, F.; Bielecki, J. "Ueber Synthesen in der Biphenylreihe" *Chem. Ber.*, **1901**, *34*, 2174.
- 201 Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. "A General and Mild Copper-Catalyzed Arylation of Diethyl Malonate" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 269.
- 202 Xie, X.; Cai, G.; Ma, D. "Cu(I)-Proline-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Halides with Activated Methylene Compounds" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4693.
- 203 Yip, S. F.; Cheung, H. Y.; Zhou, Z.; Kwong, F. Y. "Room-Temperature Copper-Catalyzed α -Arylation of Malonates" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3469.
- 204 Huang, Z.; Hartwig, J. F. "Copper(I) Enolate Complexes in α -Arylation Reactions: Synthesis, Reactivity, and Mechanism" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1028.
- 205 Calogero, F.; Allegrini, P.; Attolino, E.; Passarella, D. "Synthesis of Silodosin by Copper-Catalysed C-C Arylation" *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6011.
- 206 Tummatorn, J.; Dudley, G. B. "Generation of Medium-Ring Cycloalkynes by Ring Expansion of Vinylogous Acyl Triflates" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1572.
- 207 Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. "A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
- 208 Fröhlig, J.; Sauter, F.; Blasl, K. "A Novel Synthesis of 3,3-(Spiro)substituted Azetidines" *Heterocycles* **1994**, *37*, 1879.
- 209 Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. "Amide bond formation using an air-stable source of AlMe₃" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5767.
- 210 (a) Romo, D.; Meyers, A. I. "Chiral non-racemic bicyclic lactams. Vehicles for the construction of natural and unnatural products containing quaternary carbon centers" *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9503. (b) Snyder, L.; Meyers, A. I. "Synthesis of enantiomerically pure hydrinden-2-ones and benz[e]inden-2-ones via asymmetric alkylations of chiral bicyclic lactams" *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7507.
- 211 Urbach, A.; Muccioli, G. G.; Stern, E.; Lambert, D. M.; Marchand-Brynaert, J. "3-Alkenyl-2-azetidiones as fatty acid amide hydrolase inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4163.
- 212 Muratake, H.; Natsume, M.; Nakaib, H. "Palladium-catalyzed intramolecular α -arylation of aliphatic ketone, formyl, and nitro groups" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11783.
- 213 List, B. "Proline-catalyzed asymmetric reactions" *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573
- 214 Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. dans "*Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*"; Pelletier, W. W., Ed.; Elsevier: New York, Vol. *13*, **1999**.
- 215 Eastwood, P.; González, J.; Gómez, E.; Caturra, F.; Balagué, C.; Orellana, A.; Domínguez, M. "Indolin-2-one p38 α inhibitors II: Lead optimization" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5270.
- 216 Fichtner, M.; Lee, E.; Tomlinson, E.; Scott, D.; Cornelius, P.; Patterson, T. A.; Carpino, P. A. "Discovery and evaluation of spirocyclic derivatives as antagonists of the neuropeptide Y5 receptor" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2738.

- 217 Zhengming, C.; Laykea, T.; Jiangchao, Y.; Khondaker, S. Patent WO2007028638, **2007** – Chem. Abstr. 2007, 146:337740.
- 218 Henry, G. D. "De novo synthesis of substituted pyridines" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043.
- 219 Katritzky, A. R.; Taylor, R. "Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects" *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *47*, 1.
- 220 (a) Katritzky, A. R.; Fan, W-Q. "Mechanisms and Rates of the Electrophilic Substitution Reactions of Heterocycles" *Heterocycles* **1992**, *34*, 2179. (b) Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. "Substitution in the Pyridine Series: Effect of Substituents" *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 229.
- 221 Illuminati, G.; Stegel, F. "The Formation of Anionic σ -Adducts from Heteroaromatic Compounds: Structures, Rates, and Equilibria" *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *34*, 305.
- 222 Joule, J. A.; Mills, K. dans "Heterocyclic Chemistry", 4^{ème} édition, Blackwell publishing Ed., Oxford, U. K., **2000**.
- 223 Katritzky, A. R.; Lam, J. N. "Heterocyclic N-Oxides and N-Imides" *Heterocycles* **1992**, *33*, 1011.
- 224 Youssef, S. "Recent trends in the chemistry of pyridine N-oxide" *ARKIVOC* **2001**, 242.
- 225 (a) Mosher, H. S.; Turner, L.; Carlsmith, A. "PYRIDINE-N-OXIDE" *Org. Synth.* **1953**, *33*, 79. (b) Sorensen, G. O.; Tang-Pedersen, A.; Pedersen, E. "Preparation and microwave spectra of [18O] pyridine N-oxide and deuterated pyridine N-oxides. Complete molecular structure of pyridine N-oxide" *J. Mol. Struct.* **1983**, *101*, 263.
- 226 Coperet, C.; Adolfsson, H.; Kuuong, T-A. V.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. A "Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740.
- 227 Bernardi, R.; Novo, B.; Resnati, G. "Reactivity of perfluoro-(*cis*-2,3-dialkyloxaziridines) with heteroaromatic nitrogen compounds" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2517.
- 228 Rousseau, R. J.; Robins, R. K. "The synthesis of various chloroimidazo[4,5-c]pyridines and related derivatives" *J. Heterocycl. Chem* **1965**, *2*, 196.
- 229 Campeau, L. C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. "A Solution to the 2-Pyridyl Organometallic Cross-Coupling Problem: Regioselective Catalytic Direct Arylation of Pyridine N-Oxides" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020.
- 230 Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. "Facile and Efficient Deoxygenation of Aromatic N-Oxides with Zinc and Aqueous Ammonium Chloride" *Synthesis* **1997**, 891.
- 231 (a) Balik, R.; Kaczmarek, L.; Malinowski, M. "Selective Reduction of the N-O Bond in Heteroaromatic N-Oxides by $\text{TiCl}_4/\text{SnCl}_2$ " *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 897. (b) Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. "An Efficient and General Method for the Deoxygenation of Organic N-Oxides Using $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ and $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ " *Synlett* **2006**, 395.
- 232 Konwar, D.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. "An Efficient General Method for the Deoxygenation of N-Arylnitrones, Azoxybenzenes, and N-Heteroarene N-Oxides" *Synthesis* **1990**, 337.
- 233 Wang, Y.; Espenson, J. H. "Efficient Catalytic Conversion of Pyridine N-Oxides to Pyridine with an Oxorhenium(V) Catalyst" *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3525.
- 234 Sanz, R.; Escribano, J.; Fernandez, Y.; Aguado, R.; Pedrosa, M. R.; Arnáiz, F. J. "Deoxygenation of N-Oxides with Triphenylphosphine, Catalyzed by -Dichlorodioxomolybdenum(VI)" *Synlett*, **2005**, 1389.
- 235 Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. "Synthesis of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives by Regio- and Stereoselective Addition to N-Activated Pyridines" *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.
- 236 Yamanaka, H.; Araki, T.; Sakamoto, T. "Site-Selectivity in the Reaction of 3-Substituted Pyridine-1-Oxides with Phosphoryl Chloride" *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2244.
- 237 (a) Ash, M.L.; Pew, R. G. "The synthesis of 2-chloromethylpyridine from 2-picoline-N-oxide" *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 939. (b) Mittelbach, M. "An Easy and Convenient Synthesis of 6-Methyl-4(1H)-pyridone-3-carboxylic Acid" *Synthesis* **1988**, 479. (c) Singh, B.; Leshner, G. Y.; Pennock, P. O. "A convenient large scale synthesis of 2,6-dimethyl-4-(trimethylstannyl)pyridine" *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1841. (d) Kaufmann, D.; Jelic, K. "PREPARATION OF 2-CHLOROPYRIDINE" *Eur. Pat.* **1992**, 463, 464. (e) Hurst, D. T. "The Nitration of Phenyl-Substituted Heterocycles" *Adv. Heterocyclic Chem.* **1993**, *58*, 215.
- 238 Constable, E. C.; Seddon, K. R. "A novel rearrangement of 2,2'-bipyridine N,N'-dioxides : The characterisation of dipyrido[1,2-b:2,3-d] isoxazolium salts as intermediates in the formation of 3-hydroxy-2,2'-bipyridines" *Tetrahedron* **1983**, *39*, 291.
- 239 Faeh, J.; Grieder, A. *Eur. Pat.* **1983**, *72*, 777.
- 240 Koenig, T.; Wieczorek, J. S. "Reactions of trichloroacetyl chloride with 2-picoline N-oxide and pyridylcarbinols" *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1530.
- 241 Voza, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1962**, *27*, 3856.
- 242 Matsumura, E. *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.* **1953**, *74*, 363.

- 243 Jung, J.-C.; Jung, Y.-J.; Park, O.-S. "PREPARATION OF 2-CHLOROPYRIDINE" *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2507.
- 244 Castro, B.; Coste, J. Patent WO9010009, **1990** – Chem. Abstr. 1990, 114:229394.
- 245 Cohen, T.; Deets, G. L. "Reaction of pyridine N-oxide with acetic anhydride in anisole and in benzonitrile" *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 55.
- 246 Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E. Davies, I. W. "A General and Efficient 2-Amination of Pyridines and Quinolines" *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554.
- 247 Shoji, T.; Okada, K.; Ito, S.; Toyota, K.; Morita, N. "Synthesis of 1-(pyridyl, quinolyl, and isoquinolyl)azulenes by Reissert–Henze type reaction" *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5127.
- 248 Longredan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. "Mild Addition of Nucleophiles to Pyridine-N-Oxides" *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1840.
- 249 Longredan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. "General and Mild Preparation of 2-Aminopyridines" *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5254.
- 250 Lecointre, B.; Azzouz, R.; Bischoff, L. "Mild addition of carbon nucleophiles to pyridine and quinoline N-oxides under different activation conditions" *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1913.
- 251 Donnenberg, M. *Escherichia coli*, 2^e ed. **2013**.
- 252 Jacobsen, K. H.; Wiersma, S. T. "Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005" *Vaccine*, **2010**, *28*, 6653.
- 253 Centre de recherche sur la conservation des collections : <http://www.mycota-crc.ccc.mnhn.fr>.
- 254 (a) Lacroix, I.; Biton, J.; Azerad, R. "Microbial models of drug metabolism: microbial transformations of Trimegestone (RU27987), a 3-keto-delta(4,9(10))-19-norsteroid drug" *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2329.
(b) Srisilam, K.; Veeresham, C. "Biotransformation of drugs by microbial cultures for predicting mammalian drug metabolism" *Biotechnol. Adv.* **2003**, *21*, 3.
- 255 Straathof, A. J. J.; Panke, S.; Schmid, A. "The production of fine chemicals by biotransformations" *Curr. Opin. Biotechnology* **2002**, *13*, 548.
- 256 Panke, S.; Held, M.; Wubbolts, M. "Trends and innovations in industrial biocatalysis for the production of fine chemicals" *Curr. Opin. Biotechnology* **2004**, *15*, 272.
- 257 Müller, M. "Chemical diversity through biotransformations" *Curr. Opin. Biotechnology* **2004**, *15*, 591.
- 258 Lamb, D.; Waterman, M.; Kelly, S. L.; Guengerich, F. P. "Cytochromes P450 and drug discovery" *Curr. Opin. Biotechnology* **2007**, *18*, 504.
- 259 Drauz, K.; Gröger, H.; May, O. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Vol. 1 – 3, 3^e éd., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- 260 Gröger, H. "Hydroxy Functionalization of Non-Activated C-H and C=C Bonds: New Perspectives for the Synthesis of Alcohols through Biocatalytic Processes" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3067.
- 261 Schrewe, M.; Ladkau, N.; Hler, B. B.; Schmid, A. "Direct Terminal Alkylamino-Functionalization via Multistep Biocatalysis in One Recombinant Whole-Cell Catalyst" *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1693.
- 262 Dennig, A.; Isdorf, N. L.; Liu, H.; Schwaneberg, U. "Regioselective o-Hydroxylation of Monosubstituted Benzenes by P450 BM3" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8459.
- 263 Jin, J.-F.; Hanefeld, U. "The selective addition of water to C=C bonds; enzymes are the best chemists" *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2502.

Fanny MAGNE

Synthèse d'hétérocycles spiraniques à visée thérapeutique

Résumé :

Depuis quelques années, l'élaboration de molécules spiraniques connaît un essor considérable avec, en particulier, comme but essentiel l'accroissement de la diversité moléculaire considérée à ce jour comme insuffisamment développée. L'objectif de cette thèse de doctorat a été la synthèse de nouvelles entités tricycliques arylaliphatiques possédant un carbone spiranique et ce, en complément des travaux antérieurement effectués au laboratoire.

Dans un premier temps, nous avons choisi de générer des molécules regroupant des structures de type indane-1,2'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine). La possibilité de fixer par exemple un groupe fonctionnel tel qu'un amide ou un bras espaceur voire de substituer le noyau aromatique nous a permis d'exploiter les différentes directions de l'espace. Dans un second temps, nous avons développé une réaction d'arylation intramoléculaire en position α de groupements électroattracteurs. Cette arylation catalysée par des métaux (dans notre cas le cuivre) permet d'accéder à des composés aux motifs spiroindane- ou spirotétraline-1,3'-(azétidine, pyrrolidine et pipéridine). Dans un troisième temps, nous avons étudié les réactions d'addition nucléophiles intramoléculaires de pyridines *N*-activées pour accéder à des structures spirocycliques pyridiniques fonctionnalisées. Des essais préliminaires utilisant de l'anhydride acétique comme agent activant nous ont permis de générer les intermédiaires recherchés.

Afin d'accroître la diversité moléculaire et découvrir de nouveaux fragments susceptibles de nous mener à des agents thérapeutiques, nous nous sommes intéressés, dans un dernier temps, au domaine des biotechnologies blanches en exploitant le potentiel des micro-organismes et de leurs enzymes pour fonctionnaliser des liaisons C-H non activées présentes au sein de charpentes spirocycliques préalablement préparées.

Mots clés : Spirocycles bi- ou tricycliques, Métathèse, Substitution nucléophile, Cuivre, α -Arylation, Pyridines *N*-activées, Biotechnologies blanches.

Spiranic heterocycles synthesis for therapeutic applications

Summary :

In recent years, the elaboration of spirocyclic molecules has arisen, particularly with an essential purpose to increase of molecular diversity which is not sufficiently developed to date. The objective of this work was the synthesis of new arylaliphatic tricyclic entities with spiranic carbon and it in addition to previous work in the laboratory.

Firstly, we have chosen to generate molecules having indane-1,2'-(azetidine, pyrrolidine and piperidine) moiety. The possibility of incorporating a functional group such as an amide, a spacer group or even a substituent on the aromatic ring has allowed us to exploit all space directions. Secondly, we have developed an intramolecular arylation in α position of the electroattractive groups. This metal catalyzed arylation, (in this case copper) provides access to compounds with spiroindane or spirotetraline-1,3'-(azetidine, pyrrolidine and piperidine) patterns. Thirdly, we have studied the intramolecular nucleophilic addition of *N*-activated pyridine to accede to spirocyclic functionalized pyridine structures. Preliminary tests using acetic anhydride as the activating agent allowed us to generate some desired intermediates.

Last but not least, in an effort to increase the molecular diversity and the discovery of new fragments that could lead us to therapeutic agents, we were interested in the field of white biotechnology by harnessing the potential of microorganisms and their enzymes to functionalize in activated C-H bonds in previously prepared spirocyclic scaffolds.

Key words: Bi- or tricyclic spirocycles, Metathesis, Nucleophilic substitution, Copper, α -Arylation, *N*-activated pyridines, White biotechnology.



ICOA
Université d'Orléans, Pôle de Chimie
BP 6759, Rue de Chartres
45067 Orléans Cedex 2

